

Minireview: Endokrines Vitamin-D-System in der humanen Haut

Ein Forschungsschwerpunkt der Universitätshautklinik des Saarlandes

Minireview: Endocrine Vitamin D System in Human Skin

A Research Focus at the Department of Dermatology of the Saarland University Hospital

Autoren

L. Trémezaygues, T. Vogt, J. Reichrath

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256096>
Akt Dermatol 2011; 37:
12–18 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Lea Trémezaygues
Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum
des Saarlandes
Kirrbergerstr. 1 – Gebäude 18
66421 Homburg/Saar
lea-louisa.tremezaygues@
uks.eu

Zusammenfassung

▼
Unser Verständnis über die Bedeutung des Vitamin-D-Stoffwechsels in der menschlichen Haut hat sich in den letzten Jahren wesentlich erweitert. Wir wissen heute, dass Vitamin-D-Mangel nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen des Knochen- und Kalziumstoffwechsels, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für zahlreiche weitere Erkrankungen (u.a. verschiedene Krebserkrankungen, kardio-vaskuläre Erkrankungen, Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen) assoziiert ist [1]. Die Haut ist das einzige Organ, das nach Sonnenlichtexposition zur Synthese von Vitamin D befähigt ist. Anderer-

seits stellt eine übermäßige UV-Exposition einen wesentlichen Faktor für die Entstehung von epithelalem Hautkrebs dar. Es besteht also ein Dilemma zwischen den positiven und negativen Wirkungen des Sonnenlichts abzuwägen. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ und viele seiner Analoga werden in der Dermatologie zudem erfolgreich in der Therapie der Psoriasis vulgaris eingesetzt. In diesem Artikel wird der aktuelle Wissensstand zur Bedeutung des Vitamin-D-Stoffwechsels in der humanen Haut zusammengefasst. Neue Aspekte zum Einsatz von Vitamin D und dessen Analoga in der Dermatologie zur Hautkrebsprävention sowie zur Therapie der Psoriasis sollen hier erläutert werden.

Vitamin-D₃-Stoffwechsel in der Haut

▼
Vitamin D₃ (auch Cholecalciferol, Colecalciferol oder Calcitriol) entsteht als Vorläufer des biologisch aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃, Calcitriol) in der menschlichen Haut unter dem Einfluss von UVB-Licht aus 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) [1,2]. 7-DHC wird im Körper aus Cholesterin gebildet. Unter unseren Lebensbedingungen werden nur etwa 10–20% des benötigten Vitamin D (Vitamin D₂, Ergocalciferol und Vitamin D₃, Cholecalciferol) mit der Nahrung aufgenommen. Etwa 80–90% des vom menschlichen Organismus benötigten Vitamin D müssen in der Haut synthetisiert werden [1,2]. Mindestens 9 enzymatische Reaktionen sind an der UV-bedingten kutanen Vitamin-D-Synthese beteiligt, hierunter 4 fotoreversible Reaktionen und eine nicht reversible Fototransformation [3]. Die Bildung von Vitamin D in der Haut hängt neben anderen Faktoren, wie der Dauer der UV-Exposition und der Fläche des exponierten Hautareals, wesentlich von Wellenlänge und Dosis der UV-Strahlung ab, u.a. auch von dem Verhältnis von UVB-(280–320 nm) zu UVA-

Strahlung (320–380 nm) [4]. Die Epidermis ist mit ihren Lipidschichten, der Konzentration an 7-DHC und dem enthaltenen Pigment hauptverantwortlich für die Selektivität, die Effizienz und die interindividuellen Unterschiede in der Vitamin-D₃-Synthese in menschlicher Haut [5]. Das mit der Nahrung aufgenommene oder in der Haut gebildete Vitamin D gelangt über die Blutbahn zur Leber, wo es durch ein Zytochrom-P450-Enzym, die Vitamin D-25-Hydroxylase (CYP27A1), in C-25 Position ein erstes Mal hydroxyliert wird. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) ist der Hauptmetabolit des Vitamin D₃ im Blutplasma. Im Tubulusapparat der Niere erfolgt anschließend eine zweite Hydroxylierung in C-1-Position durch ein weiteres Zytochrom-P450-Enzym, die 25-Hydroxyvitamin D-1α-Hydroxylase (CYP27B1). Dadurch entsteht der biologisch aktive Metabolit des Vitamin D: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ [1,2]. Die Konzentration des 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ im Blut wird über einen Rückkopplungsmechanismus durch 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ selbst (über eine Induktion des 1,25-Dihydroxyvitamin-D-metabolisierenden Enzyms [1,25-Dihydroxyvitamin-D-24-Hy-

droxyvase, CYP24A1] sowie über Parathormon (Parathyrin, PTH), Calcium und verschiedene Zytokine wie Interferon γ (IFN γ) oder Tumornekrosefaktor α (TNF α) reguliert [6]. Lange Zeit wurde vermutet, dass nur die Niere in der Lage ist, 25-Hydroxyvitamin D₃ in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ umzuwandeln. In-vitro-Versuche und Studien an nephrektomierten Patienten haben jedoch inzwischen gezeigt, dass auch zahlreiche extrarenale Zellen, u. a. Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, Osteoblasten, Dickdarm- und Prostata-Zellen, durch die Expression der 1 α -Hydroxylase befähigt sind, 25-Hydroxyvitamin D₃ in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ zu verwandeln [7,8]. Sowohl die 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) als auch die 25-Hydroxylase (CYP27A1) konnten in Keratinozyten nachgewiesen werden [8,9]. Keratinozyten besitzen somit die enzymatischen Voraussetzungen zur vollständigen Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ aus 7-DHC. Dies konnte die Arbeitsgruppe um Bodo Lehmann auch an einem In-vivo-Hautmodell bestätigen [3]. Das in extrarenalen Geweben gebildete 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ wird nach heutiger Auffassung nicht ins Blut abgegeben und ist nicht an der Regulation des Knochen- und Kalziumstoffwechsels beteiligt. Es reguliert ortsständig neben Proliferation und Differenzierung eine Vielzahl von weiteren, gewebsspezifischen Funktionen.

Der Abbau von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ erfolgt in den Nierentubuluszellen sowie in anderen Zelltypen über eine dritte Hydroxylierung in C-24-Position durch ein weiteres Zytochrom-P450-Enzym, die 24-Hydroxylase (CYP24). Es entsteht 24,25-Dihydroxycholecalciferol, welches biologisch nur schwach wirksam ist [10]. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ hat nach heutigem Kenntnisstand eine 100–1000-fach höhere biologische Aktivität als alle anderen bekannten natürlichen Vitamin-D-Metaboliten [10].

Fotokarzinogenese



Fotokarzinogenese epithelialer Hauttumoren

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass kumulative hohe UV-Exposition und Sonnenbrände für die Pathogenese von Plattenepithelkarzinomen [11–13], Basalzellkarzinomen [13,14] und malignen Melanomen eine wichtige Rolle spielen [15,16]. Heutzutage ist allgemein akzeptiert, dass chronische Lichtexposition den größten Risikofaktor für die Entstehung von epithelialen Hauttumoren darstellt [17].

Das solare Lichtspektrum wird in verschiedene Banden unterteilt, die sich in ihren physikalischen und biologischen Eigenschaften unterscheiden. Man unterscheidet zwischen UV-A (315–400 nm), UV-B (280–315 nm) und UV-C (Wellenlänge < 280 nm) [8]. Der überwiegende Anteil des kurzwelligen, hochenergetischen und destruktiven UV-Spektrums kann die Erdoberfläche nicht erreichen, da die Ozonschicht kurze Wellenlängen bis zu 310 nm (UV-C und einen Teil der UV-B Strahlung) absorbiert [8]. Die verschiedenen Schichten der menschlichen Haut absorbieren die UV-Strahlung wellenlängenabhängig. Da die UV-B-Strahlung fast vollständig von der Epidermis absorbiert wird, erreichen nur 20% der UV-B-Strahlen die basale Epidermis oder das Stratum papillare [8]. Im Gegensatz dazu penetriert UV-A-Strahlung tiefer in die Dermis und erreicht zu bis zu 30–50% das Stratum papillare. Die unterschiedlichen Absorptionmuster der verschiedenen Wellenlängen erklären zumindest teilweise, warum UV-B-Effekte (Hautkrebsentstehung einbegriffen) vor allem in der Epidermis und UV-A-Effekte (Hautalterung, solare Elastose) eher in der Dermis zu erwarten sind [8]. Es ist gut be-

kannt, dass die DNA eine wichtige Chromophore in der Epidermis darstellt. Ihr Absorptionsmaximum liegt bei einer Wellenlänge von 260 nm. Sowohl UV-A- als auch UV-B-Strahlung können strukturelle DNA-Schäden verursachen. UV-B induziert molekulare Rearrangements der DNA, die die Bildung charakteristischer Fotoprodukte mit mutagenem Potenzial verursachen. Meist handelt es sich hierbei um Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPD) und 6–4-Fotoprodukte. Das genotoxische Potenzial der UV-A-Strahlung entfaltet sich überwiegend über indirekte Mechanismen wie z. B. oxidative Schäden.

Es konnte gezeigt werden, dass Genmutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Hauttumoren spielen. Zu nennen sind insbesondere p53-Mutationen (aktinische Keratosen, Plattenepithelkarzinome) sowie Mutationen im patched (PTCH)/sonic hedgehog Stoffwechselweg (Basalzellkarzinome). Mutationsassoziierte Inaktivierungen des p53-Tumorsuppressorgens spielen eine wichtige Rolle sowohl in der Initiation als auch in der Progression von Plattenepithelkarzinomen [19]. Forschungsergebnisse der letzten Jahre konnten zeigen, dass eine Mutation des p53-Gens in epidermalen Keratinozyten die Bildung sogenannter „sunburn cells“ reduziert und somit das Überleben präkanzeröser Keratinozyten fördert [19]. Desweiteren führt eine chronische UV-Exposition zu einer Akkumulation von p53-Mutationen in der Haut, was den initiierten Keratinozyten einen selektiven Wachstumsvorteil verschafft und deren klonale Expansion erlaubt, welche wiederum zur Bildung aktinischer Keratosen führt [19]. Was die Pathogenese von Basalzellkarzinomen betrifft, so konnte ein wichtiger Zusammenhang mit Mutationen in folgenden Genen gezeigt werden: PTCH, SMOH und TP53 [20]. Zudem ist festzustellen, dass eine Suppression des kutanen Immunsystems einen weiteren Mechanismus darstellt, über den die solare UV-Strahlung (auch in suberythemalen Dosen) eine Hautkrebsentstehung induziert und fördert [21]. Immunsuppressive Eigenschaften konnten sowohl für UV-B- als auch für UV-A-Strahlung nachgewiesen werden [21]. Zudem wird spekuliert, dass UV-B über die Produktion von Vitamin D in der Haut zu einer lokalen Immunsuppression beiträgt [22].

UV-Exposition und malignes Melanom

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre konnten glaubhaft einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Melanomen und kurzzeitiger, intensiver UV-Exposition darstellen. Eine wichtige Rolle scheint hier vor allem Sonnenbränden in der frühen Kindheit zuzukommen [16,23]. Durch verschiedene Forschergruppen wurde bewiesen, dass das Risiko an einem malignen Melanom zu erkranken mit abnehmendem Breitengrad zum Äquator stetig zunimmt [24,25]. Chronische, weniger intensive UV-Exposition gilt dagegen nicht als Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms. Ihr scheint vielmehr eine protektive Wirkung zuzukommen [26–29]. Die Forschergruppe um Grass und Bopp analysierte die Melanom-Sterblichkeit in unterschiedlichen Berufen [29]. Sie kamen zu dem Schluss, dass Männer, die ihre berufliche Tätigkeit im Gebäude ausüben, ein erhöhtes Melanom-Risiko haben, was die Assoziation zwischen Melanom-Risiko und intermittierender UV-Exposition unterstreicht. Andererseits schienen im Freien arbeitende Probanden in den Versuchen von Grass und Bopp geringfügig vor dem Auftreten von Melanomen geschützt zu sein [29].

Vitamin-D-Synthese der Haut und Sonnenschutz: Welches ist der optimale 25(OH)D-Serumspiegel zum Schutz vor Krebs und anderen Erkrankungen?

Wie oben bereits beschrieben, stellt eine übermäßige UV-Exposition einen wesentlichen Faktor für die Entstehung von epithelalem Hautkrebs dar. Aus diesem Grund ist der Sonnenschutz ein essenzieller Bestandteil der Präventionsprogramme zur Protektion vor Hautkrebs. Andererseits muss ca. 90% des vom Organismus benötigten Vitamin D in der Haut unter Sonnenlichteinwirkung gebildet werden. Neben zahlreichen weiteren positiven Effekten (u.a. auf Kalzium- und Knochenstoffwechsel, Muskulatur und Herz-Kreislauf-System; protektive Wirkung gegen Autoimmunerkrankungen) wird Vitamin D inzwischen auch eine krebsprotektive Wirkung zugeschrieben [30,31]. Epidemiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass mit zunehmender Entfernung des Wohnorts vom Äquator das Risiko ansteigt, an verschiedenen malignen Tumoren (u.a. Mamma-, Ovarial-, Kolon- und Prostatakarzinom) zu erkranken. Ein Zusammenhang dieser Beobachtung mit niedrigen Vitamin-D-Serumspiegeln wurde nachgewiesen.

Wie oben bereits dargestellt, konnte inzwischen gezeigt werden, dass im Gegensatz zu früheren Annahmen auch zahlreiche extrarenale Zellen, u.a. Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, Osteoblasten, Dickdarm- und Prostata-Zellen, durch die Expression der 1 α -Hydroxylase befähigt sind, 25-Hydroxyvitamin D₃ in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ zu verwandeln [7,8]. Daher wird 1,25(OH)₂D₃ heute als ein in zahlreichen Geweben zur lokalen Wachstumskontrolle ortsständig produzierter Faktor angesehen. So sprechen die Ergebnisse von kürzlich publizierten Studien für einen protektiven Effekt von lokal produziertem 1,25(OH)₂D₃ bei der Pathogenese unterschiedlicher Malignome. Auch über einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Stoffwechsel der Haut und der Entwicklung des malignen Melanoms wurde berichtet. Ein Polymorphismus des VDR-Gens korreliert mit einer ungünstigen Prognose des malignen Melanoms (Fokl T) [32]. Neuere Literaturdaten sprechen für einen ungünstigeren klinischen Verlauf der Melanomerkkrankung bei Vorliegen niedriger 25(OH)D-Serumspiegel [32,33].

Nach dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand muss zusammenfassend davon ausgegangen werden, dass bei einer maßvollen, nicht intensiven Sonnenlichteinstrahlung die protektiven gegenüber den mutagenen Effekten des Sonnenlichts überwiegen. Wir wissen heute, dass in den meisten Regionen kurzzeitige und begrenzte Sonnenlichtexposition genügt, um einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel zu erzielen [34]. Die Exposition des Körpers in Badekleidung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) Sonnenlicht entspricht der oralen Einnahme von mindestens 10 000 IU Vitamin D. Deshalb wird die Exposition von weniger als 18% der Körperoberfläche (z. B. Gesicht, Hände und Arme) 2–3 \times /Woche mit einer Dosis von bis zu $\frac{1}{3}$ oder $\frac{1}{2}$ MED im Frühjahr, Sommer und Herbst als ausreichend angesehen, um einen genügenden Vitamin-D-Spiegel zu erzielen (entspricht etwa 5 min für Personen mit Hauttyp II in Boston im Juli zur Mittagszeit). Bei längerer Sonnenlichtexposition sollte unbedingt ein ausreichender Sonnenschutz durchgeführt werden, um einem Sonnenbrand und anderen schädlichen Folgen exzessiver Sonnenlichtexposition vorzubeugen [34].

Insbesondere bei Populationen mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines Vitamin-D-Mangels (z. B. bettlägerige Menschen in Pflegeheimen, Menschen mit Hauttyp I oder Patienten, die unter immunsuppressiver Behandlung einen konsequenten UV-

Schutz betreiben müssen) sollte der Vitamin-D-Serumspiegel konsequent überwacht werden [35]. Ein Vitamin-D-Mangel sollte unbedingt behandelt werden, beispielsweise durch orale Vitamin-D-Substitution. Eine effiziente und sichere Methode ist die einmal wöchentliche orale Gabe von 50 000 IU über insgesamt acht Wochen. Zur Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin D-Versorgung, besonders bei bettlägerigen Patienten in Pflegeheimen, empfiehlt sich die einmalig monatliche Gabe von 50 000 IU Vitamin D p. o.

Psoriasis vulgaris: eine Standortbestimmung zu Pathogenese und Immunologie

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronische Dermatose unklarer Ätiologie. Man vermutet heutzutage eine multifaktorielle Genese, an der mehrere Gene beteiligt sind. Populations-, Familien- und Zwillingsstudien unterstreichen die starke und komplexe genetische Komponente in der Entwicklung der Psoriasis vulgaris [36]. Obwohl eine Assoziation der Erkrankung mit bestimmten HLA-Antigenen (vor allem mit HLA-Cw6) seit langer Zeit bekannt ist, konnte bisher kein spezifischer genetischer Marker für die Psoriasis identifiziert werden [37].

Ergebnisse zahlreicher Studien sprechen dafür, dass die epidermale Hyperproliferation psoriatischer Hautläsionen primär durch Zellen des Immunsystems, am ehesten durch T-Lymphozyten, vermittelt wird [38]. Der Hauptanteil an T-Lymphozyten befindet sich in psoriatischer Haut perivaskulär in der Dermis; zum Teil auch in der Epidermis. Aktivierte CD4⁺- und/oder CD8⁺-T-Zellen exprimieren in psoriatischen Läsionen HLA-DR, den Interleukin-Rezeptor CD 25 sowie spezifische Immunmediatoren und Zytokine wie Interleukin 2 und Interferon γ [38–41]. Somit ist die Psoriasis überwiegend eine Th1-vermittelte Erkrankung [42]. Die Aktivierungssignale für die Entwicklung psoriatischer Läsionen sind bisher unbekannt. Man vermutet jedoch einen Zusammenhang zwischen Superantigenen wie der N-terminalen Komponente des bakteriellen M-Proteins und der Initiation einer T-Zell-Proliferation in psoriatischen Läsionen [38,40–44]. Einer weiteren Hypothese zufolge könnte es sich bei der Psoriasis um eine Immunantwort auf (Auto-)Antigene in der Haut handeln, welche noch nicht genauer charakterisiert und identifiziert werden konnten. Dieser Hypothese zufolge beginnt die Psoriasis vulgaris mit einer Sensibilisierungsphase, während welcher die dendritischen Zellen in der Haut zu den regionären Lymphknoten migrieren, wo sie diese, bislang noch nicht charakterisierten, Antigene naiven T-Zellen präsentieren. Im Anschluss an diese Sensibilisierungsphase entwickeln sich die charakteristischen psoriatischen Läsionen durch die nachfolgende Auswanderung von T-Zellen in die Haut [38].

Vitamin-D-Stoffwechsel in normaler und psoriatischer Haut

Wie bereits erläutert, wird Vitamin D in der Haut unter dem Einfluss von UV-B synthetisiert. Die Haut ist jedoch nicht nur Produktions-, sondern auch Zielorgan des Vitamin D [45,46]. Der biologisch aktive Metabolit 1,25(OH)₂D₃ hat sowohl genomische als auch nichtgenomische Effekte auf die Haut. Die nichtgenomischen Effekte sind mit dem Einfluss auf den intrazellulären Kalzium-Stoffwechsel verbunden [47,48]. Gabe von 1,25(OH)₂D₃ führt zu einem raschen Anstieg des freien zytosolischen Kalzi-

umspiegels in Keratinozyten [47, 48]. Genomische Effekte werden durch die Bindung an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) vermittelt. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dosisabhängig die terminale Differenzierung von Keratinozyten fördert und deren Proliferation hemmt [49–51]. Ferner wirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf viele Zelltypen, die an immunologischen Reaktionen beteiligt sind, wie z. B. Lymphozyten, Makrophagen und Langerhans-Zellen [52, 53]. Die Effekte des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf das Melanin-system in der Haut sind bis heute widersprüchlich. Die meisten Studien sprechen dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jedoch eine regulatorische Funktion in der Melanogenese zu [54]. Auch Sebozyten konnten in neuesten Studien als Zielzellen des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ identifiziert werden [55]. In-vitro-Untersuchungen konnten zeigen, dass humane SZ95-Sebozyten den VDR exprimieren und die enzymatische Maschinerie zur Synthese und Verstoffwechslung biologisch aktiver Vitamin-D-Metaboliten besitzen (CYP27A1, CYP27B1, CYP24) [55]. Eine Inkubation der SZ95-Sebozyten mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ resultierte in einer Zeit- und Dosis-abhängigen Modulation von Zellproliferation, Zell-Zyklus-Regulierung, Lipid-Konzentration und Interleukin-6/-8-Sekretion in vitro sowie in einer Hochregulierung der RNA-Expression von VDR und CYP24A1 [55].

Physiologische und pharmakologische Effekte von Vitamin D und dessen Analoga in normaler und psoriatischer Haut

Die genauen Mechanismen, die der Wirkung von Vitamin-D-Analoga in der Therapie der Psoriasis zugrunde liegen, sind bis heute nicht vollständig bekannt. Immunhistochemische und molekularbiologische Studien deuten darauf hin, dass der antiproliferative Effekt von topisch appliziertem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ auf epidermale Keratinozyten stärker ist als die Effekte auf die dermale Inflammationsreaktion im Rahmen der Psoriasis. In situ konnte in läsionaler psoriatischer Haut nach topischer Applikation von Vitamin-D-Analoga eine Modulation zahlreicher epidermaler Proliferations- (proliferating cell nuclear antigen [PCNA] und Ki-67-Antigen) und Differenzierungsmarker (Involucrin, Transglutaminase K, Filaggrin, Zytokeratine 10,16) nachgewiesen werden [56]. Interessanterweise waren die Effekte auf die dermale Inflammationsreaktion nach topischer Applikation von Vitamin-D-Analoga weniger ausgeprägt (CD-Antigene, Zytokine, HLA-DR etc.). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die niedrigere Bioverfügbarkeit des Hormons im dermalen Kompartiment im Vergleich zur Epidermis sein [56].

Ferner konnten molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass die klinische Verbesserung der Psoriasis unter einer topischen Therapie mit Vitamin-D-Analoga mit einem Anstieg der VDR mRNA korreliert [57]. Die Tatsache, dass es bei „Nonrespondern“ zu keinem Anstieg der VDR mRNA kommt, lässt vermuten, dass die Fähigkeit des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, das Wachstum der Keratinozyten zu regulieren, sehr eng mit der Expression des VDR verknüpft ist. Daten zu Bedeutung von VDR-Polymorphismen sind dagegen uneinheitlich. VDR-Polymorphismen haben einer koreanischen Studie zufolge keinen Einfluss auf das klinische Ansprechen auf Calcipotriol [58]. Colin et al. konnten wiederum einen Zusammenhang zwischen einem VDR-Polymorphismus (FokI) und dem klinischen Ansprechen auf eine topische Therapie mit Vitamin-D-Analoga nachweisen [59].

Die aktuelle Datenlage zur Bedeutung des Serumspiegels von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oder $25(\text{OH})\text{D}$ bei Patienten mit Psoriasis vulgaris

ist ebenfalls widersprüchlich. Mehrere Studien berichten jedoch über erniedrigte $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel bei Patienten mit manifester Psoriasis [60].

Einsatz von Calcitriol zur Therapie der Psoriasis

Zahlreiche Studien belegen, dass Vitamin-D-Analoga, inklusive Calcipotriol, Tacalcitol, Hexafluoro-1,25-Dihydroxyvitamin D_3 [61] und Maxacalcitol, effektiv und sicher in der Langzeittherapie der Psoriasis eingesetzt werden können [62–68]. Eine 2-mal tägliche Applikation von bis zu 100 g einer Calcipotriol-haltigen Salbe (50 µg Calcipotriol/g Salbe) pro Woche erwies sich in der Lokalthherapie der Psoriasis als effektiver als ein Betamethason-valerat-haltiges Externum [69]. Bei bis zu 10% der Patienten entwickelt sich nach topischer Applikation von Calcipotriol (50 µg/g), v. a. im Gesicht eine milde Dermatitis [70]. Diese Nebenwirkung wird nach topischer Applikation von Calcitriol nicht beobachtet. Eine allergische Kontaktdermatitis nach Anwendung von Vitamin-D-Analoga ist insgesamt sehr selten und muss von einer Reaktion auf weitere Inhaltsstoffe der Externa abgegrenzt werden (z. B. Propylenglykol). In einer Studie war Maxacalcitol (25 µg/g) effektiver in der Lokalthherapie der Psoriasis als Calcipotriol (50 µg/g). Die häufigste Nebenwirkung nach Anwendung einer Maxacalcitol-haltigen Salbe (6–50 µg/g) ist ein lokales Brennen der Haut [65]. Bei 3 von 4 Patienten, die in der Studie diese Nebenwirkung entwickelt haben, führten die Symptome zu einem Therapieabbruch [65].

Ein doppelblinder, Placebo-kontrollierter Halbseitenversuch bewies die Wirksamkeit und Sicherheit einer topischen Therapie mit Hexafluoro-1,25(OH) $_2\text{D}_3$ (5 µg/g) bei Patienten mit Psoriasis [66]. Nebenwirkungen traten in Form milder Hautirritationen auf, welche jedoch nicht zu einem Abbruch der Studie führten. Anfänglich zeigte sich bei einigen Patienten nach topischer Therapie mit Hexafluoro-1,25(OH) $_2\text{D}_3$ (5 µg/g) ein kopfsteinpflasterartiges Muster, welches jedoch nach einer Therapiedauer von 3–4 Wochen verschwand. Die mit Hexafluoro-1,25(OH) $_2\text{D}_3$ (5 µg/g) behandelten Psoriasis-Plaques zeigten zudem genau, wie nach Behandlung mit anderen Vitamin-D-Analoga, eine milde perilesionale Schuppung [66].

Wirksamkeit und Sicherheit einer topischen Therapie mit Tacalcitol (4 µg/g and 20 µg/g) konnte ebenfalls durch zahlreiche Studien bewiesen werden [67, 68]. In einer dieser Studien wurde das Präparat insgesamt gut vertragen und es wurden keine schweren oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet [68]. Allerdings wurde die Therapie bei 5,9% der Patienten aufgrund von Hautirritationen abgebrochen. Die größte Anzahl an kutanen Nebenwirkungen konnte in der Initialphase der Behandlung beobachtet werden, diese nahmen im Verlauf merklich ab [68].

4 unabhängige Studien zur Evaluation der lokalen Sicherheitsparameter der verschiedenen Vitamin-D-Analoga (kumulative Hautreizung, Kontaktsensibilisierung, fotoallergisch und foto-toxische Reaktionen) wurden analysiert [71]. Calcitriol-3 µg/g-Salbe wurde im Vergleich zu Calcipotriol und Tacalcitol als nicht-irritativ beurteilt. Tacalcitol wurde als leicht irritativ und Calcipotriol als moderat hautreizend eingestuft. Calcitriol-3 µg/g-Salbe führte zu keiner Sensibilisierung. Im Rahmen der Studien konnten keinerlei fotoallergische Reaktionen festgestellt werden [71]. Eine Langzeitbeobachtungsstudie konnte auch die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Calcitriol-Substitution als potenzielle Therapie der Psoriasis nachweisen [72]. Von 85 in die Studie eingeschlossenen Patienten, die eine orale Therapie mit Calcitriol

über 36 Monate bekamen, zeigte sich bei 88% eine Verbesserung der Hauterkrankung [72]. Um die Wirkung auf die Kalzium-Reabsorption zu vermeiden, ist es dabei essenziell, das Calcitriol zu später Abendstunde zu substituieren. Perez et al. konnten zeigen, dass hierdurch, sowie durch eine Begrenzung der täglichen Kalzium-Zufuhr auf 1000 mg, Calcitriol-Dosen von 2–4 µg/Nacht von Patienten mit Psoriasis gut toleriert werden [72].

Patienten mit Psoriasis brauchen in der Regel lebenslang eine intermittierende Therapie. Vitamin-D-Analoga haben sich in der topischen Therapie als effektiv erwiesen; es wurde keine Tachyphylaxie beschrieben. Eine Lokaltherapie kann somit endlos fortgeführt werden und ist gerade auch für Hautareale geeignet, die bei Psoriatikern häufig schwer zu behandeln sind oder schlecht auf andere Lokaltherapien ansprechen. Auch zur topischen Anwendung bei Kindern oder bei Patienten mit HIV sind Vitamin-D-Analoga gut geeignet.

Behandlung der Psoriasis capitis

Die Wirksamkeit einer Calcipotriol-Lösung konnte in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie nachgewiesen werden. 49 Patienten wurde 2-mal täglich über 4 Wochen behandelt. 60% der mit Calcipotriol behandelten Patienten zeigten eine Beschwerdefreiheit bzw. merkliche Besserung des Befundes, im Vergleich zu 17% in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet [73].

Behandlung der Nagelpsoriasis

Eine Nagelbeteiligung findet sich bei ca. 50% der Patienten. Nägel sind üblicherweise schwer zu behandeln und sprechen nur langsam auf Therapien an. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Calcipotriol-haltige Externa in der Therapie der Nagelpsoriasis effektiv sind [74].

Behandlung von Gesicht und Intertrigines

Obwohl die Anwendung von Calcipotriol im Gesicht und im Bereich der Intertrigines aufgrund der möglichen Hautreizung nicht empfohlen wird, tolerieren die meisten Patienten eine topische Anwendung auch in diesen Lokalisationen. Es konnte gezeigt werden, dass Calcitriol-Salbe (3 µg Calcitriol/g) besser toleriert wurde und effektiver war als Calcipotriol-Salbe (50 µg Calcipotriol/g) [75].

Behandlung von Kindern mit Psoriasis

In den vergangenen Jahren konnte nachgewiesen werden, dass eine Lokaltherapie mit Vitamin-D-Analoga inklusive Calcitriol-Salbe (3 µg/g) eine effektive, sichere und verlässliche Therapieoption in der Therapie psoriatischer Hautläsionen bei Kindern darstellt [76–78].

Behandlung von HIV-Patienten mit Psoriasis

Holick et al. behandelten einen HIV-positiven Patienten mit Psoriasis. Das Ansprechen auf topische und orale Therapie mit Calcitriol war gut. Es gab weder einen Hinweis auf ein Fortschreiten der HIV-Erkrankung noch auf Veränderungen in der Anzahl an T-Lymphozyten, CD4+- oder CD8+-Zellen [79].

Kombination von Vitamin-D-Analoga mit anderen Therapien

Es wurde berichtet, dass die Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Vitamin-D-Analoga bei Patienten mit Psoriasis gesteigert werden kann durch eine Kombination mit Methotrexat (MTX), sehr niedrigen oralen Gaben von Cyclosporin (2 mg/kg KG/Tag),

oralem Acitretin, topischem Dithranol, topischen Steroiden, PUVA (Psoralen plus UV-A) und UV-B oder Schmalspektrum UV-B-Fototherapie [80–88].

Eine Kombination von Calcipotriol mit MTX ist nach heutigem Kenntnisstand sicher und gut verträglich [87]. Sie resultiert in einer niedrigeren Kumulativdosis des MTX verglichen mit einer MTX-Monotherapie. Hierdurch reduziert sich das Risiko von MTX-induzierten Nebenwirkungen [87]. Eine Kombination von Calcipotriol-Salbe und einer oralen Therapie mit Acitretin zeigte ein signifikant besseres Ansprechen bei geringerer Kumulativdosis von Acitretin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die mit Acitretin allein behandelt wurde. Die Anzahl an Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar [82]. Eine komplette Remission oder 90% Verbesserung des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) wurde bei 50% der Patienten observiert, die mit Calcipotriol/Cyclosporin behandelt wurden vs. 11,8% in der Placebo/Cyclosporin-Gruppe. Die Anzahl an Nebenwirkungen war auch hier in beiden Gruppen vergleichbar.

Kragballe u. Mitarb. konnten zeigen, dass die Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Calcipotriol durch simultane UV-B-Fototherapie gesteigert werden kann. Eine Kombination einer topischen Therapie mit Calcipotriol mit einer Schmalspektrum UV-B-Fototherapie erwies sich in der Therapie der Plaque Psoriasis als sehr effektiv [84]. Vitamin-D-Analoga können hierbei zu jeder Zeit bis zu 2 Stunden vor oder unmittelbar nach der Bestrahlung aufgetragen werden. Die Ergebnisse eines kontrollierten Halbsseitenversuches zeigen, dass eine Vorbehandlung der Psoriasis mit dem Vitamin-D-Derivat Tacalcitol das Ansprechen auf eine 311-nm-UV-B-Fototherapie steigert [89]. Zudem konnte gezeigt werden, dass Tacalcitol-Salbe (4 µg/g) und 0,1%-Tazaroten-Gel vergleichbar effektiv die therapeutischen Effekte einer PUVA-Therapie bei Patienten mit Plaque-Psoriasis steigern [90]. Unerwünschte Nebenwirkungen traten mit Tazaroten häufiger auf als mit Tacalcitol, waren aber insgesamt mild und durch Reduktion der Tazaroten-Konzentration auf 0,05% vollständig reversibel. Es wurde postuliert, dass beide Wirkstoffe außerdem durch ihren UV-A-sparenden Effekt mögliche Langzeitschäden der UV-A-Strahlung vermindern.

Eine Kombination aus topischer Therapie mit Calcipotriol-Salbe (50 µg/g) und Betamethason-haltiger Salbe erwies sich als effektiver und weniger hautreizend als eine 2-mal tägliche Anwendung von Calcipotriol [83], weshalb Kombinationsprodukte heutzutage in der Lokaltherapie der Psoriasis vulgaris sehr häufig eingesetzt werden.

Abstract

Minireview: Endocrine Vitamin D System in Human Skin

Our understanding of the relevance of the vitamin D metabolism in human skin has significantly improved during the last years. Today it is commonly accepted that vitamin D deficiency is not only associated with affections of the bone- and calcium-metabolism, but also with an elevated risk for multiple other diseases (e. g. different cancers, cardio-vascular-diseases, infections, autoimmune diseases) [1]. The skin is the only organ that is capable of synthesizing vitamin D after exposure to sunlight. On the other hand, UV-exposure is one of the major risk factors for epithelial skin cancer. Thus there is a conflict between positive and negative properties of sunlight. In this article we summarize the cur-

rent scientific knowledge about the importance of the vitamin D metabolism in the skin. Furthermore, we elucidate new aspects about the use of vitamin D and its analogs in dermatology, especially in the prevention of skin cancer and in the therapy of psoriasis.

Literatur

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *NEJM* 2007; 357: 266–281
- Trémezaygues L. In vitro Untersuchungen in humanen Keratinozyten über mögliche protektive Eigenschaften von 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ gegen UVB- und niedrigdosierte ionisierende Strahlung. Med. Doktorarbeit 2009
- Lehmann B, Genehr T, Knuschke P et al. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in an in vitro human skin equivalent model. *Journal of Investigative Dermatology* 2001; 117: 1179–1185
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210: 203–205
- Bikle DD, Neumanic MK, Gee E, Elias P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ production by human keratinocytes. *J Clinical Invest* 1986; 78: 557–566
- Holick MF. Evolution and function of Vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 3–28
- Bektas M. Mechanism of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induced apoptosis in human keratinocytes. Med. Doktorarbeit 1999
- Lehmann B, Tiebel O, Meurer M. Expression of vitamin D₃ 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D₃ or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents – preliminary study. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 507–510
- Fu GK, Lin D, Zhang MY et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1961–1970
- Bikle DD, Halloran BP, Riviere JE. Production of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ by perfused pig skin. *J Clinical Invest* 1994; 102: 796–798
- Trémezaygues L, Sticherling M, Pfohler C et al. Cutaneous photosynthesis of vitamin D: an evolutionary highly-conserved endocrine system that protects against environmental hazards including UV-radiation and microbial infections. *Anticancer Res* 2006; 26: 2743–2748
- Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356–361
- Kricker A, Armstrong BK, English DR. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 367–392
- Neale RE, Davis M, Pandeya N et al. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 380–386
- Shirakawa AK, Nagabuko D, Hieshima K et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *Journal of Immunology* 2008; 180: 2786–2795
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45–460
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344: 975–983
- Rass K. UV-damage and DNA-repair in basal and squamous cell carcinomas. In: Reichrath J ed. *Molecular mechanisms of basal cell and squamous cell carcinomas*. Landes Bioscience/Medical Intelligence Unit. Berlin: Springer; 2006
- Melnikova VO, Ananthaswamy HN. p53 protein and non-melanoma skin cancer. In: Reichrath J ed. *Molecular mechanisms of basal cell and squamous cell carcinomas*. Landes Bioscience/Medical Intelligence Unit. Berlin: Springer; 2006
- Reifenberger J, Wolter M, Knobbe CB et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005; 152: 43–51
- Baron ED. The immune system and nonmelanoma skin cancers. In: Reichrath J ed. *Molecular mechanisms of basal cell and squamous cell carcinomas*. Landes Bioscience/Medical Intelligence Unit. Berlin: Springer; 2006
- Reichrath J, Rappl G. Ultraviolet (UV)-induced immunosuppression: is Vitamin D the missing link? *J Cell Biochem* 2003; 89: 6–8
- Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319–324
- Green A, Siskind V. Geographical distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Med J Aust* 1983; 1: 407–410
- Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude and melanoma incidence in nonwhite populations – US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol* 2005; 141: 477–481
- Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73: 198–203
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JC. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure – the western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 1985; 35: 427–433
- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R et al. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seboreic warts, melanocytic nevi, atypical nevi and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 1087–1093
- Gass R, Bopp M. Mortality from malignant melanoma: epidemiological trends in Switzerland. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94: 1295–1300
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867–1875
- Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B et al. Reduced serum 25-Hydroxyvitamin D levels in Stage IV melanoma patients. *Anticancer research* 2009; 29: 3669–3674
- Reichrath J, Querings K. No evidence for reduced 25-hydroxyvitamin D serum levels in melanoma patients. *Cancer Cause Control* 2004; 15: 97–98
- Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol* 2002; 146: 24–30
- Reichrath J. A plea for the detection and treatment of vitamin-D deficiency in transplant recipients. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1015–1016
- Querings K, Reichrath J. A plea for detection and treatment of vitamin D deficiency in patients under photoprotection, including patients with xeroderma pigmentosum and basal cell nevus syndrome. *Cancer Cause Control* 2004; 15: 219
- Christophers E, Henseler T. Patient subgroups and the inflammatory pattern in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 88–92
- Elder JT, Henseler T, Christophers E et al. Of genes and antigens: the inheritance of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 1505–1535
- Nickoloff BJ, Schroder JM, von den Driesch P et al. Is psoriasis a T-cell disease? *Exp Dermatol* 2000; 9: 359–375
- Lee RE, Gaspari AA, Lotze MT et al. Interleukin 2 and psoriasis. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1811–1815
- Barker JN, Jones ML, Mitra RS et al. Modulation of keratinocyte derived interleukin-8 which is chemotactic for neutrophils and T lymphocytes. *Am J Pathol* 1991; 139: 869–876
- Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 18S–19S
- Schlaak JF, Buslau M, Jochum W et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 145–149
- Van Reijnsen FC, Druijnzeel-Koomen CAFM, Kalthoff FS et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 1841–1192
- Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 225–228
- Holick MF, Smith E, Pincus S. Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1677–1682
- Holick MF. Photobiology, physiology and clinical applications for Vitamin D. In: Goldsmith LA ed. *Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1991: 928–956
- Bittiner B, Bleehen SS, Mac Neil S. 1 α -25-(OH)₂Vitamin D₃ increases intracellular calcium in human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1991; 124: 12230–12235
- MacLaughlin JA, Cantley LC, Holick MF. 1,25(OH)₂D₃ increases calcium and phosphatidylinositol metabolism in differentiating cultured human keratinocytes. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 81–87
- Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 α -25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown under serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 709–714

- 50 Hosomi J, Hosoi J, Abe E et al. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1-alpha 25-dihydroxy-vitamin D₃. *Endocrinol* 1983; 113: 1950–1957
- 51 Gniadecki R, Serup J. Stimulation of epidermal proliferation in mice with 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ and receptor-active 20-EPI analogues of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 621–624
- 52 Rigby WFC. The immunobiology of vitamin D. *Immunol today* 1988; 9: 54–58
- 53 Texereau M, Viac J. Vitamin D, immune system and skin. *Europ J Dermatol* 1992; 2: 258–264
- 54 Ranson M, Posen S, Mason RS. Human melanocytes as a target tissue for hormones: in vitro studies with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, alpha-melanocyte stimulating hormone, and beta-estradiol. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 593–598
- 55 Krämer C, Seltmann H, Seifert M et al. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes *in vitro*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 113 (1–2): 9–16
- 56 Reichrath J, Müller SM, Kerber A et al. Biologic effects of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 19–28
- 57 Chen ML, Perez A, Sanan DK et al. Induction of vitamin D receptor mRNA expression in psoriatic plaques correlates with clinical response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 637–641
- 58 Lee DY, Park BS, Choi KH et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with clinical response to calcipotriol in Korean psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2002; 294 (1–2): 1–5
- 59 Colin EM, Weel AEAM, Uitterlinden AG et al. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 211–216
- 60 Staber B, Oxholm A, Klemp P, Christiansen C. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1987; 67 (1): 65–68
- 61 Holick MF, Chen ML, Kong XF, Sanan DK. Clinical uses for calciotropic hormones 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone related peptide in dermatology: a new perspective. *J Invest Dermatol (Symp Proc)* 1996; 1: 1–9
- 62 Perez A, Chen TC, Turner A et al. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 238–246
- 63 Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by topical vitamin D₃ analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 119: 223–230
- 64 Van de Kerkhof PCM, van Bokhoven M, Zultak M, Czarnetzki BM. A double-blind study of topical 1 α -25-dihydroxyvitamin D₃ in psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 661–664
- 65 Barker JN, Ashton RE, Marks R et al. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 1999; 141 (2): 274–278
- 66 Durakovic C, Malabanan A, Holick MF. Rationale for use and clinical responsiveness of hexafluoro-1,25-dihydroxyvitamin D₃ for the treatment of plaque psoriasis: a pilot study. *Br J Dermatol* 2001; 144 (3): 500–506
- 67 Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M et al. Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 microg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002; 12 (5): 463–468
- 68 Van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146 (3): 414–422
- 69 Kragballe K, Gjertsen BT, de Hoop D et al. Double-blind right/left comparison of calcipotriol and betametasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991; 337: 193–196
- 70 Serup J. Calcipotriol irritation: Mechanism, diagnosis and clinical implication. *Acta Derm Venereol (Stockh) Abstract* 1994; 186: 425
- 71 Queille-Roussel C, Duteil L, Parneix-Spake A et al. The safety of calcitriol 3 microg/g ointment. Evaluation of cutaneous contact sensitization, cumulative irritancy, photoallergic contact sensitization and phototoxicity. *Eur J Dermatol* 2001; 11 (3): 219–224
- 72 Perez A, Raab R, Chen TC et al. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1070–1078
- 73 Green C, Ganpule M, Harris D et al. Comparative effects of calcipotriol (MC 903) solution and placebo (vehicle of MC 903) in the treatment of psoriasis of the scalp. *Br J Dermatol* 1994; 130: 483–487
- 74 Petrow W. Treatment of a nail psoriasis with calcipotriol. *Akt Dermatol* 1995; 21: 396–400
- 75 Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003; 148 (2): 326–333
- 76 Saggese G, Federico G, Battini R. Topical application of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 389–392
- 77 Perez A, Chen TC, Turner A, Holick MF. Pilot study of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for treating psoriasis in children. *Arch Dermatol* 1995; 131: 961–962
- 78 Travis LB, Silverberg NB. Psoriasis in infancy: therapy with calcipotriene ointment. *Cutis* 2001; 68: 341–344
- 79 Reichrath J, Holick MF. Psoriasis and other skin diseases. In: Feldman D, Wesley-Pike J, Glorieux FH eds. *Vitamin D*. 2nd Edition. London: Elsevier; 2005: 1791–1804
- 80 Grossman RM, Thivolet J, Claudy A et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: a result of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 68–74
- 81 Kerschner M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow band UVB. *Lancet* 1993; 342: 923
- 82 Cambazard F, van de Kerkhof PCM, Hutchinson PE and the Calcipotriol Study Group. Proceedings of the 3rd International Calcipotriol Symposium. Munich Germany, 23–24 1996
- 83 Ortonne JP. Calcipotriol in combination with betametasone dipropionate. *Nouv Dermatol* 1994; 13: 736–751
- 84 Kragballe K. Combination of topical calcipotriol (MC 903) and UVB radiation for psoriasis vulgaris. *Dermatologica* 1990; 181: 211–214
- 85 Mascaro JM. Vitamin D and psoralen plus UVA radiation. *Cutis* 2002; 70: 13–15
- 86 Van de Kerkhof P. Vitamin D and systemic therapy. *Cutis* 2002; 70: 16–20
- 87 De Jong EM, Mork NJ, Seijger MM et al. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. *Br J Dermatol* 2003; 148: 318–325
- 88 Monastirli A, Georgiou S, Pasmazi E et al. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15 (4): 246–251
- 89 Messer G, Degitz K, Plewig G, Rocken M. Pretreatment of psoriasis with the vitamin D₃ derivative tacalcitol increases the responsiveness to 311-nm ultraviolet B: results of a controlled, right/left study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 628–629
- 90 Tzaneva S, Honigsman H, Tanew A, Seeber A. A comparison of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitol plus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 748–753