

Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011

Alexander Nast¹, Wolf-Henning Boehncke², Ulrich Mrowietz³, Hans-Michael Ockenfels⁴, Sandra Philipp⁵, Kristian Reich⁶, Thomas Rosenbach⁷, Adel Sammain¹, Martin Schlaeger⁸, Michael Sebastian⁹, Wolfram Sterry¹⁰, Volker Streit¹¹, Matthias Augustin¹², Ricardo Erdmann¹, Joachim Klaus¹³, Joachim Koza¹³, Siegrid Müller¹⁴, Hans-Dieter Orzechowski¹⁵, Stefanie Rosumeck¹, Gerhard Schmid-Ott¹⁶, Tobias Weberschock², Berthold Rzany¹

- (1) Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- (2) Zentrum der Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt/M.
- (3) Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- (4) Haut- und Allergieklinik, Klinikum Hanau
- (5) Psoriasisstudienzentrum, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- (6) Dermatologikum Hamburg
- (7) Niedergelassener Dermatologe, Osnabrück
- (8) Niedergelassener Dermatologe, Oldenburg
- (9) Niedergelassener Dermatologe, Mahlow
- (10) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- (11) Niedergelassener Dermatologe, Buchholz
- (12) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Hamburg
- (13) Deutscher Psoriasis Bund e.V.
- (14) Pflegevertreterin, Ravenstein
- (15) Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- (16) Berolina Klinik, Löhne

1 Einführung

Alexander Nast, Berthold Rzany

1.1 Bedarfsanalyse/Probleme in der Versorgung der Patienten

Die Psoriasis vulgaris stellt eine häufige und fast immer chronisch verlaufende dermatologische Erkrankung dar.

Die Prävalenz der Psoriasis beträgt in den westlichen Industrienationen 1,5–2 % [1]. Ungefähr 80 % davon sind an einer Psoriasis vulgaris erkrankt. In Deutschland sind somit etwa 1,6 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen. Bei über 90 % der Patienten kommt es zu einem chronischen Verlauf [1].

Die erkrankten Patienten leiden an einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch ihre Erkrankung an der Psoriasis vulgaris.

Untersuchungen zur Einschränkung der Lebensqualität bei den Patienten haben ergeben, dass durch die Erkrankung in Abhängigkeit vom Schweregrad eine er-

hebliche Belastung in Form einer Behinderung bzw. psychosozialen Stigmatisierung bestehen kann [2]. In Patientenbefragungen wurde eine Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt, die u. a. vergleichbar ist mit der eines Typ-2-Diabetes oder einer chronischen Lungenerkrankung [3].

Die aktuelle Versorgung der Patienten führt zu einer geringen Zufriedenheit der Patienten mit ihren Therapien, zudem besteht eine schlechte Adhärenz.

Aus Patientenbefragungen ist bekannt, dass nur ca. ein Viertel der Patienten eine hohe Zufriedenheit mit ihrem Therapieerfolg angeben, wohingegen gut 50 % eine mittlere und ca. ein Fünftel eine geringe Zufriedenheit angeben [4]. Zudem besteht eine hohe Rate an Adhärenzproblemen bzgl. der Einnahme von Medikamenten von bis zu 40 % [5]. Gründe dafür sind u. a. schlechte Verträglichkeit, Angst sowie mangelnde Information des Patienten bzgl. möglicherweise auftre-

tender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, schlechte Wirksamkeit und hoher Aufwand [6, 7].

Es bestehen Unsicherheiten bei der Anwendung systemischer Therapien.

Nast et al. zeigten in einer kleinen Befragung von 39 niedergelassenen Dermatologen, dass in der Selbsteinschätzung bei 76 % der Befragten Unsicherheiten bei der Verordnung systemischer Medikamente bestehen. 79 % der Befragten gingen zudem davon aus, dass durch diese Unsicherheiten eine Unterversorgung der Patienten mit systemischen Therapien erfolgt [8].

Es besteht eine Unterversorgung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit systemischen Therapien.

Nast et al. zeigten in einer Studie im Jahre 2006 bei 54 niedergelassenen Dermatologen, dass bei 2 294 Patientenbesuchen von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei ca. 50 % der

Patienten ausschließlich eine topischen Therapie verordnet wurde. 17 % erhielten zusätzlich eine UV-Therapie und nur ca. 30 % erhielten eine systemische Therapie [9].

Die Gesamtkosten durch die Erkrankung stellen eine hohe volkswirtschaftliche Belastung dar.

Pro Psoriasispatient entstehen unter Berücksichtigung der Kosten für die gesetzliche Kranken- und Rentenversicherung (z. B. durch Arbeitsunfähigkeit) sowie Kosten für den Patienten selbst (z. B. für Basistherapeutika) Krankheitskosten von ca. 2 866 € pro Jahr [10]. Im Jahr 2002 wurden ca. 20 000 Patienten mit Psoriasis vulgaris stationär behandelt, vorwiegend zur Initialbehandlung und bei schweren Schüben. Bei der AOK West ergaben sich aufgrund der Psoriasis vulgaris bei männlichen Versicherten 7,35 und bei weiblichen Versicherten 4,94 Arbeitsunfähigkeitsfälle/10 000 Versicherte (28 bzw. 27 Tage) pro Jahr [11].

1.2 Ziele der Leitlinie

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Psoriasis vulgaris zur Verfügung zu stellen. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Induktionstherapie der leichten bis schweren Psoriasis vulgaris der männlichen und weiblichen Erwachsenen.

Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bzgl. der in den Studien nachgewiesenen Wirksamkeit

Die persönlichen Erfahrungen und tradierten Therapiekonzepte der Ärzte bzgl. der Wirksamkeit der einzelnen Therapien der Psoriasis vulgaris sollen ergänzt und gegebenenfalls ersetzt werden durch eine evidenzbasierte Beurteilung der zu erwartenden Ergebnisse der jeweiligen Therapieoptionen aus Sicht der medizinischen Wissenschaftler.

Hilfe zur optimalen Durchführung der Therapien

Insbesondere durch die ausführliche Darstellung der systemischen sowie der Photo- und Photochemotherapien mit

einer genauen Beschreibung der Anwendung und mit Hinweisen zu Sicherheitsaspekten sollen Vorbehalte gegenüber Therapieverfahren auf Seiten der Ärzte und der Patienten abgebaut werden und eine rechtzeitige, suffiziente und optimale Therapie sichergestellt werden. Durch eine rechtzeitige Information und Einleitung von suffizienten Therapien sollen schwere Verläufe, die oftmals zu stationärer Aufnahme und Arbeitsunfähigkeit führen, reduziert werden.

Verbesserung des Kenntnisstandes der Patienten zu den bestehenden Therapieoptionen

Eine zusätzliche für Patienten bearbeitete Version der Leitlinie ist in Vorbereitung. Diese soll den Patienten einen Überblick über die möglichen Therapien bieten und den Kenntnisstand bzgl. möglicher Komplikationen sowie der optimalen Durchführung der Therapien erhöhen.

Förderung der Compliance/Adhärenz

Eine gute Compliance/Adhärenz ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch eine gemeinsame individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien durch Arzt und Patient, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Quality-of-Life-Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und hierdurch die Compliance/Adhärenz zusätzlich gefördert werden.

1.3 Indikatoren zur Versorgungsqualität

Radtke et al. haben in einem Delphi-Verfahren acht Qualitätsindikatoren zur Messung der Versorgungsqualität von Patienten mit Psoriasis ermittelt [12]. Diese Qualitätsindikatoren können bezogen auf die Gesamtpopulation der Psoriasispatienten auch als Messgrößen zum Monitoring der Veränderungen der Versorgungsqualität durch die Leitlinien verwendet werden: (1) Durchschnittlicher PASI der Gesamtpopulation; (2) Durchschnittlicher DLQI der Gesamtpopulation; (3) Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris bezogen auf PASI (> 20) an der Gesamtpopulation; (4) Anteil der Patienten mit schwerer

Psoriasis bezogen auf DLQI (> 10) an der Gesamtpopulation; (5) Anteil der Patienten, die schon einmal eine systemische Therapie erhalten haben; (6) Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis (PASI > 20), die vormals/aktuell eine systemische Therapie erhalten; (7) Anteil der Patienten, die wegen Ihrer Psoriasis innerhalb der letzten fünf Jahre stationär behandelt werden mussten bezogen auf die Gesamtpopulation; (8) durchschnittliche Anzahl an Tagen mit Arbeitsunfähigkeit wegen Psoriasis bezogen auf die Gesamtpopulation.

1.4 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

Mit den in dieser Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind, auch wenn sie nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Behandlung der Psoriasis vulgaris beteiligt sind. Darüber hinaus ist ein Update der für Patienten bearbeiteten Version der Leitlinie in Vorbereitung. Des Weiteren soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u. a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Dosierungen oder Angabe von Gegenanzeigen, Arzneimittelinteraktion u. a. in der Leitlinie vollständig und aktuell sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Autoren und Verlag bitten jeden Benutzer um das Mitteilen eventuell auffallender Ungenauigkeiten.

Wie jede Wissenschaft ist auch die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse über die vorhandenen Therapien sowie neue Therapieoptionen nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissensstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

1.5 Methodik

Eine ausführliche Beschreibung der Methodik der Leitlinienerstellung sowie der Vorgehensweise findet sich im Methodenreport zur Leitlinie (www.psoriasisleitlinie.de).

Es handelt sich um ein Update der 2006 publizierten ersten Version der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris sowie des Kurzupdates 2009. Bei dem Update wurden des Weiteren die aktuellen Versionen der EU-Leitlinie sowie der britischen Leitlinie zur Behandlung mit Biologics berücksichtigt [13–17].

Als Grundlage für die Konzeption der ersten Fassung der Leitlinie wurde die niederländische Arbeit mit dem Titel „Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis“ verwendet [18].

Kapitelanordnung

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Reihenfolge der Kapitel wie folgt gewählt wurde: topische Therapie, Phototherapie, systemische Therapie sowie sonstige Therapien. Die einzelnen Unterkapitel sind alphabetisch angeordnet und stellen keine Wertung in Bezug auf Wirksamkeit und Anwendungsempfehlungen dar.

Datenbasis

Zur Beurteilung der Effektivität der einzelnen Therapieverfahren wurde eine erneute systematische Literaturrecherche mit Stand November 2009 durchgeführt, die zusätzlich zu den 6 224 Publikationen der ersten Fassung 1 443 neue Studien erfasste, von denen schließlich 155 Studien entsprechend den Einschlusskriterien dieser Leitlinie (siehe Anlage 1) zur Bewertung der Effektivität berücksichtigt wurden. Diese Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität anhand eines Literaturbeurteilungsformulars (LBF) begutachtet. Die anderen Aspekte der Leitlinie wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der Experten beurteilt. Zusätzlich wurden für den Zeitraum 2006–2007 die Ergebnisse der Literaturrecherche der EU-Leitlinie integriert. Der Stichtag bei der EU-Leitlinie für die Biologics war der 16. Oktober 2007 sowie für die übrigen systemischen Therapeutika der 15. August 2006.

Tabelle 1: Evidenzgrad.

A₁	Meta-Analyse, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A ₂ -Level beinhaltet, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind.
A₂	Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studie von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang).
B	Randomisierte, klinische Studie von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studie (nicht-randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studie).
C	Nicht-vergleichende Studie.

lungensformulars (LBF) begutachtet. Die anderen Aspekte der Leitlinie wurden entsprechend vorliegender Literatur ohne systematische Auswertung sowie unter Berücksichtigung der langjährigen persönlichen Erfahrungen der Experten beurteilt. Zusätzlich wurden für den Zeitraum 2006–2007 die Ergebnisse der Literaturrecherche der EU-Leitlinie integriert. Der Stichtag bei der EU-Leitlinie für die Biologics war der 16. Oktober 2007 sowie für die übrigen systemischen Therapeutika der 15. August 2006.

Systematische Übersichtsarbeit zu topischen Therapien [19]

In der systematischen Übersichtsarbeit von Mason et al. zur topischen Therapie werden Berechnungen zum Vergleich Verum gegen Placebo sowie „head-to-head-trials“ mit direktem Vergleich zweier Therapien durchgeführt. Die Wirksamkeit ist umso größer, je stärker der Wert von Null differiert (die Maximalwerte in der Mason-Arbeit liegen bei 1,5–2). Um eine statistische Signifikanz zu erreichen, darf das 95%ige Konfidenzintervall die Null nicht mit einschließen.

Studien, die bereits in der Mason-Arbeit erfasst wurden, sind nicht zusätzlich mittels LBF ausgewertet worden. Um für die Mason-Arbeit bei der Betrachtung einer Therapieart den maximalen Evidenzgrad A₁ vergeben zu können, muss die Berechnung der Wirksamkeitsdaten in der entsprechenden Metaanalyse mindestens drei Studien einschließen.

Berechnung der Tagesmedikamentenkosten

Für die vergleichende Bewertung der Kosten der Antipsoriatika wird in der vorliegenden Leitlinie aus Gründen der Standardisierung ein Modellpatient mit folgenden Merkmalen zugrunde gelegt:

- männlicher Patient, Alter: 45 Jahre, Größe: 1,80 m, Körpergewicht: 75 kg
- Erkrankung von 10 % der Körperoberfläche
- PASI von 10
- keine Komorbidität
- keine aktuelle Vorbehandlung

Der mittlere Salbenverbrauch bei topischer Therapie wird auf 5 g pro Anwendung, bei zweimaliger Applikation täglich somit auf 10 g, taxiert. Berücksichtigt wurden in der Regel die Preise nach Roter Liste 2010 für mittlere Packungsgrößen (N2) [20].

Die Kosten für die Induktionstherapie wurden auf der Basis der effektiven Medikamentenverbräuche ermittelt. Über die reinen Medikamentenkosten hinaus wurden keine anderen Kosten benannt. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die anteiligen Kosten angesetzt, wenn das therapeutische Wirkintervall den 12-Monats-Zeitraum überträgt.

Evidenzbewertung

Die Evidenz zur Wirksamkeit jeder Intervention wurde systematisch untersucht. Jeder einzelnen Studie wurde ein ihrer methodischen Qualität entsprechender Evidenzgrad zugeordnet (Tabelle 1). Die Gesamtlage der Evidenz zu einer Intervention als Monotherapie erhielt zusätzlich für die Effektivitätsbeurteilung ein Evidenzniveau (Tabelle 2).

Konsensuspflichtige Passagen

Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenzen verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch graue, umrahmte Felder markiert.

Tabelle 2: Evidenzniveau.

1	Studien vom Evidenzgrad A ₁ oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad A ₂ .
2	Studien vom Evidenzgrad A ₂ oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad B.
3	Studien vom Evidenzgrad B oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad C.
4	Wenig oder keine systematische empirische Evidenz.

Tabelle 3: Standardformulierungen zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen.

↑↑	wird empfohlen	starke Empfehlung für eine Maßnahme
↑	kann empfohlen werden	Empfehlung für eine Maßnahme
→	kann erwogen werden	offene Empfehlung
↓	kann nicht empfohlen werden	Empfehlung gegen eine Maßnahme
↓↓	wird nicht empfohlen	starke Empfehlung gegen eine Maßnahme

Therapieempfehlung

Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung. Diese Leitlinie bietet wissenschaftlich begründete Entscheidungshilfen zur Auswahl einer geeigneten Therapie und ist eine medizinische Hilfe zum optimalen Einsatz des notwendigen Therapieverfahrens.

Die im Text formulierten Empfehlungen werden bei ausgewählten Schlüsselempfehlungen grafisch durch die Darstellung der Stärke der Therapieempfehlung unterstützt. Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden Standardformulierungen verwendet (Tabelle 3).

Entsprechend der Fokussierung der Leitlinie auf die Induktionstherapie wurden im Rahmen des Updates die Empfehlungstexte auf diese Phase begrenzt. Hiermit sind z. T. Aussagen aus der Vorversion weggefallen. Dies ist vielmehr als Vereinheitlichung und nicht als Auf-

oder Abwertung der vorher beschriebenen Präparate zu sehen.

Die Stärke der Empfehlung berücksichtigt sowohl Wirksamkeitsaspekte mit Angabe der Evidenzlage als auch die Aspekte Sicherheit, Praktikabilität und Kosten/Nutzen-Verhältnis u. a. Die Stärke der Empfehlung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentiert.

Konsensusverfahren

Die Konsentierung erfolgte in einer repräsentativen Expertengruppe, die jeweils von den entsprechenden Berufsverbänden nominiert wurden (siehe Verantwortlichkeiten). Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany, MSc, der über einen entsprechenden Qualifikationsnachweis durch die AWMF verfügt. Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Es wurde generell ein starker Konsens (> 90 %) angestrebt, bei fehlendem Konsens erfolgte, wenn selbst nach

ausgiebiger Diskussion und erneuter Darstellung der Evidenzlage keine Einigung erzielt werden konnte, eine Angabe zur uneinheitlichen Entscheidungssituation bei der entsprechenden Empfehlung. Stimmberechtigt in der Konsensuskonferenz waren alle Mitglieder des Autorengremiums, die zusätzlichen Fachvertreter andere Fachgebiete, die Pflegevertreterin sowie die Patientenvertreter (siehe Verantwortlichkeiten). Für jene Interventionen, für die aus zeitlichen Gründen kein Konsens im Rahmen der Konsensuskonferenz erzielt werden konnte, wurde im Folgenden eine Delphi-Abstimmung durchgeführt. Hier wurde ein standardisiertes Abstimmungsformular an die Teilnehmer gesendet. Nach Auswertung der Abstimmungen wurden die Ergebnisse anonym an die Gruppe zurückgespiegelt, bis ein starker Konsens erzielt werden konnte.

(Für weitere Details siehe Methodenreport unter www.psoriasis-leitlinie.de)

2 Einleitung

Ulrich Mrowietz, Kristian Reich

Die Psoriasis ist mit ihren verschiedenen klinischen Formen eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen der Haut. Für betroffene Patienten bedeutet die Psoriasis eine meist jahrzehntelange Beeinträchtigung vieler Aspekte des täglichen Lebens, verbunden mit einem großen persönlichen Aufwand, teilweise erheblicher Stigmatisierung und sozialer Ausgrenzung. Die sozioökonomische Bedeutung für die Gesellschaft ist gekennzeichnet durch die Chronizität der Erkrankung, Einschränkungen der Produktivität der Erkrankten und insgesamt nicht unerhebliche Therapiekosten. Die angemessene Behandlung der Psoriasis kann Hautsymptome deutlich lindern und die Lebensqualität verbessern. Eine optimale Versorgung von Patienten mit Psoriasis ist ein zentrales Anliegen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen.

2.1 Epidemiologie und Begleiterkrankungen

Nach dem klinischen Bild werden eine pustulöse und eine Plaque-Typ-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) unterschieden. Die Psoriasis vulgaris als häufigste Form hat in Deutschland eine Prävalenz von über 2 % [21], d. h. etwa 1,5 Millionen Menschen sind betroffen. Fast ausschließlich diese klinische Variante wurde in Therapiestudien untersucht, daher beziehen sich die in dieser Leitlinie getroffenen Aussagen, sofern nicht anders vermerkt, auf die Psoriasis vulgaris.

Innerhalb der Psoriasis vulgaris sind verschiedene Phänotypen unterschieden worden, basierend auf der Akuität der Läsionen und dem Verlauf der Erkrankung – so eine akute eruptive Variante und ein chronisch-stationärer Typ [22], wobei letzterer durch entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien bevorzugt in Studien vertreten ist. Auch in einer älteren Einteilung wurde der Versuch unternommen, Angaben über den Verlauf und die Prognose der Erkrankung aufzunehmen. Als sogenannte Typ-1-Psoriasis wurde eine Erkrankung mit Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr, positiver Familienanamnese, deutlicher Assoziation zu HLA-Cw6 und eine Tendenz zu schwererem Verlauf bezeichnet (Henseler und Christophers), bei Typ-2-Psoriasis

(Spättyp) soll die Erstmanifestation jenseits des 40. Lebensjahres erfolgen, bei oft negativer Familienanamnese und weniger ausgeprägter Assoziation zu genetischen Markern sowie einer Tendenz zu einem leichteren Verlauf.

Die Psoriasis wird heute als systemische Erkrankung aufgefasst, die Hautsymptome, eine mögliche Gelenkbeteiligung sowie charakteristische Komorbiditäten umfasst. Eine Psoriasis Arthritis (PsA) ist etwa bei jedem fünften Patienten zu diagnostizieren, der aufgrund einer Psoriasis beim Dermatologen behandelt wird [23]. Zu den typischen Komorbiditäten zählen andere chronisch entzündliche Erkrankungen mit möglicherweise überlappenden Krankheitsmechanismen, die gehäuft bei Patienten mit Psoriasis auftreten, wie die rheumatoide Arthritis (ca. vierfach häufiger) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (ca. zweifach häufiger) und metabolische Veränderungen wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetesneigung, Adipositas und arterielle Hypertonie [21, 24–30]. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall und eine erhöhte Mortalität mit einer um ca. drei bis vier Jahre verkürzten Lebenserwartung wird insbesondere für jüngere Patienten mit schwerer Schuppenflechte angenommen [28]. Die mit der Psoriasis verbundenen Komorbiditäten erfordern eine vielfältige Medikation, die insbesondere bei der Auswahl einer systemischen Therapie zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist [31]. Auch für bestimmte psychische Störungen, darunter Affektstörungen und Depressionen, wird eine Assoziation mit Psoriasis angenommen [32].

2.2 Genetik

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Faktoren und Umwelteinflüsse (Infekte, Rauchen, Einnahme bestimmter Medikamente) in der Pathogenese zusammenwirken. Basierend auf Zwilling- und Familienstudien wird der genetische Anteil am Psoriasisrisiko auf ca. 60–70 % geschätzt, wobei von einem komplexen Zusammenspiel verschiedener genetischer Faktoren ausgegangen wird, deren Wirkung sich „summiert“. Kopplungsstudien haben verschiedene Suszeptibilitätsloci (PSORS) identifiziert, von denen PSORS1 auf Chromosom 6p21 in allen

Untersuchungen reproduziert werden konnte. Das in dieser Region gelegene HLA-CW*0602-Allel weist die stärkste Assoziation mit der Erkrankung auf, insbesondere bei Patienten mit einer Typ-1-Psoriasis. Heterozygote Anlageträger dieses Risikoallels haben ein etwa 9fach, und homozygote Träger ein etwa 23fach erhöhtes Risiko für Psoriasis vulgaris [33]. Andere Studien zeigen eine Assoziation mit genetischen Variationen, die bei der Psoriasis wichtige Zytokinwege betreffen, darunter TNF- α [34] und IL-23 [35, 36].

2.3 Pathogenese

Die psoriatische Gewebereaktion ist eine komplexe immunologische Reaktion der Haut mit einer ausgeprägten entzündlichen Komponente und einer epidermalen Hyperproliferation mit gestörter Differenzierung der Keratinozyten. Nach einer Aktivierung von Elementen des angeborenen (innate) Immunsystems wie Keratinozyten und dendritischen Zellen kommt es zur Aktivierung spezifischer T-Zellen, die bevorzugt in die Haut einwandern. Daran sind auf der Oberfläche von Entzündungszellen exprimierte „Homing“-Rezeptoren wie das kutane Lymphozyten-assoziierte Antigen (CLA) beteiligt. Offensichtlich erfolgt unter dem Einfluss von Botenstoffen wie IL-12 und -23 eine bevorzugte Expansion von bestimmten funktionellen T-Zell-Subpopulationen. Dazu zählen die sogenannten Th1- und Th17-Zellen, die wiederum bevorzugt Botenstoffe mit pro-entzündlichen Eigenschaften wie TNF- α , IL-17 und IL-22 sezernieren. Diese unterhalten das psoriatische Entzündungsgeschehen unter Einbeziehung ortsständiger Zellen wie Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten, die ihrerseits durch Expression von Adhäsionsmolekülen und weiteren Mediatoren die kutane Immunreaktion verstärken. Als eine Folge dieser Kaskade wird eine deutliche Einwanderung neutrophiler Granulozyten gesehen, die in der Epidermis zu typischen sterilen Mikroabszessen führen können. Eine gesteigerte proliferative Aktivität und gestörte Ausreifung der Keratinozyten ist Ursache der für die Psoriasis charakteristischen Hyperparakeratose. Bei den klinischen Formen der pustulösen Psoriasis ist die kutane Entzündungsreaktion und Einwanderung neutrophiler Granulozyten besonders ausgeprägt [37].

2.4 Klinik

Psoriasis vulgaris/chronisch-stationäre Psoriasis vom Plaque-Typ

Die häufigste klinische Manifestationsform ist die Psoriasis vulgaris, die im angloamerikanischen Sprachraum auch als Psoriasis vom Plaque-Typ bezeichnet wird. Bei dieser Form kommt es zur Ausprägung einzelner, später zumeist konfluenter erythematosquamöser Plaques bevorzugt an den Prädilektionsstellen. Diese Effloreszenzen können über viele Jahre bestehen bleiben oder sich meist langsam, gelegentlich aber auch sehr schnell, über das gesamte Integument ausbreiten. Dies ist meist Folge exogener Faktoren wie Infekte, Stress oder die Einnahme von Medikamenten mit provozierender Wirkung auf die Psoriasis.

Psoriasis guttata

Bei der akut-exanthematischen Form mit nur bis zu linsengroßen (0,1–1,5 cm) Effloreszenzen am gesamten Integument liegt das klinische Bild der Psoriasis guttata vor. Diese Form ist häufig die Erstmanifestation im Kindes- oder Jugendalter und tritt bevorzugt nach Infekten, besonders nach Streptokokken-Infektionen, auf. Ein Übergang in eine Psoriasis vulgaris ist möglich.

Psoriasis intertriginosa

Bei einer ausschließlichen oder stark bevorzugten Lokalisation der Hautveränderungen an den großen Körperfalten (Axillen, Bauchfalte, Submammärraum, Inguinal-/Analfalte) liegt das klinische Bild der Psoriasis intertriginosa vor. Diese Manifestationsform ist eher selten anzutreffen.

Psoriasis inversa

Ebenfalls sehr selten ist die Lokalisation der Hautveränderungen vorwiegend an den Beugen der großen Gelenke, ohne gleichzeitige Erkrankung der Prädilektionsstellen der Gelenkstreckseiten. Diese Form wird als Psoriasis inversa bezeichnet.

Pustulöse Psoriasis

Bei den pustulösen Erscheinungsformen der Psoriasis werden mehrere klinische Varianten unterschieden. Eine generalisierte Aussaat von zunächst einzeln stehenden, später meist konfluenten Pusteln zusammen mit Fieber, starkem Krankheitsgefühl und dermopathischer Lymphadenopathie ist als Psoriasis pu-

stulosa generalisata (von Zumbusch) bekannt.

Durch akute Exazerbation einer Psoriasis vulgaris kann es zum eruptiven Auftreten von Pusteln im Bereich bestehender Herde kommen, die dann als Psoriasis cum pustulatione bezeichnet wird.

Pustulosis palmoplantaris (PPP)

Eine genetisch eigenständige Erkrankung, die heute zur Gruppe der akropustulösen Psoriasis gerechnet wird, ist die Pustulosis palmoplantaris. Ausschließlich an Handflächen und/oder Fußsohlen kommt es zur Ausbildung von Pusteln mit teilweise lakunenartiger Konfluenz. Ein ähnliches klinisches Bild kann auch beim Morbus Reiter beobachtet werden. Offenbar gibt es aber Überlappungsformen, bei denen eine PPP bei Patienten mit bekannter Psoriasis auftritt. Bemerkenswert ist auch die Entstehung PPP-artiger Läsionen unter Therapie mit TNF-Antagonisten.

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

Bei dieser sehr seltenen Erkrankung kommt es akral zur Ausbildung von Pustelseen mit starker Entzündung, die schnell zum Verlust des Nagels und der Nagelmatrix führt. Die Knochen der Endphalangen können im Verlauf der Erkrankung zerstört werden.

2.5 Diagnostik

Die Diagnose Psoriasis vulgaris wird fast ausschließlich durch die typische Morphologie der Effloreszenzen bestimmt. Zur Sicherung der Diagnose kann das Auspitz-Phänomen ausgelöst werden (Kerzenwachsphänomen → Phänomen des letzten Häutchens → sogenannter blutiger Tau).

Gelegentlich kann die Psoriasis dem nummulären Ekzem oder der Tinea ähnlich sein. Auch Mycosis fungoides und Pityriasis rosea sind zu unterscheiden. Bei einer Lokalisation der Hautveränderung in intertriginösen Räumen muss eine Intertrigo oder eine Candidose ausgeschlossen werden.

Hilfreich für die Diagnostik ist die Inspektion der Prädilektionsstellen und der Nägel.

Nur in Ausnahmefällen muss eine Biopsie mit histologischer Untersuchung die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen.

2.6 Definition des Schweregrades der Psoriasis vulgaris

Etablierte Scores zur Bestimmung der Schwere der objektivierbaren körperlichen Symptome liegen für die Psoriasis vulgaris vor. Eine allgemein gültige Definition des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris existiert jedoch nicht. Es ist zu betonen, dass bei der Einschätzung der Schwere neben den Scores zur Quantifizierung von Haut- und/oder Gelenksymptomen oder der Beeinträchtigung der Lebensqualität (Kapitel 2.7) eine Reihe anderer Parameter individuell zu berücksichtigen sind. In die Bewertung gehen ein: Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalregion), besondere Symptome (Juckreiz), Ansprechen auf Therapien, Krankheitslast, Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie.

Eine einfache Angabe zum Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ist die „Body Surface Area“ (BSA). In klinischen Studien wird häufig der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) bestimmt, der die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt. Als dynamischer Parameter geben der PASI 50, 75 oder 90 den Prozentsatz an Patienten an, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine mindestens 50, 75 bzw. 90%ige Besserung des PASI erreicht haben. Gemäß dem gegenwärtigen Stand der Diskussion wird in Studien eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris ist mit dem PASI besonders für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich, bei leichten Formen der Psoriasis (< 5–10 % betroffene Körperoberfläche) ist eine sichere Bestimmung des Schweregrades mit dem PASI nicht mehr gewährleistet. Bei einer schwachen Ausprägung der Psoriasis, z. B. nur an den Prädilektionsstellen, wird häufig der „lokale PASI“ (LPASI) verwendet, der nur die Schwere der Einzelsymptome bewertet.

In klinischen Studien wird oft zusätzlich eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes (Physician's Global Assessment; PGA) zur Schwere der Erkrankung zu einem Zeitpunkt (static PGA; sPGA) oder retrospektiv zum Ansprechen der Therapie (dynamic PGA) erhoben. Daneben beziehen neuere Studien häufig Fragebögen zur Erfassung der generischen Lebensqualität (SF-36), der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI, Skindex) oder der Psoriasis-spezifischen Symptome (PsoQoL, PDI) ein.

Im Rahmen eines Europäischen Konsensus wurde die Definition von leichter Psoriasis als $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und DLQI ≤ 10 definiert, mittelschwere bis schwere Psoriasis als ($BSA > 10$ oder $PASI > 10$) und DLQI > 10 definiert [38].

2.7 Lebensqualität

Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis vulgaris. Diese sind zumeist mit validierten Fragebögen („Instrumenten“) durchgeführt worden. Von besonderer Bedeutung ist eine Untersuchung, die die Verminderung der Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis vulgaris mit der bei anderen Erkrankungen verglichen hat. Dabei zeigte sich, dass die Lebensqualität durch die Psoriasis vulgaris stärker eingeschränkt wird als durch Diabetes, koronare Herzkrankheit und sogar Krebsleiden. Nur die Depression führte in dieser Untersuchung zu einer stärkeren Verminderung der Lebensqualität.

In klinischen Studien wird heute regelmäßig die Evaluation der Lebensqualität als ein wichtiges Kriterium für den Behandlungserfolg neben klinischen Parametern wie dem PASI gemessen. Hierfür dienen international etablierte Instrumente.

2.8 Therapieziele

Kristian Reich, Ulrich Mrowietz

Untersuchungen zur Behandlungsqualität in Deutschland zeigen, dass die mittlere Krankheitsschwere auch unter regelmäßig von Dermatologen betreuten Psoriasispatienten relativ hoch und die Lebensqualität zum Teil deutlich eingeschränkt bleibt. Diese Befunde lassen vermuten, dass Patienten zu lange mit ineffektiven Medikamenten/Verfahren behandelt werden.

Die Definition und Anwendung von Therapiezielen soll dieser Unterversorgung entgegenwirken. Zusammen mit den hier dargestellten Leitlinien wird so die Voraussetzung für eine verbesserte Therapie der Erkrankung geschaffen.

Derzeit sind der PASI und die Bestimmung des Anteils der erkrankten Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) die in Europa am häufigsten angewendeten Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrades der Psoriasis vulgaris. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life; HRQoL) als weiterer wichtiger Parameter der Krankheitsschwere wird überwiegend mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) bestimmt. Daher eignen sich diese Parameter auch zur Definition von Therapiezielen.

Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit, realistisch betrachtet, nicht bei allen Patienten erreicht werden. Aus klinischen Studien der letzten Jahre ist das Erreichen einer PASI-75-Antwort, also eine mindestens 75%ige Reduktion des Ausgangswertes, als Therapieziel abgeleitet worden. Es hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten auch eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität (gemessen als Verbesserung des DLQI) erreicht. Das Zielkriterium PASI 75 wurde meist als primärer Studienendpunkt nach zehn bis 16 Wochen Therapie untersucht, die entsprechenden Studienergebnisse liegen den Bewertungen zur klinischen Wirksamkeit in dieser Leitlinie zugrunde. Eine PASI-75-Antwort erscheint auch daher als ein sinnvolles Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft und erreicht werden sollte.

Für die erfolgreiche Etablierung von Therapiezielen ist es wichtig, ein Mindestziel zu definieren, das bei einer Behandlung erreicht werden muss. Wird diese „niedrigste Hürde“ nach einem festgelegten Zeitpunkt nicht erreicht, muss die Therapie angepasst werden. Eine Anpassung kann beispielsweise durch Dosissteigerung, Einleitung einer Kombinationstherapie oder auch durch Umsetzen auf ein anderes Medikament oder Verfahren erreicht werden. In Übereinstimmung mit anderen europäischen

Leitlinien gilt das Erreichen einer PASI-50-Antwort als Mindestziel bei der Psoriasis, also eine mindestens 50%ige Reduktion des klinischen Befundes im Vergleich zum Ausgangszustand. In Bezug auf die Lebensqualität kann der DLQI zur Definition von Therapiezielen herangezogen werden. Anzustreben ist unter Therapie möglichst ein DLQI von 0 oder 1, der anzeigt, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung (mehr) vorliegt. Ein DLQI unter 5 kann als „niedrigste Hürde“ angesehen werden.

Für schnell wirkende Medikamente (z. B. Infliximab) sollte die Überprüfung des Erreichens von Therapiezielen am Ende der Induktionstherapie nach zehn Wochen, bei Medikamenten mit langsam einsetzender Wirkung (z. B. Fumarsäureester, Methotrexat [MTX]) nach 16 Wochen erfolgen. Während der Erhaltungstherapie findet die Überprüfung in den auch für das Therapiemonitoring empfohlenen Intervallen, in der Regel alle acht Wochen, statt.

Daten aus der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, aber auch erste Daten aus der Psoriasis unterstreichen die Bedeutung von Therapiezielen. Sie zeigen, dass eine langfristige adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität auch zu einer Reduktion der durch metabolische Komorbiditäten erhöhten kardiovaskulären Komplikationen führt.

Im Rahmen eines Europäischen Konsensus wurden die Therapieziele für eine systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis und daraus entstehenden Behandlungskonsequenzen definiert (Abbildung 1, Übersetzung durch Autor) [38].

2.9 Therapiekosten und Nutzen-Risiko-Betrachtung

Matthias Augustin

Die finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen sind begrenzt. Sie können den Bedarf an medizinischen Leistungen in Deutschland nicht mehr decken. Neben der limitierten Finanzierung tragen auch die zahlreichen hochpreisigen Innovationen in allen Bereichen der Medizin zur Verknappung der Mittel bei. Aufgrund dieser Verknappung werden seitens des Staates in der gesetzlichen Krankenversicherung regulatorische Maßnahmen zur Steuerung der Allokation eingesetzt.

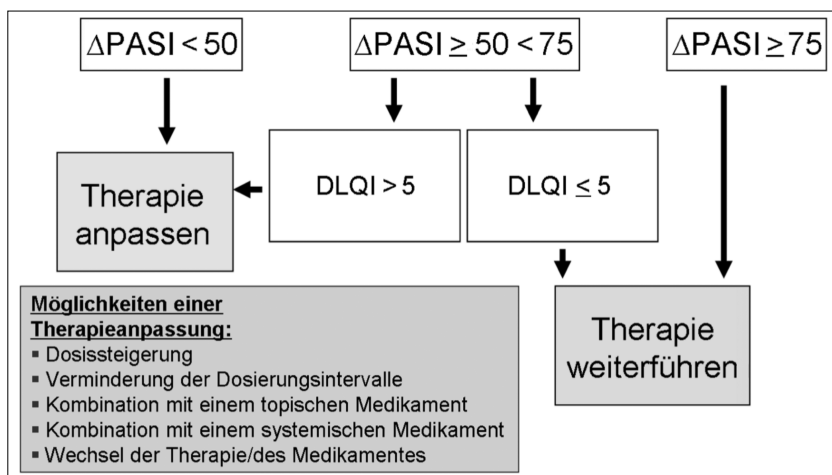


Abbildung 1: Therapieziele bei der Behandlung von Psoriasis.

Tabelle 4: Kosten-Effektivitäts-Daten Biologics.

Medikament	C/E Nelson et al. [45] (€/Patient mit erreichtem PASI 75)	C/E Deutschland (€/Patient mit erreichtem PASI 75)
Adalimumab	7 864,57	11 286,51
Etanercept 25 mg 2 x/Wo	12 187,17	16 895,57
Etanercept 50 mg 2 x/Wo	16 020,99	22 724,93
Infliximab 3 mg/kg	7 521,44	10 568,19
Infliximab 5 mg/kg	8 910,81	12 501,29

C/E: Kosten-Effektivitäts-Relation.

Auch in der Therapie der Psoriasis vulgaris ist die Berücksichtigung pharmakoökonomischer Faktoren von Bedeutung. Wissenschaftliche Studien wurden für den Bereich der Psoriasis vulgaris allerdings in größerem Umfang nur zur Frage der Krankheitskosten durchgeführt. Für Deutschland wurde in Krankheitskostenstudien gezeigt, dass die jährlichen mittleren Gesamtkosten der Psoriasis vulgaris pro Patient bei leichten Schweregraden in der Größenordnung von 500 € und 2 000 € und bei schweren Verläufen zwischen 4 000 € und 10 000 € liegen [10, 39]. Allein die mittleren jährlichen Therapiekosten liegen bei schweren Formen um 4 400 €, die indirekten Kosten (u. a. Produktivitätsausfälle, Frühberentungen) bei 1 600 € [39]. Weder pauschale Budgetierungen und Richtgrößen noch Restriktionen in der Zulassung sind dabei geeignete Maßnahmen, um eine medizinisch wie ökonomisch

sinnvolle Behandlung der Psoriasis vulgaris zu gewährleisten. Vielmehr gilt es, die Wirtschaftlichkeit der Behandlung in der individuellen Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten zu berücksichtigen. Die Bewertung der Wirtschaftlichkeit erfolgt dabei nicht allein über die Ermittlung der reinen Therapiekosten, sondern über eine Bilanzierung dieser Kosten mit dem erzielten Nutzen. Bei großem Nutzen können somit auch hochpreisige Arzneimittel in der Therapie der Psoriasis wirtschaftlich sein [39]. Dabei stimmen klinischer Verlauf und patientenseitiger Nutzen nicht zwingend überein [40], so dass die ökonomische Bewertung auf beiden Outcomes beruhen sollte. Die Nutzenbewertung der antipsoriatischen Therapie stellt somit eine wesentliche Größe dar, mit der die Therapiekosten abzuwägen sind. Nach SGB V und der Verfahrensordnung des Institutes für Qualität und Wirtschaft-

lichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird der Nutzen einer Therapiemaßnahme insbesondere als patientenrelevanter Nutzen definiert. Dementsprechend ist auch jegliche therapeutische Maßnahme bei der Psoriasis vulgaris unter Einbeziehung des patientenseitigen Nutzens zu treffen. Es ist auch internationaler Konsens, dass hierzu die Verbesserung der Lebensqualität, die Reduktion von Krankheitslast und die Verminderung unerwünschter Arzneimittelwirkungen gehören [41].

Für die Kosten-Nutzen-Analyse gibt es international konsentrierte Verfahren, von denen insbesondere die Kosten-Nutzwert-Analysen zukünftig von Bedeutung sind. Im Bereich der Psoriasis-therapie wurden allerdings bislang nur wenige Studien mit Kosten-Nutzen-Analysen publiziert. Im Gegensatz zu den angelsächsischen Ländern wurde in Deutschland auch noch keine Systematik der Relation von Kosten und Lebensqualität entwickelt, etwa über QALYs (qualitätsadjustierte Lebensjahre). Derzeit besteht auch noch kein Konsens darüber, wie ein klinisch relevanter Nutzen definiert ist („minimale relevante Verbesserung“) und wann die Kosten-Nutzen-Relationen der Psoriasis-Therapie günstig oder ungünstig sind. Die Kosten-Nutzen-Entscheidung bleibt daher der individuellen Beurteilung im Einzelfall vorbehalten.

Als Anhaltspunkte für die Kosten-Nutzen-Bewertung der Psoriasis-Therapie sind jedoch die folgenden Befunde von Bedeutung:

- Psoriasis vulgaris ist in Deutschland aufgrund ihrer Häufigkeit und der damit verbundenen Komorbidität eine volkswirtschaftlich bedeutsame Erkrankung [21, 23, 42].
- Die Psoriasis vulgaris ist eine schwere Erkrankung im Sinne des SGB V, da sie mit erheblichen, anhaltenden Einbußen der Lebensqualität einhergeht [43].
- Die Medikamentenkosten der Antipsoriatika sind stets in Relation zum Nutzen zu sehen.
- Die in der vorliegenden Leitlinie behandelten Therapien führten in den klinischen Prüfungen parallel zur klinischen Wirksamkeit auch zu meist signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität und wiesen somit einen hohen patientenseitigen Nutzen auf [44].

- Die internationalen pharmakoökonomischen Studiendaten sind wegen der System- und Preisunterschiede nicht verlässlich auf Deutschland übertragbar.

Zur Kosteneffektivität der Psoriasisstherapie unter deutschen Rahmenbedingungen wurden bisher mit Bezug auf die Induktionstherapie folgende Befunde publiziert:

- *Biologics*: In Anwendung des Kosten-Effektivitäts-Modells von Nelson et al. (2008, [45]) fanden sich in der Induktionsphase die in Tabelle 4 aufgeführten Kosten-Effektivitäts-Daten [46].
- *Topische Therapie*: Die topische Therapie mit einer fixen Kombination aus Calcipotriol und Betamethason war den Einzelkomponenten sowie der Behandlung mit Tacalcitol aus pharmakoökonomischer Sicht signifikant überlegen [47, 48].

3 Basistherapie

Ulrich Mrowietz, Matthias Augustin

Zur Basistherapie der Psoriasis vulgaris zählt die topische Anwendung der wirkstofffreien Salbengrundlagen sowie der topischen Zubereitungen von Harnstoff (3–10 %) und Salicylsäure (3–10 %). Diese Basistherapeutika stellen in der begleitenden Behandlung aller akuten Psoriasis-Schweregrade sowie in der Intervalltherapie einen international anerkannten Therapiestandard dar [49–63]. Allerdings gibt es nur eine geringe Anzahl guter klinischer Studien, in denen die Wirksamkeit dieser Topika unter kontrollierten, vergleichenden Bedingungen geprüft wurde [64–67].

In der vorliegenden Leitlinie wird die phasengerechte Anwendung der Basistherapeutika vorausgesetzt, nicht aber einer Bewertung unterzogen.

4 Therapieoptionen und Therapiebewertung

4.1 Therapieoptionen

Eine Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Plaque-Psoriasis zeigt Abbildung 2.

4.2 Tabellarische Bewertung (Tabelle 5, 6)

– weitere Details vgl. Methodenreport unter www.psoriasis-leitlinie.de –

Die tabellarische Bewertung soll eine grobe Orientierung zur Einschätzung der Therapieoptionen bieten. Kumulative Berechnungen der einzelnen Aspekte zur Gesamtbewertung der Therapieoptionen sind nicht möglich und können nicht zur abschließenden Bewertung einer Therapieoption herangezogen werden. Jede Spalte bedarf der einzelnen Betrachtung. Für einzelne Patienten kann sich eine stark abweichende Beurteilung ergeben. Aufgrund der unterschiedlichen Schwere der Psoriasis ist ein direkter Vergleich zwischen systemischer und topischer Therapie nicht möglich. Die Einschätzungen erfolgen entsprechend der gesichteten Literatur plus Expertenmeinung.

a) Wirksamkeit

Die Bewertung in der Spalte Wirksamkeit spiegelt die Prozentzahl der Patienten wieder, die eine PASI-Reduktion um > 75 % erreichen (Tabelle 7).

Das Evidenzniveau gilt ausschließlich für die Wirksamkeitseinschätzung.

b) Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie

Gefahr des Auftretens schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen.

c) Praktikabilität (Patient)

Bewertet u. a. den Zeitaufwand, die Handhabung sowie die Anwendungsprobleme für den Patienten.

d) Praktikabilität (Arzt)

Berücksichtigt u. a. den Arbeitsaufwand (Dokumentation, Aufklärung, Monitoring), Anforderung an Ausstattung und Personal, Zeitaufwand für die Interaktion von Arzt/Patient, Honorierung der Therapiemaßnahmen, Abrechnungsprobleme/Gefahr von Regressansprüchen von Seiten der Krankenkassen.

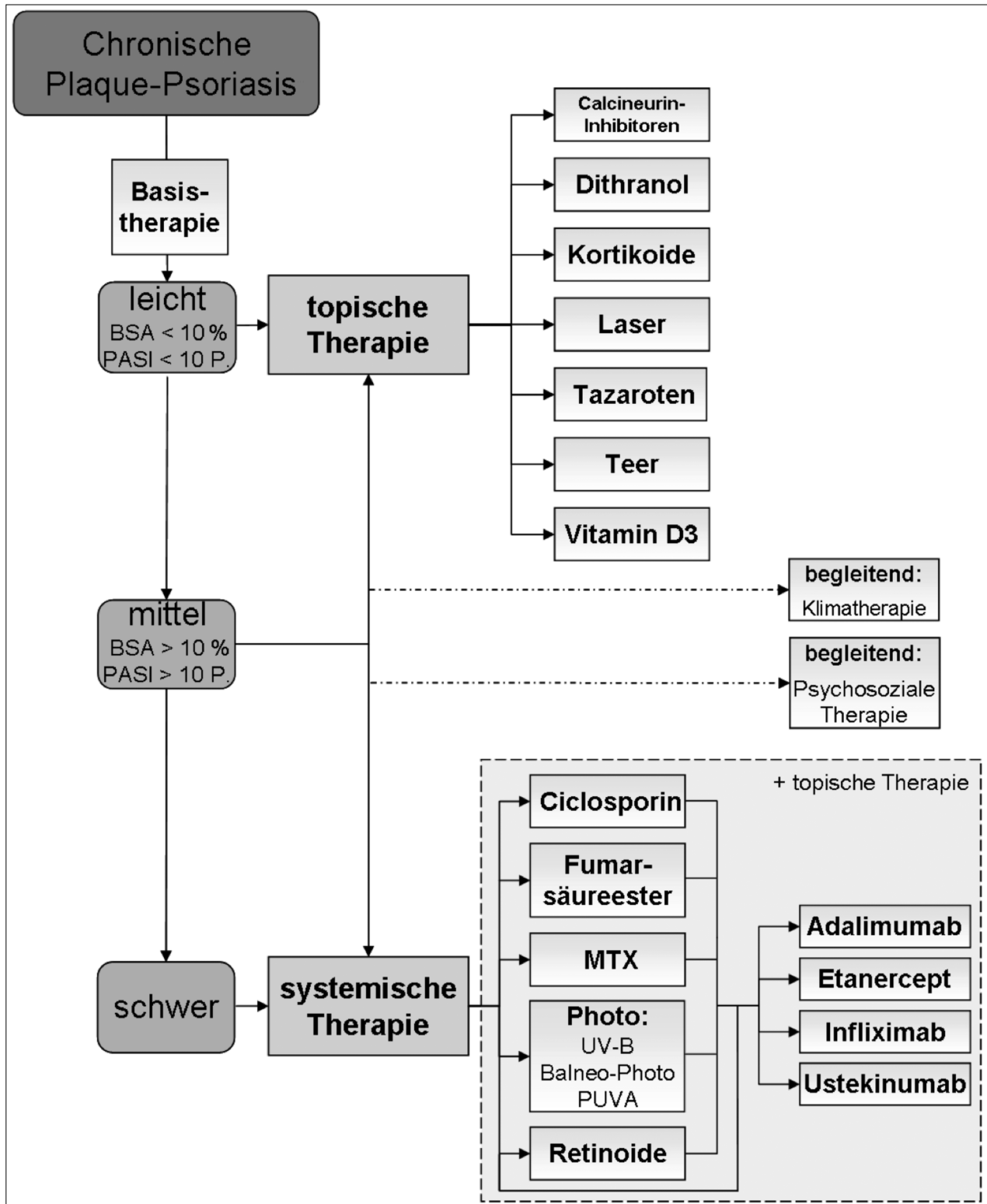


Abbildung 2: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Plaque-Psoriasis (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar).

e) Kosten/Nutzen

Die Abwägung erfolgt unter Berücksichtigung der Kosten einer Induktionstherapie sowie ggf. einer Erhaltungstherapie.

Die Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie, sowie Praktikabilität für Arzt bzw. Patient und Kosten/Nutzen erfolgt anhand einer Skala von – (schlecht) bis ++++ (gut). Eine Abstufung erfolgt auch hier entsprechend der

gesichteten Literatur und der Expertenmeinung jedoch ohne Angabe eines Evidenzniveaus, da für diesen Aspekt keine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde.

4.2.1 Topische Monotherapie (Tabelle 5)

Tabelle 5: Topische Monotherapie.

Therapie	Wirksamkeit	Evidenzniveau	Sicherheit / Verräglichkeit bei Induktionstherapie	Sicherheit / Verräglichkeit bei Erhaltungstherapie	Praktikabilität (Patient)	Praktikabilität (Arzt)	Kosten/Nutzen
Calcineurin-Inhibitoren	++	2/3	++	nicht indiziert	++	- ¹⁾	++
Dithranol	+++	2	++	nicht indiziert	+ ²⁾ - ³⁾	+ ²⁾ - ³⁾	+++
Kortikoide	++++ ⁴⁾	1	+++	+	++	+++	+++
Steinkohlenteer	+/-	4	+	nicht indiziert	-	+/-	-
Tazaroten	++	2	++	++	+/- ⁵⁾	+/- ⁵⁾	++
Vitamin D ₃ -Derivate	+++	1	+++	+++	++	+++	++

Globaler Einschätzung: **schlecht** ←————→ **gut**
 - +/- + ++ +++ ++++

¹⁾ Im Rahmen des Delphi Verfahrens konnte kein starker Konsens (>75%) erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotem von 54 % der Experten. Alternativ wurde für “++” gestimmt. Grund der Diskussion war die Verordnung als “off label”. Der Aufwand wurde sehr unterschiedlich bewertet.
²⁾ stationär
³⁾ ambulant
⁴⁾ mindestens Klasse III-Steroid, gilt auch für Fix-Kombinationen
⁵⁾ Im Rahmen des Delphi Verfahrens konnte kein starker Konsens (>75%) erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 69 % der Experten. Alternativ wurde für „-“ gestimmt. Grund der Diskussion war die schlechte Verfügbarkeit nur über die Auslandsapotheke. Der Aufwand wurde sehr unterschiedlich bewertet.

4.2.2 Phototherapie und systemische Monotherapie (Tabelle 6)

Tabelle 6: Phototherapie und systemische Therapie.

	Therapie	Wirksamkeit	Evidenzniveau	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie	Praktikabilität (Patient)	Praktikabilität (Arzt)	Kosten / Nutzen ⁷⁾
Fototherapie	UVB	+++	2	+++	nicht indiziert	+/-	+	++
	PUVA	+++ bis ++++	2	+ ¹⁾ ++ ²⁾	nicht indiziert	-	+/-	++
	Adalimumab	+++	1	++	++	+++	++	+
	Etanercept	+ ⁴⁾	1	++	++	+++	++	+/-
		+ ⁵⁾						
		+++ ⁶⁾						
	Ciclosporin	++ bis +++	1	+	+	+++	++	++
	Fumarate	++	2	+	+++	++	+++	+++
	Infliximab	+++ bis ++++	1	+	++	+++	+/-	+
	Methotrexat	+ bis ++	2	+	++	++	++	+++
	Retinoide ³⁾ (systemisch)	+	2	+	+	+	++	+/-
	Ustekinumab	+++	1	++	++	+++	++	+

Globale Einschätzung: schlecht ← → gut
 - +/- + ++ +++ ++++

1) systemische PUVA
 2) Bade- / Creme-PUVA
 3) Für Frauen im gebärfähigen Alter wird die Therapie mit Retinoiden generell nicht empfohlen
 4) für 1 × 25mg
 5) für 1 × 50mg
 6) für 2 × 50mg
 7) Bezogen auf eine 12-wöchige Induktionstherapie

Tabelle 7: Prozentzahl der Patienten, die eine PASI-Reduktion um > 75 % erreichen.

Skala	systemische Therapie	topische Therapie
++++	ca. 90 %	ca. 60 %
+++	ca. 70 %	ca. 45 %
++	ca. 50 %	ca. 30 %
+	ca. 30 %	ca. 15 %
+/-	ca. 10 %	ca. 5 %
-	n.d.	n.d.

n.d.: nicht definiert.

5 Topische Therapie

5.1 Calcineurin-Inhibitoren

Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels (aufbauend auf Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels, Inga Kreiselmaier)

Einleitung

Topische Calcineurin-Inhibitoren (Tabelle 8) sind in Deutschland zur Therapie des atopischen Ekzems zugelassen. Ihr Einsatz bei der Psoriasis vulgaris beruht auf den Ergebnissen klinischer Studien, die schon 1998 eine sehr gute Wirkung für okklusiv angewandtes Pimecrolimus [68] und 1999 für Tacrolimus [69] gezeigt hatten. Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris konnte Tacrolimus-Salbe bei nichtokklusiver Anwendung jedoch keinen signifikanten Therapieeffekt erzielen [70].

In der Folge zeigten Untersuchungen die Wirksamkeit topischer Calcineurin-Inhibitoren bei der Therapie von Psoriasisläsionen im Gesichtsbereich, in den Intertriginen und im Genitoanalbereich [71–73]. Eine Zulassung für die Psoriasis vulgaris besteht bislang nicht. Synonym werden die Calcineurin-Inhibitoren auch als „topische Immunmodulatoren“ und „Makrolide“ bezeichnet.

Zwei Wirkstoffe sind in Deutschland verfügbar, Tacrolimus (Protopic®) und Pimecrolimus (Elidel®). Tacrolimus ist als Salbe in den Konzentrationen 0,03 % und 0,1 % erhältlich, Pimecrolimus als Creme mit einer Konzentration von 1 %.

Die Wirksamkeit der Calcineurin-Inhibitoren ist der eines Klasse-II-Kortikoids ähnlich. Ein Vorteil für die Anwendung in den kortikoidsensiblen Arealen Gesicht, Körperfalten und Genitoanalbereich liegt in der fehlenden atrophogenen Wirkung.

Tacrolimus ist als Prograf® zur systemischen Therapie von Patienten mit Organtransplantationen zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen zugelassen. Obgleich eine multizentrische Studie die Wirkung von systemisch verabreichtem Tacrolimus nachgewiesen hat, besitzt das Medikament für die systemische Therapie der Psoriasis vulgaris heute keine Bedeutung [74].

Wirkmechanismus

Die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus haben einen gleichartigen Wirkmechanismus. Die wichtigste pharmakologische Wirkung ist die Hemmung des ubiquitären zytoplasmatischen

Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung Calcineurin-Inhibitoren.

Calcineurin-Inhibitoren	
Erstzulassung in Deutschland: Pimecrolimus Tacrolimus	2002 (atopische Dermatitis, keine Zulassung für Psoriasis vulgaris) 2002 (atopische Dermatitis, keine Zulassung für Psoriasis vulgaris)
empfohlene Initialdosis	Protopic®-Anwendung im Gesicht: Beginn mit 0,03%iger Salbe, später Dosissteigerung auf 0,1%ige Salbe Elidel®-Creme: 1–2 x/d
empfohlene Erhaltungsdosis	individuelle Therapieanpassung
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ca. zwei Wochen
Ansprechrate	40–50 % der Patienten deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach sechs bis zwölf Wochen (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	keine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit aufgrund fehlender Erfahrungen
wichtige UAW	Brennen der Haut, erhöhte Rate an Hautinfektionen
wichtige Arzneimittelinteraktionen	keine bekannt
sonstiges	cave: keine Kombination mit Phototherapie

Enzyms Calcineurin-Phosphatase. In T-Lymphozyten führt die Hemmung der Calcineurin-Phosphatase zur Hemmung der Translokation des sogenannten „Nuclear Factors of Activated T-Cells“ (NFATs). Dieser Transkriptionsfaktor ist vor allem für die verstärkte Bildung von IL-2, des wichtigsten autokrinen Wachstumsfaktors für T-Zellen, verantwortlich. Neben IL-2 wird auch die Bildung anderer entzündungsfördernder Zytokine wie TNF-α und IFN-γ vermindert [75, 76]. Dieser Mechanismus entspricht dem von Ciclosporin.

Vermittelt wird die Hemmung der Enzymaktivität von Calcineurin durch die Bindung von Tacrolimus und Pimecrolimus an das gleiche Bindungsprotein, Makrophilin-12 (synonym: FK-bindendes Protein-12, FKBP-12) [77].

Zusätzlich zu den Wirkungen auf T-Zellen hemmen Calcineurin-Inhibitoren die Aktivierung von Mastzellen [78]. Während Tacrolimus auch mit der Antigenpräsentation interferiert, scheint Pi-

mecrolimus hier ohne Wirkung zu sein [79, 80].

Dosierung und Dosierungsschema

Die Anwendung von topischem Tacrolimus und Pimecrolimus erfolgt meist ein- bis zweimal täglich. Häufig wird eine kurzzeitige Vortherapie mit topischen Kortikoiden durchgeführt. Die Calcineurin-Inhibitoren werden auch zur Erhaltung- oder Intervalltherapie eingesetzt.

Bei der Anwendung im Gesichtsbereich sollte mit Protopic® zunächst mit der 0,03%igen Salbe behandelt werden, treten keine Reizungen auf, kann im Folgenden mit der 0,1%igen Form weiter behandelt werden. Da pimecrolimushaltige Creme nur in einer Konzentration vorliegt, ist hier ein gestuftes Vorgehen nicht nötig.

Die Behandlung mit topischen Calcineurin-Inhibitoren sollte bis zur weitgehenden Erscheinungsfreiheit erfolgen und anschließend mit hautpflegenden Externa fortgesetzt werden.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen vier Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bezüglich einer Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitoren wurde eine Studie mit dem Evidenzgrad A₂ [81], zwei Studien mit dem Evidenzgrad B [82, 83] und eine Studie mit dem Evidenzgrad C [84] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2. Bezüglich einer Kombinationstherapie liegen keine Studien vor. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason berücksichtigt [19].

Monotherapie mit Tacrolimus

In der Studie von Carroll et al. (EG B) wurde die Kombination von topischer Tacrolimus-Salbe 0,1 % zusammen mit einem 6%igen Salicylsäure-Gel im Vergleich zum Salicylsäure-Gel alleine bei Psoriasis vulgaris untersucht [82]. Es zeigte sich eine mindestens 75 % Verbesserung bei 56 % (11/24) der Patienten unter Therapie mit Salizylsäure und Tacrolimussalbe gegenüber 17 % (4/24) bei alleiniger Therapie mit Salicylsäure-Gel. Ortonne et al. (EG B, n = 124) verglichen Tacrolimus-Gel 0,3 % und Tacrolimus-Creme 0,5 % sowie Calcipotriol-Salbe. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei einer Beurteilung mittels PGA „much better“ (Tacrolimus-Gel 0,3 %: 44 %, Tacrolimus-Creme 0,5 %: 45,2 %, Calcipotriol-Salbe: 48,6 %) [83].

Liao et al. (EG A₂, n = 50) untersuchten die Wirksamkeit von Tacrolimus im Gesichts- sowie Genitoanalbereich bei Patienten mit chronischer Plaques-Psoriasis im Vergleich zu Calcitriol. 60 Prozent der Patienten zeigen eine vollständige Abheilung (PGA) in der Tacrolimusgruppe gegenüber 33 % in der Calcitriolgruppe [81].

Monotherapie mit Pimecrolimus

In weiteren Publikationen, die die Einschlusskriterien der Leitlinie nicht erfüllen, wurden sowohl Tacrolimus als auch Pimecrolimus topisch bei Psoriasis vulgaris untersucht [68, 69, 85]. In einer doppelblinden, randomisierten vehikelkontrollierten Studie bei Patienten mit intertriginöser Psoriasis zeigte sich eine sehr gute, gegenüber der Grundlage signifikante, Wirkung von pimecrolimus-haltiger Creme (1 %). Nach acht Wochen Therapie zeigte sich bei 71,4 % der mit Pimecrolimus topisch behandelten Patienten das Kriterium „fast erschei-

Tabelle 9: Auswahl wesentlicher UAW der Calcineurin-Inhibitoren.

sehr häufig	Hautbrennen, Juckreiz im Bereich der Auftragsstelle
häufig	Wärmegefühl, Rötung, Schmerzen, Reizung, Parästhesien, Erytheme im Bereich der Auftragsstelle, Herpes-Virus-Infektionen, Follikulitis
gelegentlich	Molluscum contagiosum, Papillome, verstärkte Desquamation, Austrocknung der Haut, Ödeme, Exazerbation der atopischen Dermatitis
selten	–
sehr selten	–

nungsfrei/erscheinungsfrei“ erfüllt, in der Vehikelgruppe war das bei 20,7 % der Patienten der Fall [73]. Der Cochrane Review von Mason fand eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus vs. Placebo. Das 95%ige Konfidenzintervall von -0,45 bis -1,69 und der Mittelwert von -1,07 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich deutlich im signifikanten Bereich [19].

Kombinationstherapie

Über eine Kombinationstherapie von topischen Calcineurin-Inhibitoren mit anderen topischen oder systemischen Behandlungen liegen für die Indikation Psoriasis vulgaris keine Studien vor. Eine Kombination mit UV-Licht sollte aus den unten genannten Gründen nicht durchgeführt werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist ein Brennen unmittelbar nach dem Auftragen. Dies scheint bei Tacrolimus etwas stärker ausgeprägt zu sein als bei Pimecrolimus. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist bei den meisten Patienten nur zu Beginn der Therapie vorhanden und verschwindet bei Fortsetzung der Therapie. Nur bei wenigen Patienten führt ein dauerhaftes Brennen bei der Anwendung zum Abbruch der Therapie.

Da die Calcineurin-Inhibitoren durch ihre hemmende Wirkung auf die T-Zell-Aktivierung in das lokale Immunsystem der Haut eingreifen, kommt es unter der Behandlung mit topischen Calcineurin-Inhibitoren gehäuft zu Infektionen der Haut mit Bakterien (Follikulitis) oder Viren (HPV-induzierte Erkrankungen wie z. B. Verrucae vulgares, Herpes-simplex-Infektionen).

In Tiermodellen ergaben sich Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren und UV-Licht zu einer erhöhten Rate epithelialer Tumoren führt. Bei der Anwendung am Menschen konnte dies bisher nicht beobachtet werden. Jedoch sollten Calcineurin-Inhibitoren nicht in Kombination mit UV-B oder PUVA verwendet werden. Tabelle 9 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Für Calcineurin-Inhibitoren gibt es keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Aufgrund der fehlenden Erfahrung wird jedoch empfohlen, Pimecrolimus und Tacrolimus auch topisch nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit einzusetzen.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Bei starkem Brennen oder anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Auftragen auf die Haut ist die Behandlung abubrechen. Kurzfristige Anwendung kortikoidhaltiger oder antiseptischer Externa führt schnell zu einer Besserung dieser Symptome.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen
• keine

Wichtige relative Gegenanzeigen

- bestehende Hautinfektionen (z. B. Herpes simplex, Follikulitis)
- immunsupprimierte Patienten
- Schwangerschaft und Stillzeit

Arzneimittelinteraktionen

Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt (vgl. Kombinationstherapie).

Anwendungshinweise

Spezifische Hinweise zur Anwendung topischer Calcineurin-Inhibitoren bei der Indikation Psoriasis vulgaris liegen bisher nicht vor.

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- Lichtschutz

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Eine Anwendung mittels Okklusivtechnik wird zurzeit nicht empfohlen.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die praktische Anwendung von topischen Calcineurin-Inhibitoren durch die Patienten ist in der Regel problemlos. Es kann zu einem Brennen der Haut kommen, welches in der Regel einige Tage nach Behandlungsbeginn wieder aufhört. Hierüber muss der Patient informiert werden. Die Anwendung von Tacrolimus wird wegen der fettigen Salbengrundlage im Gesichtsbereich gelegentlich als kosmetisch störend empfunden. Von ärztlicher Seite ist der Off-Label-Use zu bedenken, der eine sorgfältige Dokumentation und Begründung der Verordnung erfordert.

Kosten

Die Medikamentenkosten einer Behandlung mit Tacrolimus-Salbe (Protopic® 0,1 %) betragen bei 2 × 5 g Applikation 15,60 € pro Tag, entsprechend 436,85 € pro Monat. Für Pimecrolimus-Salbe (Elidel®) belaufen sich diese auf 12,89 € [23] pro Tag oder 386,70 € pro Monat.

Besonderheiten

Keine.

Zusammenfassende Beurteilung

Von acht bewerteten Studien zur Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus) erfüllen vier Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. In den eingeschlossenen Studien zeigen 40–50 % der Patienten deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach sechs bis zwölf Wochen (EN 2). Topische Calcineurin-Inhibitoren werden bei Psoriasis vulgaris in den kortikosteroidempfindlichen Arealen,

v. a. Gesicht, Körperfalten, Genitoanalbereich, eingesetzt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Brennen und Hautreizungen sind zu beachten. Die Praktikabilität für den Patienten ist gut, für den Arzt auf Grund des Off-Label-Uses eingeschränkt. Da keine Zulassung für die Psoriasis vulgaris besteht, kann die Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren nur im Off-Label-Use durchgeführt werden.

Therapieempfehlung

Tacrolimus und Pimecrolimus topisch angewendet 1–2 x/d können zur Behandlung der Psoriasis vulgaris bei besonderen Lokalisationen der Psoriasisläsionen, wie Gesicht, Intertriginen und Genitoanalbereich, erwogen werden. →

Eine Anwendung am übrigen Körper kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage bei vorhandenen Therapiealternativen sowie aufgrund der fehlenden Zulassung nicht empfohlen werden. ↓

5.2 Dithranol

Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels (aufbauend auf Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels, Inga Kreiselmaier)

Einleitung

Seit der Beschreibung und Einführung von Dithranol (Tabelle 10), einem synthetischen Teerderivat, durch Galewski und Unna im Jahre 1916 war Dithranol (1,8-Dihydroxy-9-anthron, Synonyme: Anthralin und Cignolin) bis in die frühen 80er Jahren sicherlich das in Europa meistverwendete Lokaltherapeutikum bei Psoriasis vulgaris. Erst durch die Einführung anderer Lokaltherapeutika (Glukokortikosteroide, Vitamin-D₃-Derivate) wurde Dithranol zunehmend, insbesondere im ambulanten Bereich, auf Grund seiner hautirritierenden und verfärbenden Wirkung abgelöst. Dithranol wird zur Behandlung der Psoriasis vulgaris überwiegend für stationäre Patienten als Rezeptur angewendet und steht ferner in Deutschland in folgenden zugelassenen Lokaltherapeutika zur Verfügung:

- Psoradexan®, Psoradexan® mite und Psoradexan® forte mit 1 %, 0,5 % bzw. 2 % Dithranol

Tabelle 10: Tabellarische Zusammenfassung Dithranol.

Dithranol	
<i>Erstzulassung in Deutschland:</i> Psoralon® Psoradexan® Micanol®	1983 (Psoriasis vulgaris) 1994 (Psoriasis vulgaris) 1997 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	Intensität der Irritation der Haut
empfohlene Initialdosis	Beginn mit 0,5%iger Zubereitung für die Langzeittherapie oder 1%iger für die Kurzkontakt-Therapie, dann nach Verträglichkeit steigern
empfohlene Erhaltungsdosis	nicht zur Langzeittherapie empfohlen
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach 2–3 Wochen
Ansprechrate	deutliche Besserung oder vollständiges Abheilen der Hautläsionen bei 30–70 % der Patienten (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	akute, erythrodermische Formen der Psoriasis vulgaris, pustulöse Psoriasis
wichtige UAW	Brennen und Rötung der Haut in über > 10 %
wichtige Arzneimittelinteraktionen	–
sonstiges	–

- Psoralon[®] MT 0,5 %, 1 %, 2 % und 3 %
- Micanol[®] Creme 1 % und 3 %

Wirkmechanismus

Dithranol unterdrückt die Zellproliferation *in vitro* und *in vivo*. Es hemmt weiterhin neutrophile Granulozyten und Monozyten [86, 87], die Migration von Leukozyten und die Proliferation von Lymphozyten [88] und hat eine starke antiproliferative Wirkung auf Keratinozyten [89]. Die antiproliferative Wirkung auf Keratinozyten wird durch die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGF) und die Bindung des Liganden an den EGF-Rezeptor, die Hemmung der Sekretion des Zytokins TGF- α von Keratinozyten als auch die Hemmung der notwendigen Signalübertragungskaskade durch Protein-Tyrosinkinase (PTK) erklärt [90–92]. Neben den keratinozytären Zytokinen findet man auch, vielleicht ausschließlich durch einen DNA-inhibierenden Effekt, eine deutliche Inhibition der inflammatorischen Zytokine Il-6 und Il-8 aus Monozyten [87].

Dithranol kann nach topischem Auftragen auf die Haut im Blut nicht signifikant nachgewiesen werden. Es stellt eine lipophile Substanz dar, welche schnell an Zellen bindet. Der Wirkstoff zerfällt ebenso schnell in seine Autooxidationsprodukte Danthron und Dianthron und wird über die Niere ausgeschieden. Der Oxidierung von Anthralin zu freien Radikalen, der schnellen Bindung an Zellen und der dadurch hervorgerufenen Hemmung von DNA-Synthese, zellulären Enzymen und Mitochondrien wird heute weiterhin die Hauptwirkungsweise von Dithranol zugeschrieben [93, 94].

Interessanterweise beobachtet man bei mit Dithranol behandelten Patienten eine Abheilung sowohl von behandelter als auch von un behandelter Haut, welche nicht durch zirkulierende Dithranolspiegel, sondern durch zirkulierende und somit von behandelten Plaques beeinflusste T-Lymphozyten als beobachteter indirekter Effekt erklärt wird [95].

Dosierung und Dosierungsschema

Die Behandlung erfolgt im ambulanten Bereich bevorzugt als Minuten- oder Kurzkontakttherapie (Psoralon[®] MT und Micanol[®]) sowie im stationären Bereich bzw. im ambulanten Bereich bei Patienten mit Erfahrung in der Anwendung von

Dithranol auch als „klassische“ Dithranoltherapie.

Zur Auswahl der Anfangsdosierung sind anamnestisch Hautempfindlichkeit und eine eventuelle Vorerfahrung des Patienten mit Dithranol zu erfragen.

Minuten-/Kurzkontakttherapie

Psoralon[®] MT-Salbe oder Micanol[®] 1 % Creme wird in den ersten Tagen zehn Minuten auf den betroffenen Hautstellen belassen und anschließend mittels lauwarmen Wassers abgespült. Es sollte keine Seife zum Abspülen verwendet werden. In den darauffolgenden Tagen wird die Einwirkzeit allmählich bei beiden Präparaten auf 30 Minuten verlängert. Psoralon[®] MT-Salbe sollte im weiteren Verlauf auf 1, 2 bzw. 3 % gesteigert werden, wobei eine Anwendungszeit von zehn bis 20 Minuten an jeweils drei bis vier Tagen avisiert werden sollte. Bei Micanol[®] wird direkt nach ca. einer Woche die Umsetzung von 1 auf 3 % empfohlen und bei auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Hautirritation, Reizung) wieder die Rückkehr zur geringeren Konzentration (1 %) empfohlen.

„Klassische“ Dithranoltherapie

Es wird hier ebenfalls mit der schwächsten Konzentration die Behandlung des psoriatischen Plaques begonnen (0,1 %), wobei eine Applikation 2 x/d morgens und abends dünn auf die Plaques durchgeführt wird. Die Salbe wird nicht abgewaschen! Die Steigerungsraten werden an den Grad der Hautreizung angepasst. Üblicherweise erfolgt je nach Hautreizung eine Verdopplung der Konzentration alle drei Tage, wobei eine Zielkonzentration von 1–3 % angestrebt werden sollte, ggf. Reduktion der Dosis bei starken Hautreizungen.

Die Anwendung erfolgt über vier bis sechs Wochen, der Eintritt einer spürbaren Besserung der Psoriasis vulgaris ist nach zwei bis drei Wochen zu erwarten. Ein Rebound-Phänomen nach Therapieende ist nicht beschrieben. Untersuchungen zur intermittierenden Anwendung (z. B. 2–4 x/Monat) zur Rezidivprophylaxe liegen nicht vor, und eine solche Anwendung wird nicht empfohlen.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen 15 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurde bezüglich einer Monotherapie mit

Dithranol eine Studie mit dem Evidenzgrad A₂ [96], elf mit dem Evidenzgrad B [97–107] und eine mit dem Evidenzgrad C [108] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2. Zwei Studien mit dem Evidenzgrad B untersuchen ausschließlich eine Kombinationstherapie mit Dithranol. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason berücksichtigt [19].

Monotherapie mit Dithranol

In der Literatur findet sich oftmals der Hinweis, dass „Dithranol eines der ältesten und bestwirksamsten Lokaltheraeutika zur Behandlung der Plaque-Psoriasis“ ist [108]. Die klinische Erfahrung mit Dithranol ist um vieles größer als die Dokumentation der Wirksamkeit einer Dithranoltherapie in klinischen Studien. In den Studien konnte bei unterschiedlichen Anwendungsformen von Dithranol als Monotherapie eine vollständige oder fast vollständige Abheilung der Hautläsionen bei 30–75 % der Patienten gezeigt werden [97, 98, 100, 102, 108]. Die Spannweite der Prozentzahlen der Therapieerfolge erklärt sich zum Teil durch die verschiedenen Studiendesigns mit teilweise sehr geringen Patientenzahlen und unterschiedlichen Definitionen für den Therapieerfolg.

Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) beschreibt zur topischen Therapie der Psoriasis vulgaris mit Dithranol drei Studien [19]. Bei einem 95 % Konfidenzintervall von –0,46 bis –1,65 liegt der Mittelwert (SWMD) beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo mit –1,05 deutlich im signifikanten Bereich und belegt somit die Wirksamkeit einer lokalen Dithranoltherapie. In Studien zur Kurzkontakttherapie zeigten Monastirli et al. (EG A₂) bei 23 Patienten nach sechs Wochen eine Reduktion des PASI-Wertes von $8,01 \pm 1,44$ auf $1,21 \pm 1$ [96]. Eine gute Wirksamkeit der Kurzkontakt-Dithranolbehandlung zeigte sich auch in den Studien von Agrup et al. (EG B, 27 von 36 Patienten erreichten eine vollständige oder fast vollständige Abheilung der Läsionen nach fünf Wochen, Dithranol Stift vs. Dithranol Paste), Prins et al. (EG B, acht von acht nach durchschnittlich 12,3 bzw. sechs von acht nach 13,1 Wochen, 2 x/d vs. 3 x/Wo) sowie de Mare et al. (EG B, 14 von 20 Patienten vollständige oder fast vollständige Abheilung der Läsionen nach sechs Wochen) [97, 98, 103].

Auf Grundlage der vorliegenden Daten kann weder die klassische Therapie gegenüber der Minutentherapie [105] noch die Verwendung des moderneren Präparates Micanol® gegen herkömmlichen Dithranol-Rezepturen favorisiert werden.

Kombinationstherapie

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie von Dithranol mit Phototherapie (vgl. auch Kapitel Phototherapie), mit calcipotriolhaltigen Cremes und auch mit Kortikoiden vor.

Dithranol und topische Vitamin-D₃-Derivate: Monastirli et al. (EG A₂) zeigten im Vergleich von 1 x/d Kurzkontakt-Dithranoltherapie zu identischer Dithranolbehandlung und zusätzlich 2 x/d Calcipotriol-Salbe in der Monotherapie eine totale Remission (PASI-Reduktion 100 %) bei null von 23 Patienten und eine partielle Remission (PASI-Reduktion 75 %) bei 23 von 23 Patienten nach sechs Wochen. Mittels Kombinationstherapie konnte bei allen 23 Patienten eine totale Remission erreicht werden [96]. Der Cochrane Review von Mason zeigte im Vergleich von Dithranol gegen Vitamin-D₃-Derivate (Tacalcitol, Calcitriol und Calcipotriol) bei einem Konfidenzintervall von -0,53 bis 0,61 und einem Mittelwert von -0,04 (SWMD) keinen signifikanten Unterschied von Vitamin-D₃-Derivaten gegenüber den untersuchten Dithranol Anwendungen [19]. Van de Kerkhoff et al. konnten bei einem Vergleich von Dithranol in aufsteigenden Dosierungen vs. Calcipotriol jedoch eine Überlegenheit von Calcipotriol nur nach vier Wochen zeigen, nach zwölf Wochen zeigte sich eine bessere Wirksamkeit von Dithranol (PASI-Reduktion um 58,5 % bei Calcipotriol und 63,8 % bei Dithranol nach zwölf Wochen [107].

Bei der gleichzeitigen topischen Therapie mit Calcipotriol ist dessen mögliche Inaktivierung durch die in den Dithranol-Präparaten enthaltene Salicylsäure zu beachten. Salicylsäure wird in den Fertigpräparaten (Psoralon® MT-Salbe) in einer Konzentration von 0,2 % aus antioxidativen Gründen hinzugesetzt, höhere Konzentrationen von Salicylsäure (z. B. 2 %) haben wie in der Studie von de Mare et al. (EG B) keinen zusätzlichen positiven therapeutischen Effekt gezeigt [98].

Dithranol und lokale Kortisonapplikation: Swinkles et al. (EG B) verglichen an drei Plaques je Patient die Wirksamkeit von 5 x/Wo Clobetasol gegen 1 x/d Dithranol sowie gegen die Kombination von 5 x/Wo Dithranol und Clobetasol [104]. Unter Monotherapie zeigte sich jeweils eine totale Remission bei 80 % der Plaques, wohingegen mit Kombinationstherapie eine totale Remission bei 100 % der Plaques erzielt werden konnte.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind eine von den Patienten wahrgenommene Rötung und ein Brennen auf erkrankter Haut sowie auf der an die Plaques angrenzenden Haut. Es widersprechen sich hier die Studienangaben im Vergleich zwischen klassischer Therapie und Kurzzeittherapie. Während in manchen Studien eine geringere irritative Belastung durch Micanol® dokumentiert ist [109], zeigen andere Studien [105] keine Unterschiede zwischen läsionalem und periläsionalem Brennen und Irritation bei Kurzzeit- und Langzeittherapie. In einigen Studien wie z. B. bei de Mare et al. (EG B) zeigt sich nur bei 10 % der Patienten eine Hautirritation [98], während z. B. Berth-Jones et al. mittels eines Fragebogens ermittelten, dass 80 % ihrer Patienten die Hautirritationen bei der Langzeittherapie als sehr unangenehm empfanden [110]. Zu beachten sind auch die Hautverfärbungen sowohl der behandelten als auch der umliegenden gesunden Haut, welche vier bis sechs Wochen anhalten können, die Verfärbung von Haaren und Nägeln sowie die Verfärbung von Wäsche. Die selten anzutreffende Hypopigmentierung abgeheilter psoriatischer Herde verschwindet in der Regel ebenfalls nach vier bis sechs Wochen.

Selten, vor allem bei Überdosierung, wird eine Blasenbildung oder eine Nekrose beschrieben [111–113]. Sehr selten wird ebenfalls eine Kontaktallergieentwicklung auf Dithranol beschrieben, zwischen 1982 und 1994 waren es 16 Fälle weltweit [114]. Tabelle 11 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Die Zubereitungen sollen während der Schwangerschaft nicht großflächig, auf nicht mehr als 30 % der Körperober-

Tabelle 11: Auswahl wesentlicher UAW von Dithranol.

sehr häufig	Hautirritationen wie Brennen, Jucken
häufig	Braunverfärbung der behandelten und der umliegenden Haut sowie der Wäsche
gelegentlich	Braunverfärbung von Haaren und Nägeln
selten	postinflammatorische Hypopigmentierung
sehr selten	Kontaktallergie, Blasen- und Nekrosenbildung

fläche und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da keine Erkenntnisse über die Sicherheit für das ungeborene Kind vorliegen. Die Zubereitungen dürfen an der Brust von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz: Es gibt keine Daten, die darauf hinweisen, dass unverändertes Dithranol durch die menschliche Haut absorbiert wird. Oxidiertes Anthron, Dithranoldimere und weitere unlösliche Polymerisationsprodukte werden durch die Niere ausgeschieden. Rotstein und Baker gehen nicht von einem nierenschädigenden Potenzial von Anthralin aus [115].

Vermeidung/Behandlung von UAW

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie leichtes Brennen, leichte Entzündung der behandelten und der umgebenden gesunden Haut sowie Braunverfärbung der Haut, Haare, Kleider, Textilien, ist bei der „klassischen“ Behandlungsform selbstverständlich größer als bei einer Minuten-/Kurzzeittherapie. Die umgebende gesunde Haut kann bei umschriebenen Plaques mit weicher Zinkpaste geschützt werden. Irritationen wie Brennen und Rötung können kurzfristig über ein bis zwei Tage mit kortikoidhaltigen Externa therapiert

werden. Patienten sollten eingehend über das mögliche Auftreten dieser Symptome informiert werden, und Patienten, die bisher keine Erfahrungen mit einer Dithranoltherapie gemacht haben, sollten zu Beginn bevorzugt eher mit einer Kurzzeittherapie als mit der „klassischen“ Dithranoltherapie behandelt werden. Bei versehentlichem Kontakt von Dithranol mit den Augen können starke Reizungen bzw. eine Iritis hervorgerufen werden. Als Gegenmaßnahme empfiehlt sich nach gründlicher Spülung des Auges mit Wasser oder isotoner Kochsalzlösung eine lokale Kortikoidbehandlung.

**Wesentliche Gegenanzeigen/
Anwendungsbeschränkungen**

Absolute Gegenanzeigen

- erythrodermische Psoriasis
- Psoriasis pustulosa
- Psoriasisherde in der Nähe der Schleimhäute oder der Augen

Wichtige relative Gegenanzeigen

Relative Gegenanzeigen stellen aufgrund mangelnder Erfahrungswerte die Schwangerschaft sowie die Behandlung von Säuglingen und Kindern dar.

Arzneimittelinteraktionen

Die gleichzeitige Anwendung von topischen Präparaten mit Salicylsäure oder Harnstoff verstärkt über eine bessere Absorption die Wirkung von dithranolhaltigen Topika. Die gleichzeitige Verabreichung von photosensibilisierenden Medikamenten mit Dithranol kann deren photosensibilisierende Wirkung verstärken. Weitere Arzneimittelinteraktionen liegen nicht vor.

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- Kontrolle der Hautirritationen mit entsprechender Anpassung der Dosis

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Die Zubereitungen sollte auf Grund der irritativen Wirkung mittels Fingerling oder Handschuh aufgetragen werden, um an den Händen unerwünschte Wirkungen zu vermeiden.

Aufgrund der Reizung soll Dithranol nicht im Gesicht und nicht periokulär angewandt werden. Bei Anwendung im intertriginösen Bereich (Achselhöhle, Bauchnabel, Brustfalte, Leisten) ist Vorsicht geboten, da stärkere Hautreizungen auftreten können.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Anwendung und Dosierung von Dithranol wird durch Stabilitätsprobleme des Dithranols (schnelle Oxidation), lokale unerwünschte Arzneimittelwirkung wie Hautirritation sowie durch die Braunverfärbung von Haut und Wäsche des Patienten limitiert.

Für die Beurteilung der Praktikabilität muss klar zwischen einer ambulanten und einer stationären Therapie unterschieden werden. Die ambulante Therapie wird in vielen Fällen als nicht angenehm empfunden. Hier stören neben der Hautirritation und dem Brennen insbesondere die Verfärbung der Wäsche und auch das lästige Abwaschen der Zubereitung. Bei stationär behandelten Patienten ist die Praktikabilität als sehr gut einzustufen.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit Dithranol (Psoradexan® 1 × 5 g) belaufen sich auf 2,31 € entsprechend 64,54 € pro Monat. Für die Minutentherapie (Micanol®) [23] (1 × 5 g) liegen sie bei 2,28 € pro Tag oder 63,81 € pro Monat.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 67 bewerteten Studien erfüllten bezüglich einer Monotherapie mit Dithranol elf die Einschlusskriterien der Leitlinie.

Die Ergebnisse der beurteilten Studien zeigen totale Remissionen (PASI-Reduktion 100 %) bei 30 bis 70 % und Teilremissionen (PASI-Reduktion 75 %) bei 26 bis 100 % der Patienten nach fünf bis acht Wochen (EN 2). Dabei kann die Wirksamkeit durch die Kombination mit calcipotriolhaltigen Cremes oder einer UV-B-Phototherapie erhöht werden.

Die Therapie sollte über vier bis acht Wochen erfolgen, Erhaltungs- oder Langzeittherapien sind mit Dithranol nicht praktikabel und bieten keine Vorteile.

Die Sicherheit der Therapie ist groß. Es werden lediglich Brennen, Rötung und vorübergehende Braunfärbung beobachtet, jedoch keine unerwünschten systemischen Arzneimittelwirkungen.

Die Praktikabilität ist insbesondere bei der ambulanten Anwendung für den Patienten deutlich eingeschränkt. Die Praktikabilität im stationären Bereich ist gut, ebenso die Kosten-Nutzen-Relation.

Bei der Behandlung von schwereren Formen der Psoriasis vulgaris ist eine Kombination sowohl mit Phototherapien als auch mit anderen topischen Präparaten (Calcipotriol) aufgrund einer verbesserten Ansprechrate sinnvoll.

Therapieempfehlung

Eine Monotherapie kann bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Psoriasis vulgaris zur Induktionstherapie im stationären Bereich empfohlen werden. ↑

Eine Monotherapie kann bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Psoriasis vulgaris zur Induktionstherapie im ambulanten Bereich erwogen werden. →

5.3 Glukokortikosteroide

Kristian Reich, Thomas Rosenbach (aufbauend auf Kristian Reich, Thomas Rosenbach, Johannes Mohr)

Hinweis: Zur Vereinfachung wird in der Leitlinie der verkürzte Ausdruck Kortikoide verwendet.

Einleitung

1952 wurde als Vertreter der Kortikoide (Tabelle 12) ein kortisonhaltiges Externa, das 11-Hydroxyderivat des Hydrocortisons, zur Behandlung verschiedener Hautkrankheiten eingeführt. Mitte der 50er Jahre wurden fluorierte Derivate eingeführt, die stärker antientzündlich wirksam sind. Schon 1960 waren auf dem nordamerikanischen Markt wie später auch in Deutschland über 200 verschiedene kortisonhaltige Dermatika vertreten. Durch die Entwicklung moderner Präparate wird versucht, eine Metabolisierung im Zielorgan Haut und damit eine Vermeidung systemischer Effekte zu erreichen. Gleichzeitig wird versucht, einen guten therapeutischen

Tabelle 12: Tabellarische Zusammenfassung Glukokortikosteroide.

Kortikoide	
Erstzulassung in Deutschland	1956 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	keine
empfohlene Initialdosis	1–2 x/d
empfohlene Erhaltungsdosis	Ausschleichen nach Wirkungseintritt
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ein bis zwei Wochen
Ansprechrate	z. B. Betamethasondipropionat 2 x/d deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Hautläsionen bei 46–56 % der Patienten nach vier Wochen (EN 1)
wesentliche Gegenanzeigen	bakterielle, virale Hauterkrankungen
wichtige UAW	Follikulitis, periorale Dermatitis, Hautatrophie
wichtige Arzneimittelinteraktionen	keine
sonstiges	–

Index zu erzielen, d. h. eine gute Wirkung verbunden mit wenig unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Zugelassen ist zur topischen Therapie eine Vielzahl an Produkten, zumeist in verschiedenen galenischen Zubereitungsformen. Als Indikation werden meist nicht einzelne Hautkrankheiten oder die Psoriasis vulgaris genannt, sondern vielmehr allgemein entzündliche, allergische und pruriginöse Dermatosen.

Wirkmechanismus

Die körpereigenen Kortikoide werden aus Cholesterol synthetisiert und wirken ebenso wie ihre synthetischen Derivate über nukleäre Rezeptoren, die zur Rezeptoren-Superfamilie der Retinoid-, Thyroid- und Steroidrezeptoren gehören. Über die Genexpression, aber auch teils posttranskriptionell, wird eine Vielzahl an Proteinen in der Zelle in ihrer Aktivität moduliert. Dies führt zu einer weitreichenden Hemmung von Entzündungsreaktionen, Immunsuppression, Inhibition der DNS-Synthese, Vasokonstriktion. Diese Vorgänge beeinflussen auch die therapeutische Wirkung bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris. Die systemische Absorption bei topischer Applikation differiert stark. Sie hängt zum einen von den Modifikationen und Substitutionen am Steroidmolekül ab, zum andern beeinflusst auch das gewählte Vehikel die Eindringtiefe.

Lipophile Grundlagen fördern die Penetration in die Tiefe und damit auch die Absorption. Okklusion, zum Beispiel unter einer Plastikfolie, fördert die Resorption um das Fünf- bis Zehnfache.

Dosierung und Dosierungsschema

Die Dosierung und auch die maximale Therapiedauer hängen vom verwendeten Präparat ab und sollten deshalb entsprechend der aktuellen Fachinformation erfolgen. Zumeist erfolgt die Applikation 1 x/d auf die betroffenen Hautareale. Bei Besserung des Hautzustandes empfiehlt sich eine Verlängerung der Therapieintervalle oder ein Wechseln auf ein schwächeres topisches Kortikoid. Ein typisches Protokoll für Betamethasondipropionat wäre beispielsweise die Anwendung 1 x/d über drei Wochen. Das Ausschleichen erfolgt dann für eine Woche mit einer Anwendung nur jeden zweiten Tag, gefolgt von einer Woche Anwendung nur jeden dritten Tag, gefolgt vom Absetzen des Präparates.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen 36 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bezüglich einer Monotherapie mit topischen Kortikoiden wurden zehn Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [116–125], 17 mit dem Evidenzgrad B [104, 126–141] und zwei mit dem Evidenzgrad C [142, 143] bewertet. Sieben der 35 eingeschlossenen

Studien untersuchen ausschließlich Kombinationstherapien. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) zur Beurteilung der topischen Therapie mit Kortikoiden berücksichtigt [19]. Aufgrund der guten Studienlage ergibt sich zur Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit der Monotherapie mit topischen Kortikoiden ein Evidenzniveau 1.

Aufgrund der Vielzahl der topisch angewandten Kortikoide wird in diesem Kapitel eine Beschränkung auf die am häufigsten angewendeten Präparate vorgenommen.

Monotherapie mit topischen Klasse-III-Kortikoiden

Monotherapie mit Betamethasondipropionat: Acht der zehn Studien zu Betamethasondipropionat als Monotherapie untersuchen die Wirksamkeit nach zwei bis vier Wochen Behandlungsdauer. Eine Studie behandelt Patienten bis zu sechs Wochen [116], die kürzeste behandelt die Patienten nur für eine Woche. Die Dauer bis zum Erreichen eines guten Therapieerfolges liegt bei einer Anwendung von 0,05 mg/g Betamethasondipropionat-Salbe 2 x/d bei zwei bis drei Wochen, eine deutliche Besserung zeigt sich bereits nach einer Woche [117, 124, 137]. Die Wirksamkeit von Betamethasondipropionat wird in allen Studien bestätigt, wobei nach zwei bis vier Wochen Therapie eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 25–77,8 % [126, 141] der Patienten gezeigt werden konnte. Die umfangreichen Studien von Douglas et al. (EG A₂) sowie von Papp et al. (EG A₂) mit Patientenzahlen n > 300 je Arm zeigten innerhalb von vier Wochen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 46,6 % bzw. 55,8 % der Patienten bei einer Anwendung von Betamethasondipropionat 2 x/d [118, 124]. Anders als bei den Klasse-IV-Kortikoiden ist das Augenmerk der Studien mit Klasse-III-Kortikoiden kaum auf die Darreichungsform gerichtet (siehe unten).

Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) erfasst sechs Studien zur Behandlung mit Betamethasondipropionat im Vergleich zu Placebo. Das 95%ige Konfidenzintervall von –0,32 bis –1,68 und der Mittelwert von –1,00 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo sehr deutlich im

signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Betamethason [19].

1x-tägliche vs. 2x-tägliche Anwendung: Die Wirksamkeit einer Anwendung 1 x/d gegen 2 x/d wird außer in dem Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) [19] in keiner der eingeschlossenen Studien direkt untersucht. Das 95%ige Konfidenzintervall von -0,66 bis -1,00 und der Mittelwert von -0,83 (SWMD) bei 1x-täglicher Anwendung bzw. -1,14 bis -1,54 und einem Mittelwert von -1,34 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo beide sehr deutlich im signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Betamethason [19].

Bei einer Anwendung 1 x/d erzielten Kaufmann et al. (EG A₂) nach vier Wochen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 37 % der Patienten [121], was im unteren Bereich der Spanne der Therapieerfolge bei einer Anwendung 2 x/d von 25–78 % in den anderen Studien liegt (siehe oben).

Monotherapie mit Mometasonfuroat: Es erfüllen vier Studien zur Bewertung von Mometasonfuroat die Einschlusskriterien der Leitlinie. Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) erfasst eine Studie zur Behandlung mit Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo. Das 95%ige Konfidenzintervall von -0,34 bis -1,17 und der Mittelwert von -0,75 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo deutlich im signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Mometasonfuroat [19].

1x-tägliche vs. 2x-tägliche Anwendung: Bei 1x-täglicher Anwendung zeigte sich in der Studie von Peharda et al. (EG B) [135] nach vier Wochen eine mindestens 75%ige Verbesserung der Läsionen bei 64 % der Patienten (n = 28). Bei 2x-täglicher Anwendung konnten Koo et al. (EG A₂) nach drei Wochen eine solche Verbesserung (≥75 % Verbesserung) bei nur 36,3 % der Patienten (n = 193) [122] feststellen, 68,4 % der Patienten hatten ein gutes Ergebnis mit einer Verbesserung ≥50 %. In einer Studie von Katz et al. waren es sogar 77 % der Stu-

dienpatienten (n = 127), die nach 2x-täglicher Anwendung über drei Wochen eine mindestens 50 % Verbesserung der Läsionen erreichten [120]. Eine Aussage, ob eine Anwendung 1 x/d oder 2 x/d wirksamer ist, ist auf Grund der vorliegenden Studienlage nicht möglich. Studien zum Wirksamkeitsvergleich von Mometason versus andere topische Präparate liegen ebenfalls nicht vor oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien der Leitlinie.

Monotherapie mit topischen Klasse-IV-Kortikoiden

Clobetasol-17-propionat: Es erfüllen elf Studien zur Bewertung von Clobetasol-17-propionat die Einschlusskriterien der Leitlinie. Die Dauer bis zum Erreichen des maximalen Therapieerfolges liegt bei einer Anwendung von Clobetasol-17-propionat 0,05 % 2 x/d bei zwei bis drei Wochen, eine deutliche Besserung zeigt sich bereits nach einer Woche [128, 131]. Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) erfasst sechs Studien zur Behandlung mit Clobetasol-17-propionat im Vergleich zu Placebo. Das 95%ige Konfidenzintervall von -0,98 bis -1,50 und der Mittelwert von -1,24 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo sehr deutlich im signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die sehr gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Clobetasol-17-propionat [19].

In den eingeschlossenen Studien wird nach unterschiedlichen Darreichungsformen unterschieden. Es liegen Studien zu Darreichungsformen als Salbe, Creme, Lotion, Schaum oder Spray vor. Nur zwei Studien untersuchen einen Unterschied verschiedener Darreichungsformen (Creme vs. Lotion) im direkten Vergleich [123] (EG A₂), [128] (EG B).

Unterscheidung bzgl. Galenik

Creme vs. Lotion: Im direkten Vergleich zwischen Clobetasol-17-propionat als Creme bzw. als Lotion gegen Placebo zeigten Decroix et al. (EG B, n = 222) eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach vier Wochen bei 77,9 % (Creme), 74,5 % (Lotion) sowie 15 % (Placebo). Eine gegenteilige Tendenz zeigten Lowe et al. (EG A₂) [123] unter Betrachtung des Global Severity Score. 73,2 Prozent der mit Lotion behandelten und 75,3 % der mit Creme behandelten konnten als

Therapieerfolg gewertet werden (GSS 0–1). Beide Studien fanden bzgl. der Wirksamkeit keinen signifikanten Unterschied (EN 2).

Salbe: Bei einer Anwendung 2 x/d von Clobetasol-17-propionat als Salbe zeigten Weston et al. (EG B) eine > 75%ige Abheilung der Läsionen bei 89 % der Patienten nach zwei Wochen [141].

Schaum: Bei einer Anwendung von Clobetasol-17-propionat als Schaum 2 x/d erreichten in der Studie von Lebwohl et al. (EG B) 27 % der Patienten (n = 60) eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach zwei Wochen [131]. Deutlich bessere Remissionsraten erzielten Gottlieb et al. (EG A₂, n = 139) ebenfalls bei einer Anwendung 2 x/d mit 68 % der Patienten, die eine vollständige Abheilung der Läsionen oder nur noch einen minimalen Restbefund beschrieben [119].

Spray: Menter et al. erreichten nach 2x-täglicher Anwendung eines Sprays über vier Wochen bei 75 % der Patienten einen annähernden oder vollständigen Rückgang der Läsionen [133] (EG B). In einer weiteren Studie wurde bei allen Patienten nach vier Wochen und 2x-täglicher Sprayanwendung keine oder nur noch milde Psoriasisläsionen gesehen [127].

Eine eindeutige Aussage, ob die Anwendung von Clobetasol-17-propionat in Form von Creme, Lotion oder Schaum wirksamer ist, kann aufgrund der geringen Anzahl und heterogenen Effektmaßen der eingeschlossenen Studien nicht gemacht werden.

1x-tägliche vs. 2x-tägliche Anwendung: Fast alle eingeschlossenen Studien (neun von elf) sehen eine 2x-tägliche Anwendung, unabhängig von der Darreichungsform, vor. Daher ist eine evidenzbasierte Aussage, ob eine Anwendung 1 x/d oder 2 x/d wirksamer ist, nicht möglich.

Wirksamkeitsvergleich

Klasse-III- vs. Klasse-IV-Kortikoiden: Es konnte nur eine Studie zum direkten Wirksamkeitsvergleich von Klasse-III- vs. Klasse-IV-Kortikoiden eingeschlossen werden [141] (n = 37). Nach zwei Wochen Therapie mit Clobetasol-17-propionat 2 x/d erreichten 89,4 % der Patienten eine mindestens 75%ige Verbesserung der Hautläsionen gegenüber 77,8 % der Patienten, die mit 2x täglich Betamethasondipropionat behandelt wurden [141].

Bei der Berechnung auf Grundlage aller der in der Mason-Arbeit (EG A₁) berücksichtigten Studien zu Klasse-III- vs. Klasse-IV-Kortikoiden ergibt sich im direkten Vergleich eine deutliche Überlegenheit der Klasse-IV-Kortikoide mit einem 95%igen Konfidenzintervall von -1,76 bis -1,25 und einem Mittelwert von -1,51 [19].

Menter et al. zeigten nach vier Wochen 2 x/d Anwendung eine Überlegenheit von Clobetasolspray über die fixe Kombination Betamethasondipropionat mit Calcipotriol [133] (EG B). Hier erreichten 75 % bzw. 45 % der Patienten annähernde oder vollständige Erscheinungsfreiheit.

Kortikoide Klasse III und IV vs. Vitamin-D₃-Derivate: siehe Kapitel Wirksamkeit Calcipotriol.

Kombinationstherapie

Verwendung von topischen Kortikoiden mit Salicylsäure: Es konnten zwei Studien zum direkten Wirksamkeitsvergleich der Therapie mit topischen Kortikoiden mit oder ohne Zusatz von 5 % Salicylsäure eingeschlossen werden. Katz et al. (EG A₂) zeigten hierbei bei einer Anwendung von Mometason 2 x/d mit Salicylsäure eine gute bis vollständige Abheilung der Läsionen bei 86 % der Patienten (n = 121) gegenüber nur 77 % der Patienten (n = 127), die ohne den Zusatz von Salicylsäure behandelt wurden [120]. Koo et al. (EG A₂, n = 383) bestätigten die gute Wirksamkeitsverbesserung durch Salicylsäure und zeigten bei 53 % der Patienten mit Zusatz, gegenüber nur 36 % der Patienten ohne Zusatz von Salicylsäure, eine > 75%ige Besserung der Hautläsionen nach drei Wochen. Der Zusatz von Salicylsäure scheint somit die Wirksamkeit der topischen Kortikoidtherapie deutlich zu erhöhen [122].

Topische Kortikoide und sonstige systemisch/topische Therapie: siehe entsprechendes Kapitel.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit einer Angabe der Häufigkeiten bedarf einer Differenzierung bzgl. des Ortes der Anwendung, der Wirkstoffstärke des Präparates und der Dauer der Anwendung.

Besonders empfindlich sind Gesicht, Genitalregion, Hals und intertriginöse

Räume. Hier steht Hautatrophie an vorderster Stelle, in den Intertrigines zusätzlich auch das Risiko von Superinfektionen und im Gesicht das Auslösen von Rosazea und Steroidakne.

Mittelgradig ist das restliche Integument mit Ausnahme von Hand- und Fußflächen und der behaarten Kopfhaut. Lange Anwendung hochwirksamer Kortikoide kann Atrophien auslösen, während mittelstarke und schwache Kortikoide über einen längeren Zeitraum toleriert werden.

An der Kopfhaut, den Hand- und Fußflächen zeigt sich eine geringe Empfindlichkeit. Hier kann monate- und jahrelang auch mit starken Kortikoiden behandelt werden, ohne Atrophien zu verursachen.

Je höher die Wirkstärkeklasse, desto höher das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Wirksamkeit sehr stark: Clobetasol-17-propionat; Wirksamkeit stark: Betamethason-17-valerat, Betamethasondipropionat; mäßig stark: Triamcinolonacetonid, Prednicarbat, Hydrocortisonaceponat; schwach: Hydrocortison, Prednisolon, Hydrocortisonacetat.

Um zu einer besseren Abschätzung von Wirkung vs. unerwünschte Wirkungen zu kommen, wurde für die acht am häufigsten verordneten Kortikoide der therapeutische Index in einer S1-Leitlinie bestimmt. Für Details verweisen wir auf die bestehende Leitlinie der DDG: „Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index“ unter www.awmf-online.de.

Auswahl wesentlicher UAW

Auf eine tabellarische Darstellung der UAW nach ihrer Häufigkeit wird auf Grund der oben beschriebenen Variabilität entsprechend der Stärke des Kortikoids und des Anwendungsortes verzichtet. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind: Brennen, Juckreiz, Rötung, Bläschen, Follikulitis, Sekundärinfektion, Hypertrichosis, periorale Dermatitis, Hypopigmentierung, Striae, Hautatrophie, Wundheilungsstörungen. Bei langandauernder und großflächiger Anwendung ist eine systemische Resorption und adrenale Suppression möglich.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Kortikoide sind nicht teratogen. Topisch angewandte Kortikoide entsprechender Wirkstoffstärke können bei großflächiger und langandauernder Anwendung das

Wachstum des Fötus reduzieren. Am Ende der Schwangerschaft besteht auch das Risiko einer Nebennierenrindenatrophie des Feten. Topische Kortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei entsprechender Wirkstoffklasse und Behandlungsdauer sollte das Stillen unterbrochen werden. Während der Stillperiode sollten nicht unmittelbar die Mamillen behandelt werden, um eine perorale Aufnahme durch den Säugling zu verhindern.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Unerwünschte Langzeitwirkungen wie Hautatrophien oder Teleangiektasien sind nicht reversibel bzw. nicht oder nur schlecht behandelbar. Die Behandlungsstrategie sollte deshalb auf Vermeidung gerichtet sein. Bei der Therapie mit Kortikoiden sollte entsprechend der aktuellen Fachinformation lokalisations- und wirkstoffstärkengerecht ohne Überschreitung der empfohlenen Maximaldauer behandelt werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- keine

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Rosazea, periorale Dermatitis
- Hautinfektionen durch Bakterien (Tuberkulose, Syphilis), Pilze, Viren (Herpes simplex und zoster, Varizellen)
- Impfreaktionen der Haut

Arzneimittelinteraktionen

Keine.

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- keine

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung muss das Absetzen des Kortikoids erfolgen. Eine spezifische Behandlung ist nicht möglich.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die topische Anwendung wird vom Patienten gut toleriert. Vom Arzt erfordert

die Behandlung Kenntnis über den möglichen Zeitpunkt des Auftretens potenzieller präparatespezifischer unerwünschter Langzeitwirkungen. Ein spezielles Monitoring ist nicht erforderlich.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit 1 × 5 g topischen Kortikoiden (Mischkalkulation der zehn meistverordneten Präparate; Festbetragspreise) belaufen sich auf 1,47 € [23]. Die Medikamentenkosten für eine vierwöchige Therapie betragen somit 41,20 €.

Besonderheiten

Die teilweise recht weit verbreitete Kortisonphobie der Patienten erfordert intensive Beratung und Information des Patienten durch den Arzt.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 122 bewerteten Studien erfüllen 36 die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bei Anwendung von Betamethasonpropionat zeigen 25–77,8 % der Patienten eine deutliche Verbesserung oder ein vollständiges Abheilen der Hautläsionen (EN 1).

Bei Anwendung von Mometason konnte eine Verbesserung der Läsionen um > 75 % bei 36,3–64 % gezeigt werden (EN 1).

Bei Therapie mit Kortikoiden der Klasse IV (Clobetasol-17-propionat 2 x/d) zeigt sich in den meisten Studien ein PASI-75-Therapieerfolg bei 68–89 % der Patienten (EN 1).

Die Kombination mit Salicylsäure führt zu einer Wirkungsverstärkung bei der Therapie mit topischen Kortikoiden (EN 1).

Die Kombination mit anderen systemischen oder topischen Therapien führt ebenfalls zu verbesserten Remissionsraten. Gebräuchlich ist vor allem die Kombination mit topischen Vitamin-D₃-Derivaten (s. a. Kapitel Vitamin-D₃-Derivate, EN 1).

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es in der Induktionsphase nicht. Beachtet werden muss das Entstehen von typischen unerwünschten Kortikoidwirkungen wie Hautatrophien oder Teleangiektasien bei langer Anwendung.

Die Praktikabilität ist für Arzt und Patient gut.

Therapieempfehlung

Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse III wird bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen. ↑↑

Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse IV kann unter Abwägung von erhöhter Wirksamkeit und theoretisch erhöhtem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden. ↑

5.4 Steinkohlenteer

Tobias Weberschock, Wolf-Henning Boehmcke, Martin Schlaeger

Einleitung

Steinkohlenteer (Tabelle 13) ist ein Destillationsprodukt aus Kohle, mit einer

großen Zahl unterschiedlicher Inhaltsstoffe, von denen bislang etwa 400 näher charakterisiert wurden, darunter auch Benzole, Naphthalin und Phenole [144]. Sein Wirkmechanismus bei lokaler Anwendung ist unklar. Steinkohlenteer findet als Antipsoriatikum, Antiseptikum und Antipruriginosum Verwendung. In Deutschland sind 63 Fertigpräparate mit dem Wirkstoff Steinkohlenteer verkehrsfähig und für unterschiedliche Indikationen zugelassen.

Gemäß DAC 2000 kann Steinkohlenteer “[...] nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber dem kanzerogenen Risiko und unter Berücksichtigung risikoärmerer therapeutischer Alternativen bei chronischem Ekzem, Neurodermitis, Psoriasis vulgaris und Pityriasis simplex capillitii [...]“ eingesetzt werden. Sofern diese Abwägung zugunsten des Einsatzes von Steinkohlenteer ausfällt, erscheint der Einsatz teerhaltiger Fertigarzneimittel vertretbar. Es besteht jedoch die

Tabelle 13: Tabellarische Zusammenfassung Steinkohlenteer.

Steinkohlenteer	
Erstzulassung in Deutschland	gelisteter Wirkstoff seit 2000 (DAC-Ziffer S-170), historische Anwendung, verschiedene teerhaltige Externa sind als Arzneimittel zugelassen, Anwendung von Teer als Antipsoriatikum nach Publikation von Goeckermann nach 1925
empfohlene Kontrollparameter	nach Langzeitanwendung/ Anwendung auf großen Flächen: ggf. klinische Kontrollen auf mögliche Karzinomentwicklung der Haut (s. Text)
empfohlene Initialdosis	5–20 % Salbenzubereitungen oder Gele zur lokalen Therapie, einige Stunden 1 x/d
empfohlene Erhaltungsdosis	keine Langzeitanwendung (max. vier Wochen, DAC 2000)
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach vier bis acht Wochen, bessere Wirksamkeit zusammen mit UV-Anwendung
Ansprechrate	es liegen keine ausreichenden Daten zur Einschätzung der Ansprechrate unter Monotherapie vor (EN 4)
wesentliche Gegenanzeigen	Schwangerschaft und Stillzeit
wichtige UAW	Farbe, Geruch, kanzerogenes Risiko (s. UAW/Sicherheit), Phototoxizität, die Teil der gewünschten Wirkung ist
wichtige Arzneimittelinteraktionen	bei äußerlicher Anwendung nicht bekannt
sonstiges	DAC 2000 (DAC-Ziffer S-170), Gefahrstoffverordnung Anhang 4 Nr. 13

Möglichkeit, dass Apotheker es ablehnen, teerhaltige Rezepturen anzufertigen.

Wirkmechanismus

Bestandteile des Steinkohlenteers werden perkutan resorbiert und sind auch nach Entfernung des Präparates von der Haut wirksam. Sie sind fettlöslich, werden verstoffwechselt und renal ausgeschieden. Es wird diskutiert, ob die an körpereigene Proteine gebundenen Phenole und Benzpyrene, auch bei der Ausscheidung z. B. an den Harnwegen Karzinome hervorrufen können.

Steinkohlenteer wird bisher bei Psoriasis insbesondere eingesetzt, um die Effektivität nachfolgender UV-Bestrahlung zu erhöhen. Eine therapeutisch wirksame UV-Dosis bewirkt hier ein leichtes phototoxisches Erythem. Der Wirkmechanismus ist unklar. Es werden antiproliferative Effekte und eine antiinflammatorische Wirkung der Bestandteile des Steinkohlenteers diskutiert [144].

Dosierung und Dosierungsschema

Die Anwendung bei der Psoriasis vulgaris erfolgt meist in Salbenzubereitungen mit wechselnder Dosierung, in den eingeschlossenen Studien mit einer 5%igen Wirkstoffkonzentration. Die Behandlung erfolgt häufig in Anlehnung an das sogenannte Goeckermann-Schema als ein- bis mehrstündige Applikation teerhaltiger Externa, an die sich unmittelbar oder nach Entfernung der Teerzubereitung eine UV-B-Bestrahlung anschließt. Die UV-B-Dosis wird suberythematös eingestellt. Auftretende Erytheme können hilfreich bei der Steuerung der Dosissteigerung sein. Eine Langzeittherapie oder Langzeitbehandlung nach diesem Schema wird nicht empfohlen.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen sechs Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurde bezüglich einer Monotherapie mit Steinkohlenteer lediglich eine Studie mit dem Evidenzgrad C eingeschlossen [145]. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 4. Bezüglich einer Kombinationstherapie konnten alle sechs Studien eingeschlossen werden (vier mit EG B, zwei mit EG C) [145–150]. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason berücksichtigt [19].

Monotherapie

In der einzigen zur Monotherapie eingeschlossenen Arbeit von Frost mit sechs

Armen aber nur 19 Patienten zeigte sich Steinkohlenteergel allen anderen Interventionen dieser Studie gegenüber unterlegen [145]. In der im Cochrane Review eingeschlossenen Studie von Kanzler und Gorsulowsky zeigte sich unter Halbseitenbehandlung bei 18 Patienten mit einer 5%igen Liquor-carbonis-detergens-Zubereitung gegen die alleinige Grundlage eine mittlere Verbesserung um 48 % gegenüber einer Verbesserung um 35 % bei Verwendung der Grundlage nach vier Wochen [19]. Für Steinkohlenteer konnte hier statistisch keine signifikante Überlegenheit gezeigt werden (95%-CI –1,15 bis 0,18, MW –0,48), jedoch wurden im Cochrane Review auch Daten zu Calcipotriol-Monotherapie versus einer Steinkohlenteer-Monotherapie generiert. Calcipotriol war in dieser Berechnung signifikant überlegen (n = 42, 95 %-CI –1,13 [–1,60 bis –0,67]), allerdings basieren diese Ergebnisse auf nur zwei eingeschlossenen Studien.

Kombinationstherapie

Die Studienlage zu Kombinationstherapien mit Steinkohlenteer ist heterogen und insgesamt liegen dazu nur sechs Studien vor. Zusätzlich untersucht auch der Cochrane Review von Mason Studien zu Kombinationstherapien mit Steinkohlenteer [19].

Kombinationstherapie mit UV-Therapie:

Die geschilderten Studienergebnisse dokumentieren eine gute Effektivität einer UV-B-Phototherapie (Beschreibung der Wirksamkeit: siehe oben) in Kombination mit einer topischen Behandlung mit Steinkohlenteer, wobei jedoch ein additiver oder synergistischer Effekt von Steinkohlenteer zusätzlich zu einer UV-Behandlung nicht ausreichend belegt ist. Zu beachten ist, dass Teer und UV-Licht als Ko-Karzinogene gelten. In der Studie von Belsito und Kechijian (EG B) zeigte die Anwendung von 5%iger Steinkohlenteersalbe 2 x/d gegen die Salbengrundlage im Halbseitenvergleich mit anschließender UV-B-Bestrahlung identische Ergebnisse an den Plaques beider Seiten: Zwei von 17 Patienten hatten eine Rückbildung von 90 % nach 17 bzw. 54 Tagen und sieben von 17 wiesen eine 75%ige Rückbildung nach 14 (maximal 22) Tagen auf [148].

In einer weiteren Studie verglichen Diette et al. (EG B) zwölf stationäre Patienten, die nach einer einstündigen An-

wendung von 5 % Steinkohlenteervaseline nach Abwaschen 6 x/Wo mit UV-B bestrahlt wurden, mit 13 ambulanten Patienten, die 3 x/Wo unter Steinkohlenteergel synchron bestrahlt wurden. Die ambulanten Patienten zeigten nach ca. 26 (± 5,9) Behandlungen Erscheinungsfreiheit bei zehn von 13, eine 75%ige Besserung des Hautbefundes bei zwölf von 13 Patienten. Bei den stationär behandelten Patienten hatten sechs von zehn eine völlige, sieben von zehn eine über 75%ige Besserung nach 21 (± 4,4) Behandlungen. Beide Gruppen wurden nach der UV-B-Bestrahlung zusätzlich halbseitig mit UV-A bis zur Erythembildung bestrahlt [149]. Dies ergab keine Effektivitätssteigerung.

Bei 25 stationären Patienten wurde von LeVine und Parrish (EG B) im Halbseitenvergleich in kleinen Gruppen die Anwendung von 5 % Steinkohlenteervaseline 5 x/Wo gegen Fluocinonidsalbe und im Vergleich zur Grundlage bei anschließender täglicher UV-B-Bestrahlung an der Erythemgrenze untersucht [150]. Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques wurde bei allen Modalitäten nach 18–20 Behandlungen erreicht. Fluocinolon zusätzlich zu Steinkohlenteer oder Vaseline bewirkte eine raschere Rückbildung der Plaques bei den ersten fünf bis zehn Behandlungen.

Ebenfalls im Halbseitenvergleich wurde von Frost et al. (EG C) in drei sehr kleinen Gruppen die Wirkung von UV-B und Steinkohlenteergel untersucht. In der ersten Gruppe wurde an sechs Patienten die Wirkung hoher vs. niedriger UV-B-Dosen in Kombination mit Teergel untersucht. In der zweiten Gruppe wurde an vier Patienten niedrigdosiertes UV-B mit Steinkohlenteergel gegen Teergel ohne Bestrahlung und in der dritten Gruppe an drei Patienten UV-B und Teergel gegen die wirkstofffreie Gelgrundlage mit Bestrahlung verglichen [145]. Die Niedrigdosis-UV-B-Bestrahlung in Kombination mit Teergel besserte den Symptomindex um ca. 81 % (ca. 72–92 %), die erythemwirksame Hochdosis um ca. 74 % (ca. 61–87 %). UV-B mit Teergel führte in der zweiten Gruppe zu einer Besserung des Symptomindex um ca. 70 % (ca. 53–81 %), während Teergel alleine die Symptome um ca. 48 % (ca. 43–59 %) reduzierte. In der dritten Gruppe besserte sich bei Behandlung mit UV-B und Teergel der Symptomindex um ca. 70 %

(ca. 56–81 %). UV-B-Behandlung mit der Gelgrundlage führte in dieser letzten Gruppe zu einer Besserung um ca. 54 % (ca. 43–60 %) [145].

Eine mittlere PASI-Reduktion von 72,2 % nach dreieinhalb Wochen konnte mit 5 % Steinkohlenteer mit einer nachfolgenden kombinierten UV-A-/UV-B-Bestrahlung bei 44 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis in einer einarmigen Studie von Andrys et al. erreicht werden (EG C) [146].

Die aktuellste eingeschlossene Studie von Bagel et al. 2009 vergleicht die dreimal wöchentliche Schmalspektrum-UV-B-Behandlung mit und ohne Liquor carbonis detergens an zwölf Patienten im Halbsseitenvergleich über zwölf Wochen (EG B) [147]. Beide Behandlungsarten führten in ca. 92 % der Fälle zu einer vollständigen bzw. nahezu vollständigen Abheilung zum Behandlungsende. Der in dieser herstellergesponserten Studie beschriebene signifikante Effekt ($p = 0,025$) eines schnelleren Ansprechens unter Liquor carbonis detergens nach vier Wochen konnte in keiner der anderen zweiwöchentlichen Zwischenauswertungen bestätigt werden.

Die Kombination mit anschließender UV-B-Bestrahlung in Anlehnung an das Goeckermann-Schema zur Induktionstherapie wird unterschiedlich beurteilt. Zusammen mit vier Studien vom Evidenzgrad B und zwei Studien vom Evidenzgrad C ergibt sich damit das Evidenzniveau 3.

Kombinationstherapie mit Hydrokortison und Allantoin: In der im Cochrane Review eingeschlossenen Studie von Pinheiro wurde die Wirksamkeit einer Formulierung aus 5 % Steinkohlenteer, 2 % Allantoin und 0,5 % Hydrokortison vs. 0,05% Calcipotriol zweimal täglich verglichen. Unter der Steinkohleformulierung zeigte sich in 49,1 % von 63 Patienten und unter Calcipotriol in 72,3 % von 69 Patienten eine deutliche Verbesserung oder Abheilung. Die NNT für Calcipotriol lag bei fünf und die bessere Wirksamkeit war statistisch signifikant (95%iges-CI $-0,83$ bis $-0,11$, MW $-0,47$) [19].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Subjektiv wird die Anwendung von Steinkohlenteer für den Patienten durch die schwarzbraune dauerhaft verbleibende Verfärbung der Kleidung und den

Tabelle 14: Auswahl wesentlicher UAW von Steinkohlenteer.

sehr häufig	Farbe, Geruch
häufig	Photosensibilisierung
gelegentlich	–
selten	–
sehr selten	–

auch bei Fertigpräparaten deutlich wahrnehmbaren Teegeruch beeinträchtigt. Tabelle 14 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Langzeitsicherheit

Eine kanzerogene Wirkung von Steinkohlenteer ist in Tierexperimenten nachgewiesen worden. Beim Menschen ist ein solcher Zusammenhang nur beim Plattenepithelkarzinom des Skrotums [151, 152], nicht jedoch bei therapeutischer Anwendung an der Haut beschrieben worden.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

In Schwangerschaft und Stillzeit sind Steinkohlenteerprodukte kontraindiziert.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Wegen der Kombination mit UV-Behandlungen kann es zu einer Dermatitis solaris kommen. Zur Vermeidung und Behandlung: s. Kapitel Phototherapie.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Xeroderma pigmentosum, dysplastisches Naevuszellnaevus-Syndrom, Basalzellnaevus-Syndrom

Wichtige relative Gegenanzeigen

- gleichzeitige starke UV-Exposition
- Karzinomanamnese

Arzneimittelinteraktionen

Im Rahmen der topischen Applikation von Steinkohlenteer sind Arzneimittelinteraktionen nicht relevant. Da Steinkohlenteer per se photosensibilisierend wirkt, sind ggf. additive Wirkungen bei gleichzeitiger Einnahme weiterer photosensibilisierender systemischer Arzneimittel zu berücksichtigen (s. Kapitel Phototherapie).

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- Aufklärung über die diskutierte mögliche kanzerogene Wirkung
- die Patienten müssen über die photosensibilisierende Wirkung von Steinkohlenteer aufgeklärt werden

Maßnahmen während der Behandlung

- keine übermäßige UV-Exposition
- keine gleichzeitige Anwendung photosensibilisierender Substanzen

Maßnahmen nach der Behandlung

- je nach Umfang und Dauer der Anwendung können auch längerfristige Nachuntersuchungen der Haut sinnvoll sein

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Anwendung von Steinkohlenteer ist insbesondere durch die anzunehmende Kanzerogenität von Steinkohlenteer limitiert. Darüber hinaus wird die Akzeptanz bei den Patienten durch Farbe und Geruch der Produkte eingeschränkt. Sofern eine kombinierte Anwendung mit Phototherapien erfolgt, treffen die in Kapitel 6 Phototherapie genannten Erwägungen auch auf diese Modalitäten zu.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit 1×5 g Steinkohlenteer (Linola Teer) belaufen sich auf 4,94 € [23] die monatlichen Kosten liegen bei 138,32 €.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 21 bewerteten Studien erfüllen sechs die Einschlusskriterien der Leitlinie. Aufgrund der Studienlage zur Monotherapie (nur eine Studie mit dem EG C) kann keine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der Monotherapie gemacht werden (EN 4).

Steinkohlenteer ist in klinischen Studien in Kombination mit Phototherapie mit unterschiedlichen Ergebnissen eingesetzt worden. Bei der Kombinationstherapie mit UV-Licht wird in den Studien nach 15–20 Anwendungen bei 45–80 % der Behandelten eine Reduktion des PASI-Wertes um mindestens 75 % erreicht.* Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Steinkohlenteer bei einer Kombinationstherapie mit UV gegenüber einer alleinigen UV-Therapie nicht sicher belegt.

Die Akzeptanz von Steinkohlenteer ist wegen seiner Farbe und seines Geruches gering. Angesichts wirksamerer, risikoärmerer und praktikablerer Therapiealternativen ist eine Monotherapie der Psoriasis vulgaris mit Steinkohlenteer heute obsolet. Nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens und unter Berücksichtigung risikoärmerer therapeutischer Alternativen kann Steinkohlenteer in Kombination mit UV-B ggf. ausnahmsweise zur Anwendung bei ansonsten therapierefraktärer Psoriasis vulgaris eingesetzt werden.

*[148, 153]

Therapieempfehlung

Die Anwendung von Steinkohlenteer bei Psoriasis vulgaris wird als Monotherapie nicht empfohlen. ↓ ↓

Die Anwendung von Steinkohlenteer bei Psoriasis in Kombination mit einer UV-Therapie kann in Einzelfällen ausnahmsweise erwogen werden. →

Tabelle 15: Tabellarische Zusammenfassung Tazaroten.

Tazaroten	
Erstzulassung in Deutschland	1997 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	Entstehen von Hautirritationen prüfen
empfohlene Initialdosis	beginnend 1 x/d abends Tazaroten-Gel 0,1 % für ca. 1–2 Wochen
empfohlene Erhaltungsdosis	Tazaroten-Gel 0,1 % 1 x/d
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach 1–2 Wochen
Ansprechrate	nach 12 Wochen Therapie mit 0,1 % Tazaroten-Gel bei ca. der Hälfte der Patienten eine Befundbesserung um mindestens 50 % (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	Schwangerschaft, Stillzeit
wichtige UAW	Pruritus, Hautbrennen, Erythem, Irritation
wichtige Arzneimittelinteraktionen	gleichzeitige Anwendung von Präparaten mit irritierender und stark austrocknender Wirkung meiden
sonstiges	Tazaroten ist zwar in Deutschland zugelassen, wird aber nicht mehr vertrieben und ist zurzeit in der 0,1%ige Formulierung nur über die Auslandsapotheke erhältlich.

5.5 Tazaroten

Sandra Philipp, Michael Sebastian (aufbauend auf Markus Friedrich, Michael Sebastian)

Einleitung

Tazaroten (Tabelle 15) ist seit 1997 als Tazaroten-Gel 0,05 % und 0,1 % in Deutschland zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Die niedrigere Konzentration ist seit November 2007 nicht mehr im Handel verfügbar, die 0,1%ige Formulierung ist nur noch als Reimportpräparat aus Spanien und Frankreich verfügbar. Es ist ein potentes Retinoid der dritten Generation. Die Wirkung tritt rasch nach Behandlungsbeginn ein und hält bis zwölf Wochen nach Therapieende an.

Wirkmechanismus

Tazaroten wird in der Haut durch Esterasen zum aktiven Metaboliten, der Tazarotensäure hydrolysiert. Diese bindet an die nukleären Retinsäurerezeptoren RAR-β und RAR-γ und wirkt so auf die epidermale Proliferation und Differenzierung. Der genaue Mechanismus

der antipsoriatischen Wirksamkeit ist jedoch noch nicht vollständig bekannt. Unter der Therapie kommt es zu einer verminderten Expression von Entzündungsmediatoren in der Epidermis und Dermis. Die Wirkung von Tazaroten könnte somit zum einen auf einer Entzündungshemmung zum anderen auf einer Verminderung der epidermalen Proliferation beruhen.

Die systemische Absorption von Tazaroten nach nichtokklusiver topischer Applikation beträgt unter 1 %. Es kommt nicht zu einer Speicherung im Fettgewebe. Im Vergleich zum Etretinat ist Tazaroten 1 000-mal weniger lipophil. Es wird zu Sulfoxid und anderen polaren Metaboliten metabolisiert, die schnell aus dem Körper eliminiert werden. Die Halbwertszeit beträgt 18 Stunden. Tierexperimente ergaben keine erhöhte Mutagenität oder Teratogenität.

Dosierung und Dosierungsschema

Tazaroten-Gel 0,1 % wird 1 x/d abends als dünner Film exakt auf die betroffenen Hautstellen (nicht mehr als 10 % der Körperoberfläche) aufgetragen, wobei die Applikation auf gesunde Haut und Hautfalten aufgrund der mögli-

chen irritierenden Wirkung zu vermeiden ist.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen sieben Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden bezüglich einer Monotherapie mit Tazaroten zwei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [154, 155], vier mit dem Evidenzgrad B [156–159] und eine mit dem Evidenzgrad C [160] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2.

Bezüglich einer Kombinationstherapie mit Tazaroten wurden eine Studie mit dem Evidenzgrad A₂ [154] sowie vier Studien mit dem Evidenzgrad B [156–159] beurteilt.

Der Cochrane Review von Mason et. al. (EG A₁) über topische Substanzen zeigte in der Metaanalyse, dass die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Tazaroten gegenüber Placebo (SWMD) mit –0,91, 95 %-CI: –0,67 bis –1,16 (eine Studie) überlegen und mit der Wirksamkeit von Calcipotriol (SWMD) mit –0,74, 95 %-CI: –0,93 bis –0,55 (zehn Studien) vergleichbar ist [19]. Eine Aussage darüber, ob eine 2x-tägliche Anwendung der 1x-täglichen Anwendung überlegen ist,

kann aufgrund der geringen Anzahl an Studien nicht gemacht werden.

Monotherapie Tazaroten-Creme

Weinstein et al. (EG A₂) verglichen in einer Studie die Wirksamkeit von Tazaroten-Creme 0,05 % und 0,1 % gegenüber Placebo. Dabei zeigten 58,8 % der Patienten, die mit 0,1 % Creme und 47,6 % der Patienten, die mit 0,05 % Creme behandelt wurden eine > 50%ige Besserung der Läsionen nach zwölf Wochen. In der Placebogruppe waren dies 26,2 % der Patienten [155]. Die 0,1%ige Tazaroten-Creme schien in dieser Studie tendenziell effektiver zu sein, ohne dass dieser Unterschied statistische Signifikanz erlangte. Es liegen keine weiteren Studien zur Monotherapie mit Tazaroten Creme vor.

Monotherapie Tazaroten-Gel

Eine Tazaroten-Gel-Monotherapie wurde heterogen bewertet. So fanden Gollnick und Menter (EG A₂) nach 12 Wochen Therapie mit 0,1 % Tazaroten-Gel bei 80 % eine mindestens 50%ige globale Verbesserung, Green et al. (EG B) hingegen fanden ein solches Ergebnis bei nur 35 % der Studienpatienten [154, 156]. In einer weiteren Studie (EG B) konnte nach gleichem Zeitraum und ebenfalls 1x-täglicher Anwendung eine 50%ige Scoreverbesserung bei 60 % der Patienten gezeigt werden [159].

Kombinationstherapie

Aufgrund der unerwünschten hautirritierenden Wirkung wird Tazaroten häufig mit lokalen Kortikoiden kombiniert. Als günstig erwiesen sich hier Kombinationen mit Klasse-III-Kortikoiden wie Mometasonfuroat. Wurde Tazaroten abends und das Kortikoid morgens aufgetragen, war die Ansprechrate höher, das Ausmaß unerwünschter Arzneimittelwirkungen geringer und die Remissionsphase länger [158].

Green und Sadoff (EG B) verglichen in einer Studie verschiedene Kombinationen von Tazaroten und topischen Kortikoiden in einem Behandlungszeitraum von zwölf Wochen. Die besten Ergebnisse zeigten sich bei den Kombinationen mit Betamethasondipropionat-Creme (78 % der Patienten hatten eine 50%ige Besserung) und Mometason (66 % der Patienten hatten eine 50%ige Besserung), wohingegen eine Therapie mit Tazaroten 0,1 % als Monotherapie

nur bei 35 % der Patienten eine mindestens 50%ige Besserung zeigte [156].

Bei der Studie von Lebwohl et al. (EG B) zeigten 83 % der Patienten eine fast vollständige Abheilung nach zwölf Wochen, wenn sie morgens Tazaroten 0,1 % in Kombination mit Mometason 0,1 % und abends noch einmal Tazaroten 0,1 % auftrugen [158].

Gollnick und Menter (EG A₂) untersuchten unterschiedliche Klassen von Kortikoiden und zeigten eine 50%ige Besserung des Hautbefundes bei Kombination von Tazaroten mit schwach wirksamen Kortikoiden bei 81 % der Patienten, mit mittelstark wirkenden Kortikoiden bei 91 % und mit stark wirksamen Kortikoiden bei 95 % [154]. Für Kombinationen von topischen Retinoiden mit systemischen Therapien: Keine Daten vorliegend.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Häufig führt die topische Anwendung von Tazaroten zu dosisabhängigen Hautirritationen. In den Studien wird häufig über Juckreiz, Brennen und Rötung an den Applikationsorten berichtet. Über phototoxische/photoallergische Reaktionen wurde nicht berichtet (Tabelle 16). Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen der oralen Retinoide treten bei topischer Anwendung nicht auf. Auch nach einjähriger Applikation waren keine radiologisch sichtbaren Knochenveränderungen nachweisbar.

Langzeitsicherheit

Die Unbedenklichkeit einer täglichen topischen Applikation von Tazaroten-Gel wurde an Maus, Ratte und Minischwein über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr untersucht. Dabei wurden vor allem reversible Hautirritationen beobachtet.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Die Unbedenklichkeit einer Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht gesichert. Teratogene und embryotoxische Wirkungen wurden nach oraler Gabe bei Ratten und Kaninchen beobachtet. In Studien zur topischen Anwendung wurden während der Embryonalentwicklung Skelettveränderungen sowie vermindertes Gewicht der Nachkommen bei der Geburt und am Ende der Laktationsperiode festgestellt. Tierversuche weisen darauf hin, dass Tazaroten oder sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen und die Plazentaschranke passieren können. Mit Tazaroten durchgeführte In-vitro- und In-vivo-Studien gaben keinerlei Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Es sollte darauf geachtet werden, dass nicht betroffene Hautareale von der Behandlung ausgespart bleiben. Behandlung von UAW: siehe auch Maßnahmen bei Überdosierung.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Personen unter 18 Jahren
- aufgrund fehlender klinischer Erfahrung keine Anwendung bei Psoriasis pustulosa, exfoliativa, in intertriginösen Bereichen, im Gesicht und am behaartem Kopf
- Anwendung auf mehr als 10 % der Körperoberfläche, es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung auf bis zu 20 % der Körperoberfläche vor

Tabelle 16: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	Pruritus (20–25 %), Erythem und Irritationen (10–20 %)
häufig	Hautbrennen, Verschlechterung der Psoriasis vulgaris (5–10 %), entzündete und trockene Haut (1–3 %)
gelegentlich	Desquamation, durch Reizung bedingte Kontaktdermatitis, Stechen
selten	–
sehr selten	–

Arzneimittelinteraktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Präparaten mit irritierender und stark austrocknender Wirkung (sowohl Arzneimittel als auch Kosmetika) sollte vermieden werden.

Anwendungshinweise**Maßnahmen vor der Behandlung**

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- der Patient sollte angehalten werden, sich während der Behandlung nicht übermäßig UV-Licht auszusetzen und ggf. Lichtschutz aufzutragen

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Eine übermäßige Anwendung von Tazaroten-Gel kann zu starker Rötung, Schuppung oder lokalen Beschwerden der Haut führen. In diesem Falle ist das Präparat abzusetzen und eine lokale antientzündliche Behandlung, wie z. B. eine topische Kortikoidapplikation, einzuleiten.

Praktikabilität

Die Praktikabilität ist zurzeit eingeschränkt, da Tazaroten zwar in Deutschland zugelassen ist, aktuell aber nicht mehr regulär vertrieben wird. Der Bezug ist zurzeit nur über die Auslandsapotheke möglich. Eine besondere Beratung des Patienten ist bis auf den Hinweis zur lokal begrenzten Anwendung sowie die Vermeidung von Hautreizungen durch Behandlung nicht betroffener Haut nicht notwendig.

Kosten

Da Tazaroten derzeit nicht in Deutschland vertrieben wird, liegen für die Kosten keine verwertbaren Daten vor.

Besonderheiten

Keine.

Zusammenfassende Beurteilung

Von zwölf bewerteten Studien erfüllen sieben die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bei einer Therapie mit Tazaroten erreichen bei einer Dosierung von 0,1 % 1 x/d ca. 50 % der Patienten eine mindestens 50%ige Verbesserung der Hautläsionen nach ca. zwölf Wochen (EN 2).

Eine Optimierung des Therapieerfolges sowie eine Reduktion der häufig entstehenden Hautirritationen zeigen sich bei einer Kombination von Tazaroten mit topischen Kortikoiden (EN 2). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen bestehen nicht. Es sollte jedoch der Kontakt mit gesunder Haut zur Vermeidung von Hautirritationen vermieden werden.

Tazaroten ist zwar in Deutschland zugelassen, wird aber nicht mehr vertrieben. Ein Bezug ist zurzeit nur eingeschränkt über die Auslandsapotheke möglich. Die Praktikabilität ist daher eingeschränkt.

Therapieempfehlung

Die topische Anwendung von Tazaroten kann bei der Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden. →

5.6 Vitamin-D₃ und Analoga

Kristian Reich, Thomas Rosenbach (aufbauend auf Kristian Reich, Thomas Rosenbach, Johannes Mohr)

Hinweis: Zur Vereinfachung wird in der Leitlinie der verkürzte Ausdruck Vitamin-D₃-Derivate verwendet, eine tabellarische Zusammenfassung gibt Tabelle 17.

Einleitung

1992 wurde das erste Vitamin-D₃-Analogon Calcipotriol (Psorcutan[®], Daivonex[®]), später Tacalcitol (Curatoderm[®]) und das natürliche Vitamin D₃ Calcitriol (Silkis[®]) zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Calcipotriol steht inzwischen in einer Creme- und in einer Salbengrundlage und auch als Lösung zur Verfügung, Tacalcitol ist als Salbe und als Lotion (Emulsion), Calcitriol als Salbe erhältlich. 2002 erfolgte die Zulassung des fixen Kombinationspräparates Calcipotriol/Betamethason (Daivobet[®], Psorcutan[®] Beta) zur Initialbehandlung einer Psoriasis vulgaris.

Wirkmechanismus

Die Wirkung des 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) und seiner synthetischen Analoga wird über den Vitamin-D-Rezeptor vermittelt, der zur Superfamilie nukleärer Rezeptoren, wie die für Retinoide, Thyroid- und Steroidhormone, gehört. Die Rezeptoren, die auch untereinander interagieren und in

fast allen Zellen der Haut vorkommen, binden nach Aktivierung durch den Liganden an regulatorische Abschnitte der DNA und beeinflussen die Expression von Zielgenen. Vitamin-D₃-Derivate unterdrücken die Produktion pro-entzündlicher Zytokine, die im psoriatischen Entzündungsprozess eine Rolle spielen, wie z. B. IL-8, und induzieren die Bildung anti-entzündlich wirkender Zytokine wie IL-4 und IL-10 [161]. Außerdem interferiert die Vitamin-D₃-Signaltransduktion mit anderen Transkriptionsfaktoren wie NFAT und NF- κ B [162], die als wichtig für die vermehrte Bildung von Entzündungsmediatoren bei der Psoriasis vulgaris angesehen werden. Daneben bestehen auch nichtgenomische Wirkungen des Vitamin D₃ ohne Vermittlung durch Rezeptoren.

Ein Hauptteil der antipsoriatischen Wirkung dürfte darin liegen, dass die Keratinozytenproliferation inhibiert und der Grad der Differenzierung erhöht wird. Daneben zeigen sich auch immunmodulatorische Effekte auf T-Lymphozyten, Langerhans-Zellen und Monozyten.

Die perkutane Resorption bei Menschen mit Psoriasis liegt bei Calcipotriol und Tacalcitol unter 1 %. Nach intravenöser Gabe von Calcipotriol liegt die Eliminationshalbwertszeit bei vier Minuten.

Dosierung und Dosierungsschema

Calcipotriol wird zu Beginn 2 x/d, dann 1–2 x/d, Tacalcitol 1 x/d und Calcitriol 2 x/d dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen. Bei Calcipotriol soll längerfristig bei täglicher Anwendung nicht mehr als 15 g, wöchentlich nicht mehr als 100 g, Creme oder Salbe auf maximal ca. 30 % der Körperoberfläche aufgetragen werden. Für Tacalcitol gilt als tägliche Höchstmenge 10 g auf ca. 15–20 % der Körperoberfläche, für Calcitriol 30 g Salbe täglich auf bis zu 35 % der Körperoberfläche.

Die Langzeittherapie mit Calcipotriol soll bevorzugt als intermittierende Therapie mit den oben genannten Beschränkungen über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr erfolgen. Bei der Anwendung von Tacalcitol über acht Wochen hinaus bis zu 18 Monaten sollen maximal 15 % der Körperoberfläche mit bis zu 3,5 g/d behandelt werden. Für Calcitriol liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen über eine Anwendung von mehr als sechs Wochen vor.

Tabelle 17: Tabellarische Zusammenfassung Vitamin-D₃ und -Analoga.

Vitamin-D₃ und Analoga	
<i>Erstzulassung in Deutschland:</i> Calcipotriol Tacalcitol Calcitriol Calcipotriol/Betamethason	1992 (Psoriasis vulgaris) 1994 (Psoriasis vulgaris) 1999 (Psoriasis vulgaris) 2002 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	Entstehen von Hautirritationen prüfen
empfohlene Initialdosis	<i>Calcipotriol:</i> 1–2 x/d auf betroffene Hautstellen, max. 30 % der Körperoberfläche <i>Tacalcitol:</i> 1 x/d auf betroffene Hautstellen, max. 20 % der Körperoberfläche <i>Calcitriol:</i> 2 x/d auf betroffene Hautstellen, max. 35 % der Körperoberfläche
empfohlene Erhaltungsdosis	<i>Calcipotriol:</i> 1–2 x/d, bis zu 100 g/Wo bis zu einem Jahr <i>Tacalcitol:</i> 1 x/d über acht Wochen hinaus bis zu 18 Monaten maximal 15 % der Körperoberfläche mit bis zu 3,5 g/d <i>Calcitriol:</i> keine ausreichenden Erfahrungen über eine Anwendung von mehr als sechs Wochen
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ein bis zwei Wochen
Ansprechrate	30–50 % der Patienten deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach vier bis sechs Wochen (EN 1)
wesentliche Gegenanzeigen	Erkrankungen mit Veränderungen des Kalziumstoffwechsels, schwere Leber- und Nierenerkrankungen
wichtige UAW	Hautirritation (Rötung, Juckreiz, Brennen)
wichtige Arzneimittelinteraktionen	Medikamente, die den Kalziumspiegel erhöhen (z. B. Thiaziddiuretika), keine gleichzeitige Anwendung mit salicylathaltigen topischen Präparaten (Inaktivierung)
sonstiges	–

In den ersten Wochen kann eine zusätzliche Therapie mit topischen Kortikoiden üblicherweise der Wirkstoffklassen II und III 1–2 x/d das klinische Ansprechen beschleunigen. Die fixe Kombination von Calcipotriol und dem Klasse-III-Kortikoid Betamethasondipropionat (Daivobet®, Psorcutan® Beta) sollte 1 x/d über bis zu vier Wochen erfolgen.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen 27 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurden bezüglich einer Monotherapie mit Vitamin-D₃-Derivaten acht mit dem

Evidenzgrad A₂ [81, 116, 118, 121, 124, 163–165] und neun mit dem Evidenzgrad B [83, 100, 106, 107, 136, 166–169] bewertet. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) zur Beurteilung der topischen Therapien berücksichtigt [19]. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Bezüglich einer (fixen oder sequenziellen) Kombinationstherapie wurden zehn Studien eingeschlossen.

Monotherapie mit Vitamin-D-Derivaten Calcipotriol-Monotherapie

Es liegen 13 Studien zur Bewertung von Calcipotriol als Monotherapie vor [83,

106, 107, 118, 121, 124, 136, 163, 164, 166–169].

Calcipotriol 2 × täglich: Die Dauer bis zum Erreichen des maximalen Therapieerfolges liegt bei einer Anwendung von Calcipotriol 0,05 mg/g Salbe 2 x/d bei bis zu zwölf Wochen [169] (EG B), [164] (EG A₂), [107] (EG B). Eine deutliche Besserung zeigt sich jedoch bereits nach ein bis zwei Wochen [164, 166, 170]. Die Wirksamkeit von Calcipotriol wird in allen Studien bestätigt. Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A₁) erfasste fünfzehn Studien zur Behandlung mit Calcipotriol im Vergleich zu Placebo [19]. Das 95%ige Konfidenzintervall von –0,83 bis –1,21 und der Mittelwert von –1,02 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo deutlich im signifikanten Bereich und belegten somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Calcipotriol. Die Wirksamkeit einer Calcipotriol-Monotherapie konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden. So erreichten in drei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ 33,4–50,7 % der Patienten nach vier Wochen zweimal täglicher Calcipotriol-Anwendungen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen (PGA = „marked improvement or clear“) [118, 124, 163]. Die Wirksamkeit wird nach acht Wochen 2x-täglicher Therapie auf 40,7 % [164] (EG A₂) bis 58 % gesteigert [166] (EG B) und nimmt bis zur zwölften Behandlungswoche noch weiter zu [107, 164, 169].

Calcipotriol 1 × täglich: Die Wirksamkeit einer Anwendung 1 x/d gegen 2 x/d wird außer in Masons Cochrane Review (EG A₁) [19] in keiner der eingeschlossenen Studien direkt untersucht. Bei einer Anwendung 1 x/d ohne direkten Vergleichsarm erzielten Kaufmann et al. (EG A₂) nach vier Wochen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung (PGA = „marked improvement or clear“) bei 22,3 % der Patienten, was deutlich unter der oben beschriebenen Spanne von 33,4–50,7 % bei einer 2x-täglichen Anwendung über vier Wochen liegt [121]. In den Berechnungen von Mason et al. (EG A₁) bestätigte sich dies in zwei erfassten Studien mit einem Mittelwert von –0,19, wobei bei einem 95%igen Konfidenzintervall von –0,37 bis –0,02 eine statistische Signifikanz gegeben war [19]. Somit erscheint die

Anwendung 2 x/d wirksamer als die Anwendung 1 x/d.

Calcipotriol vs. Calcitriol: In einer Vergleichsstudie Calcipotriol gegen Calcitriol von Zhu et al. [169] (EG B) wurde u. a. die Reduktion des Dermatological Sum Scores (Schweregrade 0–12) gemessen. Für Calcipotriol lag diese bei 6,27 Punkten und für Calcitriol bei nur 5,56 Punkten. Dieser Unterschied war nicht signifikant, und eine gegenteilige Tendenz zeigte sich bei denselben Patienten, wenn man die Parameter „Global Assessment of Improvement“ und den Prozentsatz derer betrachtet, die dabei ein „marked improvement“ erreichten. Auch hier waren die Unterschiede nicht signifikant, so dass beide Präparate in dieser Studie etwa gleichwertig waren. Im Cochrane Review zeigt sich im direkten Vergleich von Calcitriol gegen Calcipotriol in zwei Studien mit einem Wert von –0,16 (95%iges Konfidenzintervall von –1,83 bis 1,51) und zusammen 165 Patienten keine Überlegenheit eines der beiden Präparate über das andere.

Calcipotriol vs. Tacalcitol: Der Cochrane Review von Mason (EG A₁) zeigte eine Berechnung auf Basis einer Studie mit hoher Patientenzahl (n = 287) im direkten Vergleich von Tacalcitol vs. Calcipotriol eine statistisch signifikante Überlegenheit von Calcipotriol mit –0,47 (95%iges Konfidenzintervall –0,21 bis –0,73) [19], so dass eine bessere Wirksamkeit einer Monotherapie mit Calcipotriol gegenüber einer Monotherapie mit Tacalcitol angenommen werden kann.

Die eingeschlossenen Studien zeigen ähnliche Ergebnisse mit einer Tendenz zu besserer Wirksamkeit bei Calcipotriol. So erreichten bei 1x-täglicher Calcipotriol-Therapie über vier Wochen 22,3 % der mit Calcipotriol behandelten Patienten eine deutliche Verbesserung oder Abheilung der Läsion und unter Tacalcitol nur ca. 18 % [121, 165].

Calcipotriol vs. Tacrolimus: Ortonne et al. (EG B) verglichen Calcipotriol gegenüber Tacrolimus-Gel bzw. -Salbe und sahen nach zwölf Wochen ein vergleichbares Ansprechen (Physician Global Assessment „much better“ bei 48,6 % bei Calcipotriol, 44,4 % bei Tacrolimus-Gel 0,3 % und 45,2 % bei Tacrolimus-Creme 0,5 %) [83].

Calcipotriol vs. Kortikoid-Klasse III: Es liegen vier Studien [118, 121, 124, 136] sowie die Berechnungen des Cochrane Review von Mason [19] auf Basis von

neun Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Calcipotriol im Vergleich zu topisch angewandten Klasse-III-Kortikoiden vor. Die Mason-Arbeit zeigte im Vergleich von Calcipotriol vs. Betamethasondipropionat, bei jedoch fehlender statistischer Signifikanz, einen leichten Vorteil für die Kortikoid-Therapie von 0,19 (SWMD) bei einem 95%igen Konfidenzintervall von –0,17 bis 0,55.

Im direkten Vergleich ergab sich nach vierwöchiger Therapie mit Klasse-III-Kortikoiden bei jeweils 1x-täglicher Anwendung eine um 14,7 % höherer Anteil der Patienten, die eine deutliche Verbesserung oder totale Abheilung der Läsionen zeigten, als unter Calcipotriol-Monotherapie [121]. Bei jeweils 2x-täglicher Anwendung war es je nach Studie ein Anteil von 7,7 % [118] (EG A₂) bzw. 22,4 % [124] (EG A₂). Somit kann aufgrund der eingeschlossenen Studien eine bessere Wirksamkeit der topischen Therapie mit Kortikoiden der Klasse III im Vergleich zur Monotherapie mit Calcipotriol angenommen werden.

Calcipotriol vs. Dithranol: Es konnten nur zwei Studien eingeschlossen werden, die die Wirksamkeit von Calcipotriol im Vergleich zu Dithranol beurteilen [106, 107]. In der Studie von van de Kerkhof et al. (EG B) zeigten nach vier Wochen ca. 61 % der Patienten eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen unter Therapie mit Calcipotriol gegenüber 27 % der Patienten unter Dithranol-Kurzkontakt-Therapie [106]. Das initial schnellere Ansprechen auf eine Therapie mit Calcipotriol bestätigten van de Kerkhof et al. (EG B) mit einer mittleren PASI-Reduktion nach vier Wochen für Calcipotriol von 47,3 % und von 33,9 % für Dithranol-Creme [107]. Nach zwölf Wochen zeigte sich für Dithranol ein besserer Therapieerfolg als für Calcipotriol (63,8 % PASI-Reduktion Dithranol, 59,8 % für Calcipotriol). Im Cochrane Review von Mason (EG A₁) wurden fünf Studien zur Berechnung berücksichtigt, wobei mit einem Mittelwert von –0,01 bei einem 95%igen Konfidenzintervall von –0,71 bis 0,69 keine bessere Wirksamkeit von Calcipotriol gegenüber Dithranol-Therapie gezeigt wurde [19]. Es ist zu berücksichtigen, dass zwischen den verschiedenen Anwendungsformen der Dithranol-Therapie (klassisch oder

Kurzkontakt-Therapie) nicht weiter unterschieden wurde.

Calcitriol-Monotherapie

Es erfüllen fünf Studien zur Bewertung von Calcitriol die Einschlusskriterien der Leitlinie [81, 100, 116, 167, 169]. Camarasa et al. (EG A₂) zeigten eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung bei 52 % der Patienten nach maximal sechs Wochen Behandlung [116], Hutchinson et al. (EG B) zeigten dies bei 32 % der Patienten nach acht Wochen Behandlung bei jeweils 2x-täglicher Anwendung [100].

In den Berechnungen des Cochrane Review wurde für Calcitriol gegenüber Placebo keine signifikante Überlegenheit der Verumtherapie mit einem Wert von –1,03 (SWMD) bei einem 95%igen Konfidenzintervall von –2,25 bis 0,19 für Calcitriol erreicht (fünf Studien in der Berechnung unter Einschluss der sehr stark divergierenden Studienergebnisse von Perez et al. [171]).

Calcitriol vs. Tacalcitol: Da die Studienlage für eine bessere Wirksamkeit von Calcipotriol im Vergleich zu Tacalcitol spricht und Calcipotriol und Calcitriol etwa gleich wirksam sind, kann angenommen werden, dass bzgl. der Wirksamkeit auch Calcitriol einer Tacalcitol-Therapie überlegen ist.

Tacalcitol-Monotherapie

Es erfüllt nur eine Studie zur Bewertung von Tacalcitol die Einschlusskriterien der Leitlinie für die Monotherapie. Ortonne et al. (EG A₂) zeigten hier eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung bei ca. 18 % der Patienten nach vier Wochen und bei ca. 25 % der Patienten nach sechs Wochen [165]. Im Cochrane Review zeigte sich bei den drei eingeschlossenen Studien eine signifikant bessere Wirksamkeit von Tacalcitol gegenüber Placebo (95 %-CI –1,34 bis –0,29, MW –0,82) [19]. Bezüglich der Gewichtung gegenüber anderen Vitamin-D-Analoga s.u. Calcipotriol bzw. Calcitriol.

Kombinationstherapie mit Vitamin-D-Derivaten

Bezüglich einer Kombinationstherapie von Vitamin D mit anderen topischen oder systemischen Therapien wurden acht Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [116, 118, 121, 124, 163–165, 172], neun Studien mit einem Evidenzgrad B [130, 133, 136, 166, 168, 173–176]

und drei mit dem Evidenzgrad C [177–179] beurteilt. Prinzipiell lassen sich bei der topischen Kombinationstherapie fixe Kombinationen (d. h. unterschiedliche Wirkstoffe in einem Präparat) und sequenzielle Kombinationen unterschiedlicher Präparate (d. h. Wirkstoffe in zwei verschiedenen Präparaten) unterscheiden. Vitamin-D-Derivate können prinzipiell mit topischen oder systemischen Therapie kombiniert werden.

Fixe Kombination Calcipotriol plus Betamethasondipropionat: Die fixe Kombination von Calcipotriol mit Betamethason in einer Anwendung von 1 oder 2 x/d wurde in zwölf Studien untersucht [118, 121, 124, 133, 136, 163–165, 168, 172, 175, 178].

Bei der Anwendung 1 x/d zeigte sich eine deutliche Besserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 45 % [133] (EG B) bis 63,3 % [163] (EG A₂) der Patienten nach vier Wochen [133] (EG B), [163] (EG A₂), [121] (EG A₂), [165] (EG A₂). Nach acht Wochen waren es in einer Studie von Kragballe et al. 55,3 % Patienten, die dieses Ergebnis erreichten [164] (EG A₂). Ebenfalls einmal täglich über vier Wochen behandelten White et al. [172] (EG A₂), Kragballe et al. [164] (EG A₂) sowie Cassano et al. [175] (EG B) insgesamt 1 890 Patienten und fanden dabei eine durchschnittliche PASI-Reduktion zwischen 64,7 und 72 %.

Bei einer Anwendung 2 x/d zeigte sich in drei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ eine deutliche Verbesserung oder Abheilung bei 68,0–76,1 % der Patienten nach vier Wochen Therapie [124] (EG A₂), [118] (EG A₂), [163] (EG A₂).

Im Vergleich zur 2x-täglichen Calcipotriol-Monotherapie mit 33–51 % der Patienten, die eine deutlichen Besserung oder Abheilung der Läsionen zeigten, erwies sich die fixe Kombination von Calcipotriol mit Betamethason in der Anwendung 1 x/d mit Therapieerfolgen zwischen 55 % und 63 %, bei einer 2x-täglichen Anwendung sogar zwischen 68–76 %, als stark überlegen. Weitere Studien mit dem Evidenzgrad B finden ebenfalls eine eindeutigen therapeutischen Vorteil in den ersten vier Wochen der Therapie, wenn Betamethason mit Calcipotriol kombiniert wird im Vergleich zu Calcipotriol alleine [168, 175]. Im Cochrane Review (EG A₁) wurden diese Ergebnisse bestätigt. In den zwei in die Berechnung eingegangenen Studien

zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der 1x-täglichen Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Calcipotriol von 0,67 (SWMD, 95 %-CI 0,36 bis 0,97).

Doch scheint die Kombination in den ersten vier Wochen nicht nur einer Calcipotriol-Monotherapie, sondern auch einer Betamethason-Monotherapie überlegen zu sein: Rosina et al. [136] (EG B) zeigten 2009 bei 30 Patienten in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn, dass eine fixe Kombination von Betamethason und Calcipotriol signifikant besser wirkt als Betamethason oder Calcipotriol alleine (PASI-Reduktion 88,6 % bei Kombinationstherapie vs. 66,7 % für Calcipotriol allein bzw. 70,6 % für Betamethason allein). Diese Ergebnisse decken sich mit den großen Studien von Douglas 2002 [118] (EG A₂), Kaufmann 2002 [121] (EG A₂), Guenther [163] (EG A₂), Kragballe [164] (EG A₂) und Papp 2003 [124] (EG A₂) mit zusammengekommen 5 481 Patienten und einem jeweiligen Evidenzgrad A₂. Die fixe Kombination wiederum wurde in einer Studie mit einem Kortikoid-Klasse-IV-Monotherapiearm (Clobetasol Spray) verglichen und es erreichten 75 % der Patienten die nur mit Clobetasol-Spray behandelt werden einen Overall Disease Severity Score (ODS) von "clear" oder "almost clear" die Patienten in der Kombinationsgruppe nur zu 45 % (p = 0,003) [133] (EG B).

Einige größere Studien untersuchten außerdem zwei übliche Behandlungsschemata nach einer vierwöchigen Induktionsphase mit einer fixen Kombination: zum einen weitere acht Wochen Therapie mit 1–2 x/d Calcipotriol-Monotherapie vs. der 2 x/Wo Anwendung einer fixen Kombination und 5 x/Wo Anwendung einer Calcipotriol-Monotherapie bis Woche zwölf. Hier zeigt sich, dass in Woche zwölf die Patienten, die weiterhin 2 x/Wo mit der fixen Kombination behandelt wurden, eine PASI-Reduktion von 58,4 % zeigten gegenüber 44,5 % der nur noch mit Vitamin D behandelten Patienten [172] (EG A₂).

Eine Kombination mit topischen Kortikoiden der Klasse III ist also gerade in den ersten vier Wochen der Behandlung sinnvoll, da ein schnellerer Wirkungseintritt erzielt werden kann und gleichzeitig mögliche Hautirritationen unterdrückt werden. Nach diesen vier Wochen erscheint zusätzlich zur täglichen Calcipotriol-Mo-

notherapie eine 2x-wöchentliche Anwendung der fixen Kombination (z. B. am Wochenende) einer ausschließlichen Calcipotriol-Monotherapie überlegen. Die fixe Kombination scheint wiederum einem Kortikoid der Wirkstärkeklasse IV jedoch unterlegen zu sein.

Kombination Clobetasol mit Calcipotriol: Eine Kombinationstherapie mit dem Klasse-IV-Kortikoid Clobetasol und Calcipotriol scheint einer Calcipotriol-Monotherapie ebenfalls überlegen zu sein [130] (EG B). Das bestätigt auch der Cochrane Review mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,18 bis 1,02 und einem Mittelwert von 0,60 (SWMD) [19].

Kombinationstherapie Calcipotriol mit anderen topischen Präparaten: Calcipotriol kann mit anderen topischen Therapien kombiniert werden. Zu beachten ist die Gefahr der Wirkungsabschwächung bei gleichzeitiger Anwendung salicylat-haltiger Keratolytika oder Dithranol-Präparationen sowie eine mögliche Steigerung lokal irritierender Effekte bei Kombination mit Vitamin-A-Derivaten (Tazaroten).

Kombinationstherapie mit Tacalcitol: Es wurden zwei Studien zur Kombinationstherapie mit Tacalcitol-Salbe in die Leitlinie eingeschlossen. Brazzelli et al. [174] (EG B) fanden eine signifikante Änderung im TEWL (transepidermaler Wasserverlust) und bei der Corneometrie aber nicht im visuellen Score, d. h. Tacalcitol über acht Wochen kombiniert mit UV erscheint bzgl. der sichtbaren Läsionen nicht überlegen zu einer UV-Monotherapie. Wird eine Tacalcitol-Therapie jedoch mit einer Ciclosporintherapie kombiniert, zeigen die Patienten, die täglich Tacalcitol erhalten, eine durchschnittliche 50,9%ige PASI-Reduktion nach zwölf Wochen im Vergleich zu 39,1 % bei den Patienten, die nur 3 x/Wo zusätzlich zu Ciclosporin Tacalcitol erhielten [173] (EG B), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

In klinischen Studien wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei ca. 25 % der Patienten beobachtet, in der Mehrzahl leichte Missempfindungen an der Applikationsstelle. Für die Anwendung unter Zulassungsbedingungen liegt die Rate unerwünschter Wirkungen bei

Tabelle 18: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	–
häufig	Pruritus, Brennen, Stechen, Erythem
gelegentlich	Ekzeme, allergisches Kontaktekzem
selten	–
sehr selten	transiente Photosensitivität, transiente Hypo- und Hyperpigmentierungen, Überempfindlichkeitsreaktion, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie

ca. einer Meldung pro 10 000 Anwendungen (0,01 %). Besonders bei Anwendung in den intertriginösen Räumen und im Gesichtsbereich können lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Die Lokaltherapie ist aber auch in diesen Bereichen prinzipiell möglich. Generell sind die unerwünschten lokalen Effekte vorübergehender Natur und erfordern meist nur eine kurzzeitige Dosisreduktion. Bei der Anwendung von Tacalcitol ist seltener mit dem Auftreten von Hautreizungen zu rechnen als bei Calcipotriol.

Bei vorschriftsmäßigem Gebrauch treten keine Störungen des Kalziumstoffwechsels auf. Erst ein Überschreiten der zulässigen Höchstmengen und Langzeitanwendungen mit hohen Dosen können zu erhöhter Kalziumabsorption aus dem Darm, Resorption von Knochensubstanz sowie Harnsteinen und Nierenversagen führen. Für die fixe Kombination mit Betamethason gelten zusätzlich die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer lokalen Kortikoidtherapie. Tabelle 18 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Langzeitsicherheit

Bei Langzeitanwendung können sich ebenfalls reversible Irritationen der Haut zeigen. Nur in Einzelfällen wurden Hyperkalzämien bei Überdosierung beobachtet. Unterhalb einer Höchstdosis von 100 g Calcipotriol/Wo zeigten sich auch nach 52 Wochen keine signifikanten Effekte auf den Serumkalziumspiegel. Langzeitstudien am Tier liegen nicht vor.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Vitamin-D₃-Derivate sind im Tierversuch nicht teratogen oder embryotoxisch. Da beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen, sollte sicherheitshalber keine Anwendung stattfinden. Ob die

Substanzen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Auch hier sollte auf eine Anwendung verzichtet werden.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Nicht erkrankte Hautareale sollten nicht behandelt werden. Beim Auftreten von Hautreizungen sollte die Applikationsfrequenz reduziert werden bzw. eine Therapiepause erfolgen. Bei stärkeren Reizungen kann auch ein topisches Kortikoid verwendet werden. In der Initialphase, z. B. den ersten ein bis zwei Wochen, kann auch überlappend eine Therapie mit einem topischen Kortikoid oder einer fixen Kombination durchgeführt werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- keine

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Psoriasis pustulosa und punctata
- Erkrankungen mit Störungen des Kalziumstoffwechsels
- Behandlung mit Medikamenten, die eine Hyperkalzämie begünstigen
- schwere Nieren- und Lebererkrankungen
- Behandlung in Schwangerschaft und Stillzeit sollte vermieden werden, da keine Erfahrungen vorliegen

Arzneimittelinteraktionen

Gleichzeitige Anwendung mit salicylathaltigen Externa führt zur Inaktivierung der Vitamin-D₃-Derivate. Eine zusätzliche Anwendung von Externa mit potenziell irritativer Wirkung sollte nicht erfolgen. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung mit Kalzium oder Vitamin D₃ sollte der Serumkalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, ebenso

bei Arzneimitteln, die den Kalziumspiegel im Serum erhöhen können wie z. B. Thiaziddiuretika. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- kein Auftragen vor einer Lichttherapie, da eine gegenseitige Wirkungsabschwächung eintreten kann

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Beim Auftreten von Hautirritationen sollte es zur Reduzierung der Anwendung bzw. zum kurzfristigen Therapieabbruch kommen. Die Veränderungen sind in der Regel nur gering ausgeprägt und schnell reversibel. Gegebenenfalls kann ein topisches Kortikoidpräparat angewendet werden. Im sehr seltenen Fall einer Hyperkalzämie soll die Therapie abgebrochen und der Serumspiegel bis zur Normalisierung einmal wöchentlich kontrolliert werden, ggf. verbunden mit weiteren internistischen Maßnahmen.

Praktikabilität

Die Anwendung ist für den Patienten im Wesentlichen unproblematisch. Eine gewisse Einschränkung in der Praktikabilität liegt in der relativ hohen Rate an unerwünschten lokalen Arzneimittelwirkungen, die auch noch einige Zeit nach Therapiebeginn auftreten können, sowie in den Beschränkungen hinsichtlich der prozentual zu behandelnden Körperoberfläche und der Gesamtdosis pro Woche. Die nur einmal tägliche Therapie mit der fixen Kombination Calcipotriol/Betamethason hat eine sehr gute Praktikabilität.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei Behandlung mit Calcipotriol-Salbe (Daivonex[®] und Psorcutan[®]) belaufen sich bei durchschnittlich 1,5 Anwendungen pro Tag auf 2,80 € [23]. Für die entsprechende Creme liegen diese Kosten bei 4,66 €. Die entsprechenden Monatstherapiekosten liegen somit bei 78,40 € (Salbe) bzw. 130,46 € (Creme). Die

Medikamentenkosten pro Tag bei Behandlung mit Calcitriol (Silkis®) 2 x/d belaufen sich auf 8,59 € [23] entsprechend 240,55 € pro Monat. Die Medikamentenkosten pro Tag bei einmal täglicher Behandlung mit Tacalcitol (Curatoderm®) belaufen sich auf 4,92 € [23] oder 137,66 € pro Monat.

Besonderheiten

Ein zeitlicher Abstand zwischen Anwendung von Vitamin-D₃-Derivaten und UV-Therapie muss gewährleistet sein, da es sonst zu einer Wirkungsabschwächung kommen kann.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 68 bewerteten Studien erfüllen 27 die Einschlusskriterien der Leitlinie.

Die meisten Daten liegen für Calcipotriol vor. Unter einer Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris mit Calcipotriol zeigen 30–50 % der Patienten eine deutliche Besserung oder vollständige Abheilung der Hautläsionen innerhalb weniger Wochen (EN 1).

Die Wirksamkeit von Calcitriol und Calcipotriol scheint nach den vorliegenden Studien vergleichbar zu sein (EN 1).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vitamin-D₃-Derivaten lässt sich durch die Kombination mit topischen Kortikoiden weiter steigern (EN 1).

Für Tacalcitol liegen nur wenige klinische Studien vor (EN 3).

In der Behandlung von schwerer erkrankten Patienten zeigt eine topische Therapie mit Vitamin-D₃-Derivaten (Tacalcitol) synergistische Effekte mit einer systemischen Ciclosporintherapie (EN 3).

Die Lokaltherapie mit Vitamin-D₃-Derivaten ist in der Regel gut verträglich und für Arzt und Patient praktikabel, vorübergehende Hautirritationen können die Anwendung insbesondere im Gesicht oder den Intertrigines einschränken.

Therapieempfehlung

Vitamin-D₃-Derivate werden zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen. ↑↑

Die fixe Kombination von Vitamin-D₃-Derivaten mit Kortikoiden wird in den ersten vier Wochen zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen. ↑↑

6 Phototherapie

Martin Schlaeger, Wolf-Henning Boehmcke, Tobias Weberschock

Einleitung

Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris gelangen verschiedene Spektren des UV-B- und UV-A-Wellenlängenbereichs zum Einsatz. Photochemotherapien (Tabelle 19) kombinieren die initiale topische oder systemische Gabe eines Photosensibilisators mit der nachfolgenden Bestrahlung durch Licht korrespondierender Wellenlänge, i. d. R. UVA.

Nachdem ursprünglich überwiegend ein breites UV-B-Spektrum mit Licht der Wellenlängen 280–315 nm zur Psoriasis-therapie eingesetzt worden war, fokussierte sich die Phototherapie seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zunehmend auf den Einsatz schmalere Spektren. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff „selektive UV-Therapie (SUP)“ ursprünglich geprägt, um die kombinierte Anwendung mehrerer UV-Komponenten zu beschreiben. Nachfolgend wird der Begriff jedoch in Übereinstimmung mit der Leitlinie Phototherapie (www.awmf-online.de) für den Einsatz polychromatischer Strahler mit einem Emissionsmaximum zwischen 300 und 320 nm benutzt. Die Entwicklung engbandiger UV-B-Fluoreszenzröhren mit einem Emissionsgipfel bei 311 nm machte die 311 nm-Schmalspektrum-UV-B-Therapie möglich. Seit einigen Jahren wird mittlerweile auch der Einsatz von Excimer-Lasern, welche monochromatisches UV-B-Licht der Wellenlänge 308 nm emittieren, erprobt.

Seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ist die Photochemotherapie in Form der kombinierten Anwendung photosensibilisierender Psoralene mit nachfolgenden Ganz- oder Teilkörperbestrahlungen unter Verwendung von UV-A-Licht (315–400 nm) wissenschaftlich begründet. Die Applikation erfolgt als systemische PUVA-Therapie oral oder in Form von Bade- bzw. Creme-PUVA lokal.

Wirkmechanismus

Phototherapien triggern verschiedene biologische Effekte, welche wahrscheinlich zu den antipsoriatischen Effekten derselben beitragen. Dazu zählen entzündungshemmende Effekte wie eine reduzierte Mobilität antigenpräsentierender Langerhans-Zellen, die Hemmung

Tabelle 19: Tabellarische Zusammenfassung Phototherapie.

Phototherapie	
Erstzulassung in Deutschland	klinische Erfahrung je nach Modalität seit > 50 Jahren
empfohlene Kontrollparameter	regelmäßige Inspektionen des Integumentes (v. a. bzgl. Auftretens einer Dermatitis solaris)
empfohlene Initialdosis	individuelle Dosierung nach Hauttyp, alternativ: <i>UV-B</i> : 70 % der minimalen Erythem-Dosis (MED) <i>orale PUVA</i> : 75 % der minimalen phototoxischen Dosis (MPD) <i>Bade-/Creme-PUVA</i> : 20–30 % der minimalen phototoxischen Dosis (MPD)
empfohlene Erhaltungsdosis	Steigerung gemäß Erythembildung
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ca. ein bis zwei Wochen
Ansprechrate	<i>UV-B</i> : 50–75 % der Patienten PASI 75 nach vier bis sechs Wochen (EN 2) <i>PUVA</i> : 75–100 % der Patienten PASI 75 nach vier bis sechs Wochen (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	Photodermatosen/photosensitive Erkrankungen, Malignome der Haut, Immunsuppression <i>nur PUVA</i> : Schwangerschaft und Stillzeit
wichtige UAW	Erytheme, Juckreiz, Blasenbildung, Malignome <i>nur orale PUVA</i> : Übelkeit
wichtige Arzneimittelinteraktionen	cave: photosensibilisierende Arzneimittel
sonstiges	Kombination mit topischen Präparaten wirkt synergistisch, Phototherapie darf nicht mit Ciclosporin A kombiniert werden

der Aktivierung von T-Lymphozyten und die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) aktivierter T-Lymphozyten. Daneben wird die epidermale Hyperproliferation durch Wechselwirkungen mit der DNS von Keratinozyten gehemmt. Insbesondere PUVA interferiert auch mit der DNS-Synthese. Schließlich sind antiangiogenetische Effekte nachweisbar, die ebenfalls therapeutisch relevant sein könnten.

Dosis und Dosierungsschema

Die Durchführung von Phototherapien setzt eine umfangreiche klinische Erfahrung des Arztes voraus. Aufgrund der zahlreichen Variablen ergeben sich vielfältige Therapieprotokolle. In den Tabellen 20–24 werden Beispielschemata für verschiedene Modalitäten aufgeführt.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen 87 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Die Studien schwanken sehr stark bezüglich der Strahlendosis, Bestrahlungshäufigkeit sowie Studiendauer. Somit ist eine einheitliche Bewertung nur sehr schwer möglich. Oftmals wird die Anzahl der Bestrahlungen bis zur Clearance angegeben. Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Therapieoptionen zu erreichen, werden hier die PASI-75-Ansprechraten bzw. vergleichbare Remissionsdaten dargestellt.

UV-Phototherapie (Monotherapie)

Insgesamt erfüllen 35 Studien zur UV-Phototherapie als Monotherapie die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie drei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ 26 Studien mit ei-

Tabelle 20: UV-B-Phototherapie: Beispiele für die Initialdosis [180].

Hauttyp	UV-B (Breitspektrum) (mJ/cm ²)	UV-B 311 nm (mJ/cm ²)
I	20	200
II	30	300
III	50	500
IV	60	600

nem Evidenzgrad B und sechs Studien mit dem Evidenzgrad C bewertet.

UV-B (Breitspektrum)

Für diese Modalität wurden Studien mit Behandlungsfrequenzen von zwei [181], drei [182–186], fünf [187, 188] bzw. sieben [189] Bestrahlungen/Wo eingeschlossen. Der Anteil der Patienten mit einer ≥ 75%igen Verbesserung schwankt in den eingeschlossenen Studien. Der Großteil der Studien zeigt ein PASI-75-Ansprechen bei ca. 50–75 % der Patienten, wobei die Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung mit zunehmender Behandlungsfrequenz abnahm (EN 2).

Selektive UV-Therapie (SUP)

Hier wurde die Effektivität von drei Bestrahlungen/Wo [190] bzw. täglicher Bestrahlung [189] untersucht, wobei die niederfrequente Behandlung in 29 %, die tägliche Therapie hingegen bei 86 % der Fälle zu einer mindestens 75%igen Besserung führte, letztere binnen vier Wochen. Diese Studie [189] zeigt außerdem im direkten Vergleich eine überlegene Effektivität der SUP- gegenüber der Breitspektrum-UV-B-Therapie (EN 3).

UV-B 311 nm: In den eingeschlossenen Studien wurde die Behandlung entweder einmal [191], zweimal [192–194], dreimal [147, 184, 195, 196] oder 4 x/Wo [193, 197] durchgeführt. Erscheinungsfreiheit (clearance) wurde bei zweimaliger Bestrahlung/Wo in 51 %, 63 % bzw. 75 % der Fälle binnen 20 Wochen erreicht. Hinsichtlich der Effektivität der dreimaligen bzw. viermaligen Therapie finden sich inkonsistente Ergebnisse: Eine Publikation belegt Erscheinungsfreiheit binnen sieben Wochen bei allen Behandelten [197] und somit eine bessere

Tabelle 21: UV-B-Phototherapie: Beispiel für ein Dosierungsschema [180].

Schritt 1	Bestimmung der MED. Ablesung erfolgt nach 24 Stunden		
Schritt 2	Therapiebeginn mit der Initialdosis abhängig vom Hauttyp oder 70 % der MED		
Schritt 3	Behandlung 3–5x/W	kein Erythem	Steigerung um 30 %
		minimales Erythem	Steigerung um 20 %
		persistierendes asymptomatisches Erythem	keine Steigerung
		schmerzhaftes Erythem	Therapiepause bis zum Abklingen der Symptome
Schritt 4	Bei Auftreten schmerzhafter Erytheme erfolgt die Wiederaufnahme der Therapie. Nach Abklingen der Symptome und mit einer Reduktion der letzten Dosis um 50 %; im weiteren Verlauf Steigerung um je 10 % möglich.		

Tabelle 22: PUVA: gängige Photosensibilisatoren und deren Dosierung [180].

Modalität	Photosensibilisator	Dosis bzw. Konzentration
orale PUVA	8-Methoxypsoralen (8-MOP)	0,6 mg/kg KG
	5-Methoxypsoralen (5-MOP)	1,2 mg/kg KG
Bade-PUVA	8-MOP	0,5–1,0 mg/l
Crema-PUVA	8-MOP	0,0006–0,005 % in Unguentum Cordes mit 30 % H ₂ O (DAB 9)

In mehreren kleinen [195, 199–201] sowie einer größeren nichtrandomisierten Studie [202] zeigte sich nach mehrwöchiger Therapie ein gutes Ansprechen der behandelten Areale, welches von einer partiellen Remission bei fünf von sieben Patienten [200] bis zum vollständigen Abheilen der Hautläsionen bei allen die achtwöchige Studie beendenden Patienten reichte [201] (EN 3).

Balneophototherapie

Brockow et al. [182, 183] (EG B) zeigten ein höheres PASI-75-Ansprechen auf eine UV-Therapie 3 x/Wo nach einem zusätzlichem Solebad bzw. Starksolebad. Nach sechs Wochen Therapie erreichten unter UV-B allein 50 % bzw. 54 % ein PASI-75-Ansprechen, bei Zugabe von Sole bzw. Starksole erreichten dies 73 % bzw. 83 %. In einer vergleichenden Studie zwischen MOP-Bad und 311 nm-UV-B-Therapie einerseits und Salzbad und 311 nm-UV-B-Therapie andererseits zeigte sich eine vollständige Abheilung bei 38 bzw. 50 % der Patienten innerhalb von acht Wochen [203]. Schiener et al. verglichen die Wirksamkeit von Bade-PUVA mit UV-B, Leitungswasser-Bad gefolgt von UV-B-Bestrahlung bzw. 25 % Solebad gefolgt von UV-B-Bestrahlung je 4 x/Wo. Es zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen gemessen am PASI 50 bei Bade-PUVA (78 %) und bei Solebad plus UV-B-Therapie (75 %) im Vergleich zu einfachem Wasserbad plus UV (61 %) bzw. UV allein (43 %) [204]. Insgesamt zeigt sich ein Zusatznutzen durch die Kombination von Solebad mit Phototherapie (EN 2).

Tabelle 23: PUVA: Beispiel für eine Initialdosis [180].

Hauttyp	orale PUVA (8-MOP) [J/cm ²]	orale PUVA (5-MOP) [J/cm ²]	Bade-PUVA (1,0 mg/l 8-MOP) [J/cm ²]
I	0,3	0,4	0,2
II	0,5	1,0	0,3
III	0,8	1,5	0,4
IV	1,0	2,0	0,6

Effektivität, die zweite Publikation dokumentiert mit 60 % erscheinungsfreien Patienten eine eher unveränderte Effektivität, jedoch basierend auf einer lediglich zehnwöchigen Behandlungsphase [193]. Für eine Bestrahlung 3 x/Wo schwanken die Ansprechraten zwischen 38 und 100 % (EN 2).

UV-A

Lediglich eine Studie untersuchte eine konventionelle UV-A-Phototherapie mit Licht der Wellenlänge 275–380 nm [198]. Im Rahmen dieser Studie wurde bei allen 16 eingeschlossenen Patienten

binnen vier Wochen eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 4).

UV-B 308 nm (Excimer-Laser)

Insgesamt erfüllen neun Studien zur Monotherapie mittels Laser die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie sechs Studien mit einem Evidenzgrad B und drei Studien mit dem Evidenzgrad C bewertet. Aus technischen Gründen lässt der Excimer-Laser lediglich die Bestrahlung einzelner psoriasischer Plaques zu, so dass in den einschlägigen Studien i. d. R. Zielläsionen behandelt werden.

Tabelle 24: PUVA: Beispiel für ein Dosierungsschema [180].

Modalität		orale PUVA	Bade-PUVA
Schritt 1	Bestimmen der minimalen phototoxischen Dosis (MPD)	Ablesen nach 72–96 h	Ablesen nach 96–120 h
Schritt 2	Therapiebeginn mit Initialdosis	nach Hauttyp oder 75 % der MPD	nach Hauttyp oder 30 % der MPD
Schritt 3	Behandlung 2–4 x/W	kein Erythem, gutes Ansprechen	Steigerung um 30 % maximal 2 x/Wo
		minimales Erythem	keine Steigerung
		persistierendes asymptomatisches Erythem	keine Steigerung
		schmerzhaftes Erythem	Therapiepause bis zum Abklingen
Schritt 4	Wiederaufnahme der Behandlung nach Abklingen der Symptome		Reduktion der letzten Dosis um 50 %; weitere Steigerung um 10 %

PUVA (Monotherapie)

Insgesamt erfüllen 40 Studien zur PUVA-Therapie die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie vier Studien mit dem Evidenzgrad A₂, 33 Studien mit einem Evidenzgrad B und drei Studien mit dem Evidenzgrad C bewertet.

20 Studien liegen für die orale PUVA-Therapie vor. In einem Fall diene 5-MOP in einer Dosierung von 1,2 mg/kg als Photosensibilisator, ansonsten 8-MOP in einer Dosierung von 0,6 mg/kg. Die Behandlungsfrequenz betrug zwei bis vier Bestrahlungen/Wo, wobei eine Dosissteigerung entweder in Orientierung an der minimalen phototoxischen Dosis oder gemäß Hauttyp erfolgte. In der Mehrzahl der Studien erreichten eine ≥ 75%ige Befundverbesserung, dies galt schon bei lediglich zweimaliger Bestrahlung/Wo [205]. Zwei Studien verglichen direkt eine Dosissteigerung gemäß Hauttyp mit MPD-basierter Dosissteigerung, wobei sich in einem Fall ein minimaler Vorteil für die MPD-basierte Methode fand [206], in der anderen Studie jedoch die Hauttyp-basierte Methode deutlich effektiver abschnitt [205]. In der einzigen vergleichenden Studie zwischen 5-MOP und 8-MOP als Photosensibilisator zeigte sich eine Überlegenheit von 8-MOP [207] (EN 2).

Fünf Studien untersuchen die Effektivität von Bade-PUVA, wobei zwei [208], drei [209] oder vier [204, 210, 211] Bestrahlungen/Wo erfolgten. Drei Studien verglichen dabei die Bade-PUVA mit einer oralen PUVA-Therapie gleicher Be-

handlungsfrequenz. Übereinstimmend dokumentieren alle Studien eine der oralen Therapie mindestens vergleichbare Wirksamkeit. Die niedrigste Rate mit lediglich 64 % der Patienten, die mindestens einen um 75 % gebesserten Hautbefund zeigten, berichtet die Studie mit dreimaliger Therapie/Wo [209]. In den beiden anderen Studien wird bei allen Behandelten eine vollständige Abheilung der Hautläsionen dokumentiert, bei zweimaliger Therapie/Wo binnen zehn [208], bei viermaliger Therapie/Wo innerhalb von ca. vier Wochen [210].

Bezüglich Creme-PUVA liegt eine vergleichende Studie mit oraler PUVA [212] und drei Studien mit UV-B 311 nm [191, 197, 213] vor. Bei der erstgenannten Studie führte eine 3 x/Wo durchgeführte Creme-PUVA-Therapie bei 88 % der Behandelten zur vollständigen Abheilung der Läsionen. Diese Effektivität liegt niedriger als in der mit oraler PUVA behandelten Vergleichsgruppe, bei der jedoch vier Therapien/Wo erfolgten. In einer Studie zum Vergleich Creme-PUVA vs. UV-B mit vier Therapien/Wo wird ein vollständiges Abheilen der Läsionen bei allen Behandelten binnen fünf bis sieben Wochen und damit dieselbe Effektivität wie bei der 311 nm-Therapie erzielt (EN 2).

Sonstige Modalitäten

Daten zur Wirksamkeit von Psoralen und UV-B liegen aus zwei Studien vor, wobei jeweils ein Vergleich mit der klassischen oralen PUVA-Therapie erfolgte. Übereinstimmend zeigte sich eine bessere Effektivität der oralen PUVA ge-

genüber PUVB, welche in 86 bzw. 84 % zu einem vollständigen Abheilen der Läsionen führt, gegenüber 77 bzw. 63 % bei PUVB [192, 214]. Der Zeitraum bis zu diesem Therapieerfolg wird mit sechs bis zwölf Wochen angegeben.

Eine Kombination aus oraler PUVA- und UV-B-Phototherapie führte bei allen Patienten binnen 15–18 Behandlungen zu einem vollständigen Abheilen der Läsionen und war damit der oralen PUVA-Monotherapie der Vergleichsgruppe (Abheilung bei 73 % der Patienten innerhalb von 20 Bestrahlungen) überlegen [153]. Eine analoge Studie zeigte keine Effektivitätsunterschiede zwischen diesen Modalitäten. In beiden Fällen kam es bei allen Patienten innerhalb von neun Behandlungen zu einem vollständigen Abheilen der Läsionen [215]. Sporadische Publikationen, von denen die meisten fundamentale Kriterien der EBM nicht erfüllen, fokussieren auf zusätzliche Variablen wie verschiedene Formen begleitender Balneo-, Bade- oder Klimatherapien sowie weitere begleitende Interventionen. Die eingeschlossenen Studien belegten die Wirkungssteigerung von UV-B- und PUVA-Therapien durch eine begleitende meditationsbasierte Stress-Reduktions-Intervention während der Bestrahlungen [216], die Wirksamkeit einer 8-MOP-Therapie mit Sonnenlicht [217] und einen therapeutischen Effekt von Solarien [218] (EN 4).

Kombinationstherapie

Phototherapie plus systemische Therapie: siehe entsprechende systemische Therapien.

Phototherapie plus topische Therapie: Von der Vielzahl möglicher Kombinationen von Phototherapien und topischen Therapien sind mehrere in kontrollierten klinischen Studien evaluiert worden.

Phototherapie plus Vitamin-D₃-Derivate: In zwei Studien wird die Wirksamkeit einer UV-B-Phototherapie mit Vitamin-D₃-Derivaten verglichen. Während in einer Studie die Kombination von Calcitriol und dreimaliger UV-B-Bestrahlung pro Woche bei 45 % der Behandelten zu einer mindestens 75%igen Besserung binnen acht Wochen führt und damit doppelt so effektiv ist wie UV-B allein [185] (EG A₂), ergibt sich in der zweiten Studie für die Kombination von Calcipotriol und UV-B 2 x/Wo mit einer Ansprechrate von 72,5 % binnen zwölf Wochen keine Überlegenheit gegenüber der Phototherapie allein [181] (EG B).

Im Gegensatz zur Kombination mit UV-B findet sich für Calcipotriol eine Effektivitätssteigerung in einer Kombination mit oraler PUVA-Therapie, wobei 87 % der Behandelten binnen 22 Tagen eine mindestens 75%ige Besserung des Hautbefundes erzielen, im Gegensatz zu 63 % nach 34 Tagen in der PUVA-Gruppe [219] (EG A₂).

Phototherapie plus topische Kortikoide: Als weiterer topischer Kombinationspartner wurden Kortikoide untersucht. In zwei Studien zur Kombination von Fluocinolon mit UV-B waren die Raten der durch diese Kombinationstherapie behandelten Patienten mit komplett abgeheilten Hautveränderungen mit 54 % [220] (EG A₂) bzw. 42 % [187] (EG B) jeweils vergleichbar mit den Ansprechraten der UV-B-Monotherapie. Dagegen dokumentiert eine Studie zur Kombination von Betamethason mit oraler PUVA einen synergistischen Effekt, da bei allen Behandelten bereits nach im Mittel 13,6 Tagen die Hautveränderungen abgeheilt waren, wohingegen in der oralen PUVA-Gruppe im Schnitt 20,25 Tage erforderlich waren [221] (EG B).

Phototherapie plus topische Retinoide: Tazaroten stellt einen möglichen Kombinationspartner für UV-B dar. Nach 81 Tagen ist durch diese Kombination bei 82 % der Behandelten eine mindestens 75%ige Besserung binnen 81 Tagen aufgetreten, in der UV-B-Gruppe lediglich bei 68 % [222] (EG B).

Phototherapie plus Dithranol: Für die Kombination aus Dithranol und Breit-

spektrum-UV-B belegt eine Studie vergleichbare Ansprechraten bei 40 bzw. 44 % der Patienten, welche einen um mindestens 75 % gebesserten Hautbefund nach acht Wochen zeigten, wobei fünf Bestrahlungen pro Woche und drei bzw. fünf Dithranol-Therapien erfolgten [223] (EG B).

Das sogenannte Ingram-Schema kombiniert Teerbäder, UV-B-Phototherapie und Dithranol. Die einzige eingeschlossene Studie diesbezüglich belegt ein vollständiges Abheilen der Hautläsionen bei 82 % der Behandelten binnen 20 Tagen; in der mit oraler PUVA behandelten Vergleichsgruppe war dies bei 91 % binnen 34 Tagen der Fall [224] (EG B).

Phototherapie plus Steinkohlenteer: Sechs Studien untersuchen die Kombination von Phototherapie und Steinkohlenteer [145–150]. Bei deutlichen methodischen Mängeln kann keine der Studien einen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis für den zusätzlichen Nutzen von Steinkohlenteer belegen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

UV-B (Breitspektrum, SUP, 311 nm, 308 nm)

Die Publikationen zur UV-B-Phototherapie enthalten nur spärliche Angaben bezüglich unerwünschter Wirkungen. Für alle UV-B-Modalitäten außer dem Excimer-Laser (308 nm) werden übereinstimmend Erytheme als häufigste unerwünschte Wirkung beschrieben. Die Häufigkeit derselben wird nur vereinzelt genannt und liegt zwischen 33 % bei Breitspektrum-UV-B 2 x/Wo [181], 65 % bei SUP [190] und 73 % bei 311 nm-Phototherapie [192].

Im Zusammenhang mit dem Einsatz des Excimer-Lasers werden häufiger Symptome im Sinne einer schweren Dermatitis solaris beobachtet. Typische unerwünschte Wirkungen sind insbesondere Blasenbildung, ein brennendes Gefühl unter der Therapie, sowie Bräunungen bzw. Hyperpigmentierungen [199–201].

PUVA

Erytheme, Juckreiz und Übelkeit sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen der oralen PUVA. Wiederum sind in den einschlägigen Studien diese unerwünschten Wirkungen nur unvollständig und nicht durchgehend aufgeführt. In Studien mit entsprechenden Hinweisen schwanken die Angaben über die Häufigkeit von Erythemen zwischen

9 % [219] und 80 % [225], beides sind Studien mit analogem Therapieschema, nämlich einer Bestrahlung 3 x/Wo. Die Mehrzahl der Studien gibt die Häufigkeit von Erythemen in einer Größenordnung von ca. 50 % der Patienten an. Lediglich in einer Publikation [224] erscheint Juckreiz mit 83 % als häufigste unerwünschte Wirkung, die sonstigen Angaben schwanken um 25 % [225] bis 46 % [226]. Übelkeit ist die dritte immer wieder dokumentierte unerwünschte Wirkung mit einer Häufigkeit um 35 % [224, 225]. Wiederholt wird Schwindel als relevante unerwünschte Wirkung genannt, jedoch findet sich nur einmal mit 60 % eine Häufigkeitsangabe [207]. Eine Korrelation zwischen Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen und Behandlungsfrequenz ist auf Basis der genannten Studien nicht ersichtlich. Studien zur Bade-PUVA dokumentieren übereinstimmend Erytheme und Juckreiz als häufigste unerwünschte Wirkungen [208–210]. In allen Studien ist ein direkter Vergleich mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen bei gleichfrequenter oraler PUVA möglich, der jeweils deutlich zugunsten der Bade-PUVA ausfällt: Hier treten Erytheme und Juckreiz deutlich seltener als bei oraler PUVA auf, Übelkeit tritt gar nicht auf.

Auch bei der Creme-PUVA sind Erytheme die häufigste unerwünschte Wirkung [197, 212] treten jedoch mit ca. 5 % eher selten auf [197]. Daneben wird über Blasenbildung berichtet [197, 212].

Sonstige Modalitäten

Die orale PUVA zeigte sich in zwei vergleichenden Studien gegenüber der PUVA als nebenwirkungsärmere Therapie, was sich in niedrigeren Raten von Schwindel und Übelkeit [214] sowie Erythemen [192] niederschlägt.

Die Kombination von MOP-Bad und 311 nm-Phototherapie sowie Salzbad und 311 nm-Phototherapie führte bei jeweils 10 % der Behandelten zu Erythemen mit Blasen [203].

Langzeitsicherheit

(vgl. Hölzle E et al. [180])

Aufgrund der Einschlusskriterien für diese Leitlinie beinhalten die o. g. Studien keine Daten zur Langzeitsicherheit der verschiedenen Phototherapien. Nachfolgend wird der aktuelle Diskussionsstand

unter besonderer Berücksichtigung der niederländischen Leitlinie zur Psoriasis-Therapie zusammengefasst: Langfristig führt UV-B-Phototherapie zu Lichtschäden der Haut und vorzeitiger Hautalterung. Die potenzielle Karzinogenität der UV-B-Phototherapie wird kontrovers diskutiert. Tierexperimentell sind karzinogene Effekte belegt. Diese scheinen jedoch bei Schmalspektrum-Therapie eher geringer ausgeprägt zu sein als bei Breit-spektrum-UV-B. Die verfügbaren Daten zur Anwendung am Menschen erlauben derzeit keine abschließende Bewertung. Demgegenüber gilt die Kanzerogenität der oralen PUVA-Therapie als gesichert. Sowohl das Risiko für die Entstehung von spinozellulären wie auch von Basalzellkarzinomen steigt in Abhängigkeit von der kumulativen UV-A-Dosis. Obwohl Berichte über eine erhöhte Melanom-Inzidenz nach langfristiger Anwendung existieren, kann diesbezüglich die Frage des Risikos noch nicht eindeutig beantwortet werden. Daneben kann es unter oraler PUVA-Therapie zu Pigmentverschiebungen, Fleckbildung (PUVA-Lentiginen) und Katarakten kommen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit bei Kombinationstherapie

Die Kombination topischer Therapeutika mit Phototherapien führt generell nicht zu einer höheren Rate unerwünschter Wirkungen. Bei der Kombination von Vitamin-D-Derivaten mit UV-B oder PUVA kann es bei bis zu einem Viertel der Patienten zu unerwünschten Wirkungen, meist in Form von Erythemen [181, 185, 219], kommen; ähnliches gilt auch für die Kombination aus Fluocinolon und UV-B [187]. Im Rahmen der Therapie nach Ingram stellt Juckreiz mit 83 % die häufigste unerwünschte Wirkung dar [224]. Tabelle 25 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind fast ausschließlich durch eine Dermatitis solaris unterschiedlichen Grades infolge einer Überdosierung bedingt. Einzelfälle mit Todesfolge sind für die orale PUVA dokumentiert. Aus diesem Grund ist eine engmaschige klinische Kontrolle von Patienten während einer Phototherapie erforderlich. Dabei ist insbesondere auf über das therapeutisch gewollte Maß

Tabelle 25: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	Erytheme, Juckreiz, Hyperpigmentierung <i>nur orale PUVA:</i> Übelkeit <i>nur Excimer-Laser:</i> Blasenbildung
häufig	–
gelegentlich	Blasenbildung
selten	orale PUVA: Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom
sehr selten	–

der Erythembildung hinaus gehende Hautrötungen zu achten. Bei klinischen Zeichen für eine Dermatitis solaris muss die Therapie unterbrochen werden.

Die Kinetik der Erythembildung unter PUVA ist verzögert und durch symptomatische Maßnahmen wie Kortikoide nicht beeinflussbar. Daher ist im Rahmen der Durchführung einer PUVA-Therapie besondere Vorsicht geboten. Viele Therapeuten führen PUVA-Therapien 4 x/Wo im Rhythmus Montag, Dienstag, Donnerstag, Freitag (PUVA-Tage) durch. Somit entstehen Therapiepausen, die es erlauben, ein beginnendes Erythem trotz der verzögerten Kinetik zu bemerken und ggf. rechtzeitig eine Therapiepause zu veranlassen.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen der oralen PUVA-Therapie lassen sich reduzieren (Karzinome) oder ganz umgehen (Übelkeit), indem die Applikation des Photosensibilisators topisch erfolgt (Bade- oder Creme-PUVA).

Da das Risiko für die Entstehung kutaner Malignome mit der kumulativen UV-A-Dosis korreliert, ist eine Dokumentation derselben sinnvoll. Dies kann z. B. in einem sog. „UV-Pass“ geschehen, in den alle Behandlungen mit ultraviolettem Licht eingetragen werden können.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko

Für PUVA:

- Medikation mit Ciclosporin*
- Schwangerschaft und Stillzeit

*[180]

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Krampfleiden
- unvermeidbare Einnahme photosensibilisierender Medikamente
- Hauttyp I
- dysplastische Naevus-Zell-Naevi
- Hautmalignome in der Vorgeschichte
- mangelhafte Compliance/Adhärenz
- physische oder psychische Unfähigkeit zur Durchführung der Therapie (Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Klaustrophobie)
- Photodermatosen, photosensitive Erkrankungen

Neben diesen sind im Falle der oralen PUVA-Therapie folgende relative Gegenanzeigen zu beachten:

- hohe kumulative UV-A-Dosis (mehr als 150–200 Einzelbehandlungen)
- frühere Therapie mit Arsen oder ionisierenden Strahlen
- ausgeprägte Leberschäden [180]

Arzneimittelinteraktionen

Phototoxisch oder photoallergisch wirk-same Medikamente (Tabelle 26) können im Rahmen der Durchführung von Phototherapien zu unerwünschten Wirkungen führen. Es sollte daher vor Einleitung einer Phototherapie eruiert werden, ob entsprechende Medikamente angewandt werden und ob ggf. ein Absetzen derselben vertretbar ist.

Anwendungshinweise

Die Durchführung von Phototherapien ist für Hautärzte aufgrund ihrer im Rahmen der dermatologischen Weiterbildung erworbenen Kenntnisse – im Gegensatz zu Ärzten anderer Fachrichtungen – weitestgehend unproblematisch.

Bei der Durchführung von Creme- und Bade-PUVA-Therapie hat es sich als besonders wichtig erwiesen, dass die lokale Applikation des Photosensibilisators

Tabelle 26: Auflistung einiger wichtiger phototoxisch bzw. photoallergisch wirkender Medikamente.

Phototoxisch wirkende Medikamente	Photoallergisch wirkende Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> • Tetracycline • Phenothiazine • Griseofulvin • Nalidixinsäure • Furosemid • Amiodaron • Piroxicam • Tiaprofensäure • Dimethyltriazenoimidazolcarboxamid • Johanniskraut 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiaprofensäure • Promethazin • Chlorpromazin • Hydrochlorothiazid • Chinidin • Sonnenschutzmittel (Paraaminobenzoensäure u. a.) • Desinfektionsmittel (Hexachlorophen u. a.)

adäquat erfolgt und die Intervalle zwischen Applikation des Sensibilisators und nachfolgender Bestrahlung exakt eingehalten werden, um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen (siehe auch Praktikabilität).

Maßnahmen vor der Behandlung

- Der behandelnde Arzt muss eine sorgfältige Inspektion des gesamten Integumentes vornehmen und dabei speziell auf Malignome, Präkanzerosen und dysplastische Naevus-Zell-Naevi achten.
- Der Patient ist über Therapieablauf, unerwünschte Wirkungen und mögliche Langzeitrisiken – insbesondere die therapiebedingte Erhöhung des Hautkrebsrisikos – aufzuklären. In diesem Zusammenhang muss auf synergistische Wirkungen durch zusätzliche UV-Exposition aufgrund von Freizeitverhalten oder Eigenherapie hingewiesen werden.
- Im Vorfeld einer oralen PUVA-Therapie sind eine augenärztliche Kontrolluntersuchung sowie das Verschreiben einer UV-Schutzbrille erforderlich.

Maßnahmen während der Behandlung

- Die applizierten UV-Dosen sind in exakten strahlungsphysikalischen Einheiten (J/cm^2 oder mJ/cm^2) zu dokumentieren.
- Zum Zweck der Dosissteigerung erfolgen regelmäßig Kontrollen der Erythembildung.

- Eine regelmäßige ärztliche Überwachung der Behandlung umfasst außerdem die Dokumentation des Therapieerfolges, unerwünschter Wirkungen und ggf. Begleittherapien.
- Generell ist ein Augenschutz durch UV-Schutzbrillen erforderlich.
- Falls die chronisch-lichtexponierten Areale (Gesicht, Nacken, Handrücken) sowie die Genitalregion frei von Hautveränderungen sind, sollten diese vor der Bestrahlung geschützt werden.
- Therapiebegleitend muss ein adäquater Sonnenschutz erfolgen.

Maßnahmen nach der Behandlung

- Nach Abschluss einer Behandlungsserie ist die kumulative UV-Dosis sowie die Zahl der Behandlungen festzuhalten und dem Patienten mitzuteilen.
- Insbesondere bei Patienten mit hohen kumulativen UV-Dosen sollte lebenslang eine regelmäßige Hautkrebsfrüherkennungs-Untersuchung durchgeführt werden.

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Im Fall der Phototherapie entspricht die Überdosierung weitestgehend dem Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen, da es sich entweder akut um Symptome i. S. einer Dermatitis solaris oder bei chronischer „Überdosierung“ um ein erhöhtes Malignomrisiko bzw. um Symptome der (vorzeitigen) Hautalterung handelt.

Bei Anzeichen einer Dermatitis solaris muss eine Therapiepause eingelegt werden (s. Dosis und Dosierungsschema). Daneben kann eine symptomatische Behandlung mit kühlenden, blanden Lokaltheraeutika sowie Antihistaminika oder Kortikoiden erforderlich werden. PUVA-Erytheme sprechen nicht auf Kortikoide an, so dass hier eine besonders sorgfältige Therapiebegleitung erforderlich ist und wegen der Kinetik dieser Reaktion eine Behandlung mit geplanten Therapiepausen vorteilhaft erscheint (Bestrahlung z. B. Montag, Dienstag, Donnerstag, Freitag). Im Rahmen der oralen PUVA-Therapie hat es einzelne Todesfälle gegeben, welche jeweils auf eine Überdosierung zurückzuführen waren.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Durchführung von Phototherapien bindet dauerhaft Ressourcen der jeweiligen medizinischen Einrichtung. Initial müssen geeignete Räumlichkeiten geschaffen werden: Neben dem Platzbedarf der Bestrahlungsgeräte ist deren Wärmeentwicklung zu berücksichtigen. Außerdem werden Flächen für das Umkleiden sowie die Inspektion der Patienten benötigt. Weiterhin sind Investitionen für Beschaffung und spätere technische Wartung der Geräte einzuplanen. Schließlich binden Phototherapien ärztliches und nichtärztliches Personal.

Von vielen Patienten werden die Behandlungen selbst oft als angenehm empfunden. Der hohe zeitliche und gegebenenfalls auch finanzielle Aufwand für die häufigen Behandlungstermine ist jedoch schwer mit dem Alltag berufstätiger Menschen zu vereinbaren. Für gebrechliche oder körperlich behinderte Patienten sind Bestrahlungen in Stehkabinen gegebenenfalls nicht praktikabel. Speziell bei der oralen PUVA-Therapie ist die Notwendigkeit einer augenärztlichen Untersuchung vor Therapieeinleitung sowie das Tragen einer (ggf. erst zu beschaffenden) UV-Schutzbrille vor Therapie über mehrere Stunden und das Vermeiden von Aufenthalt im Freien zu berücksichtigen. Insbesondere für Creme- und Bade-PUVA können die strikten Anforderungen an den Behandlungsablauf eine Durchführung in Tageskliniken oder unter stationären Bedingungen erfordern.

Kosten

Die direkten Kosten für die UV-Therapien liegen zwischen 300–500 € pro

Therapiezyklus (Therapiezyklus = Therapie bis Abheilung der Hautläsionen). Dabei sind die z. T. erheblichen indirekten Kosten, resultierend z. B. aus der Notwendigkeit der häufigen Arztbesuche incl. Fahrtkosten, jedoch nicht berücksichtigt. Für die ambulante Balneophototherapie wurde zum 01.10.2010 eine außerbudgetäre Vergütung von 1125 Punkten festgesetzt. Dies entspricht bei einem Punktwert von 3,5 Cent etwa 39,38 € pro Sitzung oder 1 378,13 € für einen Zyklus von 35 Sitzungen (max. Anzahl in sechs Monaten).

Besonderheiten

Für die Durchführung der Creme-PUVA Therapie steht derzeit kein zugelassenes Fertigpräparat zur Verfügung. Die gleichbleibende Qualität der hier anzuwendenden Rezeptur kann eine enge Kooperation mit bestimmten Apotheken erforderlich machen.

Zusammenfassende Beurteilung

Bezüglich einer Monotherapie erfüllen 35 Studien zur UV-Phototherapie, 40 Studien zur PUVA-Therapie sowie neun Studien zu Therapieverfahren mittels Laser die Einschlusskriterien der Leitlinie. Etwa 50–75 % aller mit UV-B-Phototherapien behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75%ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Etwa 75–100 % aller mit PUVA-Therapie behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75%ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Unter den unerwünschten Wirkungen steht die Dermatitis solaris durch Überdosierung weit im Vordergrund und wird häufig beobachtet. Bei wiederholter oder längerfristiger Anwendung müssen die Folgen hoher kumulativer UV-Dosen bedacht werden wie beispielsweise vorzeitige Hautalterung. Daneben besteht ein kanzerogenes Risiko, das bei oraler PUVA gesichert, für lokale PUVA und UV-B wahrscheinlich ist. Die Praktikabilität der Therapie wird durch die Bindung räumlicher, finanzieller und personeller/zeitlicher Ressourcen auf ärztlicher Seite sowie durch den hohen zeitlichen Aufwand für den Patienten deutlich eingeschränkt.

Für die Phototherapie resultiert ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aus der Perspektive der Kostenträger. Zu beachten ist jedoch der möglicherweise erhebliche Kosten- und Zeitaufwand für den Patienten.

Therapieempfehlung

UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen. ↑ ↑

Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringeren Malignitätsrisikos eine Schmalpektrum UV-B-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden. ↑

Der Einsatz des Excimer-Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden. ↑

Eine Kombination mit topischen Vitamin-D₃-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden. ↑

Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage. ↑

Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden. ↓

7 Systemische Therapie

7.1 Adalimumab

Ulrich Mrowietz, Thomas Rosenbach

Einleitung

Adalimumab (Humira®) ist ein voll humaner therapeutischer monoklonaler Antikörper (Tabelle 27). Er entspricht dem humanen Immunglobulin vom Typ IgG1 und weist schwere und leichte Ketten mit variablen Regionen mit Spezifität zu humanem TNF-α auf. Eine Zulassung besteht für die Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die auf konventionelle systemische Therapie einschließlich MTX, Ciclosporin und PUVA nicht angesprochen hat oder die Therapie nicht vertragen wurde oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Therapien bestanden. Bei Kindern mit Psoriasis liegen keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Adalimumab vor.

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an lösliches und membrangebundenes TNF-α. Damit wird die Bindung an den TNF-α-Rezeptor (p55 und p75) verhindert und die biologische Wirkung von TNF-α blockiert.

Dosierung und Dosierungsschema

Adalimumab wird durch subkutane Injektion verabreicht. Das Dosierungsschema sieht eine einmalige Dosis von 80 mg zu Behandlungsbeginn am Tag Null vor („loading dose“), 40 mg eine Woche später und dann 40 mg jede zweite Woche. Eine Dosisanpassung für Patienten mit Fettleibigkeit (> 100 kg) ist nicht vorgesehen.

Wirksamkeit

Monotherapie

Insgesamt erfüllen sieben Studien zur Therapie mit Adalimumab die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie drei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [227–230] und vier Studien mit dem Evidenzgrad C [231–234] bewertet. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Zwei der eingeschlossenen Studien verglichen die Wirksamkeit von Adalimumab mit Methotrexat. Die Vergleichsstudie von Lingen et al. mit nur acht Patienten zeigte nach zwölf Wochen eine Überlegenheit von Adalimumab mit einer

Tabelle 27: Tabellarische Zusammenfassung Adalimumab.

Adalimumab	
Erstzulassung in Deutschland	2005 (Psoriasis-Arthritis) 2007 (Plaque Psoriasis)
empfohlene Kontrollparameter	vor Therapie Tuberkulose-Ausschluss; im Verlauf: Blutbild, Leberwerte, klinische Infektzeichen
empfohlene Initialdosis	80 mg s.c.
empfohlene Erhaltungsdosis	40 mg s.c. alle 2 Wochen
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	Vier bis acht Wochen; maximale Wirksamkeit bei 16 Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei 71–80 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (EN 1)
wesentliche Gegenanzeigen	chronische Infektionen, Tuberkulose, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV
wichtige UAW	Reaktionen an der Injektionsstelle, schwere Infektionen, Haarausfall, Autoimmunphänomene
wichtige Arzneimittelinteraktionen	Anakinra, Abatacept
sonstiges	–

durchschnittlichen PASI-Reduktion von 84,5 % in der Adalimumab-Gruppe und 48,4 % in der MTX-Gruppe [233] (EG C, Abwertung wegen niedriger Patientenzahl, n = 8). Die Studie von Saurat et al. [229, 230] (A₂, n = 271) zeigte bei einer Behandlung mit initial 80 mg/Wo und dann 40 mg alle zwei Wochen eine Reduktion des PASI um 75 % nach 16 Wochen bei 79,6 % der Patienten und eine PASI-Reduktion um 90 % bei 51,9 % der Patienten. In der Vergleichsgruppe, die mit einer langsam einschleichenden Dosierung MTX 7,5–25 mg/Wo behandelt wurde, wurde für 35,5 % der Patienten eine PASI 75 und für 13,6 % der Patienten eine PASI-90-Reduktion nach 16 Wochen festgestellt. Während hier die Effektivität von Adalimumab nach zwölf Wochen und nach 16 Wochen ähnlich gut war, kam es in der MTX-Gruppe zwischen Woche zwölf und 16 zu einem Wirksamkeitsanstieg. Ähnliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von Adalimumab zeigten sich in den Studien von Menter et al. [228] (A₂, n = 1212) und Gordon et al. [227] (A₂, n = 147). Menter et al. zeigten bei einer Dosierung von 80 mg initial und dann 40 mg alle zwei Wochen im Verlauf bei

71 % der Patienten eine Verringerung des Wertes des PASI um mindestens 75 % und bei 20 % der Patienten eine Senkung des PASI um mindestens 90 % nach 16 Wochen. Gordon et al. zeigte bei gleicher Dosierung eine PASI-75-Reduktion nach zwölf Wochen bei 80 % der Patienten.

Kombinationstherapie

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

In den placebokontrollierten Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Adalimumab: 20 % der Pat., Placebo: 14 % der Pat.). Unter einer Adalimumab-Therapie können vermehrt Infektionen auftreten. Dies betrifft besonders Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Als schwere Infektionen wurden Pneumonie, septische Arthritis, postoperative Infektionen, Erysipel, phlegmonöse Infektionen, Divertikulitis und Pyelonephritis berichtet. Hämatologisch wurden selten Thrombozytopenie

und Leukopenie beobachtet. Seltene schwere allergische Reaktionen beinhalten Exantheme, Urtikaria, Juckreiz, Atemnot, Engegefühl in der Brust sowie Schwellungen von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge berichtet.

Durch eine Therapie mit Adalimumab können Autoantikörper (ANA, anti-dsDNA-Antikörper) induziert werden, selten wurde ein „lupus-like-syndrome“ beschrieben.

Sehr selten können Malignome, besonders Lymphome, auftreten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten häufiger bei älteren Patienten nach Anwendung von Adalimumab auf, besonders Infektionen verlaufen schwerer.

In der Schwangerschaft ist die Anwendung von Adalimumab wegen begrenzter Erfahrung kontraindiziert. Frauen sollten bis zu fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab Kontrazeption sicherstellen. Sollte es unter Adalimumab-Behandlung zu einer Schwangerschaft kommen, so ist die Therapie zu beenden. Schäden für das Kind sind wegen fehlender Embryo- bzw. Fetotoxizität nicht zu erwarten (FDA-Klassifikation: B). In der Stillzeit ist Adalimumab wegen des möglichen Übergangs in die Muttermilch kontraindiziert. Frauen sollten nach der letzten Gabe von Humira mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

Tabelle 28 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Beim Auftreten von schweren unerwünschten Arzneimittelreaktionen oder Infektionen sollte Adalimumab abgesetzt werden und entsprechend symptomatisch behandelt werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Herzinsuffizienz NYHA Grad III–IV
- vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
- Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen

- schwere Lebererkrankungen
- demyelinisierende Erkrankungen
- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferierende Erkrankungen, auch anamnestisch
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen

Tabelle 28: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen (obere Atemwege)
häufig	Infektionen (Pneumonie, Bronchitis); virale Infektionen (Herpes, Zoster); Lymphopenie, Anämie; Kopfschmerzen; Exantheme, Psoriasis, Haarausfall; Arthritis; Erhöhungen der Leberwerte
gelegentlich	schwere Infektionen einschl. Sepsis, Haut- und Weichteilinfektionen; Depression, Müdigkeit, Neuralgien; Augenzündungen; Schwindel; Tachykardie; Dyspnoe; gastrointestinale Beschwerden

Arzneimittelinteraktionen

Basierend auf Studienergebnissen mit Etanercept, bei denen unter der Kombination mit Anakinra (IL1-R-Antagonist) schwere Infektionen ohne zusätzlichen klinischen Nutzen auftraten, wird eine Kombination von Adalimumab und Anakinra oder Abatacept nicht empfohlen (erhöhtes Infektionsrisiko).

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss einer akuten Infektion
- sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend aktueller Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts [235], siehe Anlage 2
- Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV Infektion bzw. eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.
- sichere Antikonception bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Therapie mit Adalimumab erfordert nur einen geringen Aufwand. Die Injektionen können vom Patienten selbst oder von einem Angehörigen durchgeführt werden. Das Medikament soll kühl (2–8° C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u. ä. einschränkt.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit 40 mg alle zwei Wochen belaufen sich auf 62,76 €, die entsprechenden Jahrestherapiekosten 22 907,83 €. Die Medikamentenkosten für eine Induktionstherapie über zwölf Wochen betragen 5 172,94 €.

Besonderheiten

Bei der Therapie mit Adalimumab treten Antikörper gegen die Substanz bei bis zu 9 % der Patienten auf. Diese können unter Umständen die Wirkung von Adalimumab abschwächen. Therapiemonitoring siehe Tabelle 29.

Zusammenfassende Beurteilung

Von neun bewerteten Studien erfüllen sieben die Einschlusskriterien der Leitlinie. Hierin enthalten sind zwei Studien, die aus der Recherche zur Europäischen S3-Psoriasis-Leitlinie eingeschlossen wurden. Bei einer Therapie mit Adalimumab erreichen ca. 71–80 % der Patienten bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bei einer Dosierung von initial 80 mg s.c., dann 40 mg jede zweite Woche eine PASI-Reduktion um mindestens 75 % nach zwölf bis 16 Wochen (EN 1).

Adalimumab ist in der Induktionstherapie eines der wirksamsten Medikamente zur Behandlung der Psoriasis vulgaris. Adalimumab ist zur Langzeittherapie geeignet.

Liegt gleichzeitig eine Psoriasis-Arthritis vor ist die Gabe von TNF- α -Antagonisten besonders sinnvoll. Bei Adalimumab gibt es eine Reihe von Sicherheitsaspekten zu bedenken. Dazu gehört vor allem die Gefahr schwerer Infekte. Dies erfordert eine sorgfältige Indikationsstellung, Aufklärung und Überwachung der Patienten.

Durch die große Zahl der mit Adalimumab behandelten Patienten (auch bei anderen Indikationen) ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen gut abschätzbar.

Die Therapie ist für Arzt und Patient gut praktikabel. In Analogie zur Reduktion der Antikörperbildung durch die gleichzeitige Gabe von MTX und Infliximab könnte auch die Kombination von MTX und Adalimumab der Bildung von Antikörpern entgegenwirken.

Therapieempfehlung

Adalimumab wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. **↑↑**

Tabelle 29: Adalimumab Therapiemonitoring.

Zeitraum in Monaten → Diagnostik ↓	vor	1	3	alle 2–3 Monate
Differenzialblutbild	X	X	X	X
ASAT, ALAT, gGT	X	X	X	X
Schwangerschaftstest (Urin)	X			
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn.				

Tabelle 30: Tabellarische Zusammenfassung Ciclosporin.

Ciclosporin	
Erstzulassung in Deutschland	1983 (Transplantationsmedizin) 1993 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	siehe unten
Empfohlene Initialdosis	2,5–3 (max. 5) mg/kg KG
empfohlene Erhaltungsdosis	Intervalltherapie (jeweils über ca. 8–16 Wo) mit Dosisreduktion am Ende der Induktionstherapie (z. B. 0,5 mg/kg KG alle 14 Tage) oder kontinuierliche Langzeittherapie mit Dosisreduktion z. B. um 50 mg alle vier Wochen nach Woche zwölf und Dosiserhöhung um 50 mg bei Rückfall Therapiedauer insgesamt bis max. zwei Jahre
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ca. vier Wochen
Ansprechrate	dosisabhängig, nach acht bis 16 Wochen bei 3 mg/kg KG, PASI 75 bei ca. 50–70 % (EN 1)
wesentliche Gegenanzeigen	<i>absolut:</i> <ul style="list-style-type: none"> • relevante Nierenfunktionsstörung • unkontrollierte arterielle Hypertonie • unkontrollierte Infekte • relevante Malignome (aktuell oder früher, insbesondere hämatologische Erkrankungen und kutane Malignome mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms) <i>relativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> • relevante Leberfunktionsstörung • Gravidität und Laktation • gleichzeitige Verwendung von mit Ciclosporin interagierenden Substanzen • gleichzeitige Lichttherapie oder PUVA-Vortherapie mit kumulativer Dosis > 1000 J/cm² • gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva, Retinoide oder langjährige Vortherapie mit MTX
wichtige UAW	Nierenfunktionsstörung, RR-Anstieg, Leberfunktionsstörung, Nausea, Inappetenz, Erbrechen, Durchfall, Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Tremor, Müdigkeit, Parästhesien
wichtige Arzneimittelinteraktionen	multiple Interaktionen zu beachten (s. Text)
sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> • bei transplantierten Patienten erhöhtes Risiko lymphoproliferativer Erkrankungen • bei Psoriasis-Patienten nach exzessiver Lichttherapie erhöhtes Plattenepithelkarzinomrisiko • bei Psoriasis-Arthritis nur mäßig wirksam und nicht zugelassen • wurde auch zur Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen bei Kindern erfolgreich eingesetzt

7.2 Ciclosporin

Kristian Reich, Thomas Rosenbach
(aufbauend auf Kristian Reich, Thomas Rosenbach, Johannes Mohr)

Einleitung

Der Wirkstoff Ciclosporin (Tabelle 30), die ursprüngliche Bezeichnung war Ciclosporin A, ist ein neutrales, stark hydrophobes, zyklisches Peptid aus elf Aminosäuren (daher Ciclo-), das erstmals

Anfang der 70er Jahre in den Sporen (daher die Endung -sporin) des Bodenschimmels *Tolypocladium inflatum Gams* entdeckt wurde. Der chemischen und röntgenkristallographischen Strukturklärung im Jahr 1975 folgten zahlreiche Untersuchungen zu seiner selektiven immunsuppressiven Wirkung. Als Sandimmun® der Firma Novartis wurde es zunächst erfolgreich in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Basierend auf den

Erfahrungen aus der Transplantationsmedizin wurde der Effekt von Ciclosporin auch bei anderen immunologischen Erkrankungen untersucht [236]. Seit Anfang der 90er Jahre ist Ciclosporin in der Therapie der Psoriasis vulgaris etabliert und seit 1993 für die Behandlung dieser Erkrankung zugelassen. Bei dem ursprünglichen Präparat Sandimmun® war die Absorption von Ciclosporin langsam, unvollständig und

wenig berechenbar und hing stark von der enteralen Konzentration an Gallensäuren ab. Heute wird überwiegend die Mikroemulsionsformulierung (Sandimmun® Optoral bzw. Neoral®) eingesetzt, die eine konsistentere und von der Galleproduktion weniger abhängige Resorption sowie eine höhere Dosisproportionalität der Ciclosporin-Wirkspiegel aufweist [237].

In Einzelfällen kann eine Therapie mit Sandimmun® Lösung erfolgen. Mit einem besser auf die dermatologischen Indikationen abgestimmten Beipackzettel ist Sandimmun® Optoral in Deutschland seit dem 01.01.2004 als Immunosporin® im Handel. In Deutschland stehen Ciclosporin-Kapseln mit 25, 50 und 100 mg sowie Ciclosporin-Saft mit 100 mg/ml zur Verfügung. Es gibt andere, dem ursprünglichen Sandimmun vergleichbare, derzeit in Deutschland erhältliche Präparate (Cicloral® Hexal und Ciclosporin von IA-Pharma und TEVA Generics).

Laut derzeitigem deutschen Zulassungstext ist Ciclosporin indiziert bei Patienten mit schwersten therapieresistenten Formen einer Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Diese Formulierung suggeriert einen eher restriktiven Einsatz bei einer Untergruppe von Patienten, bei denen andere, ältere Therapieformen ohne ausreichenden Erfolg bereits eingesetzt wurden. Tatsächlich muss Ciclosporin im Zeitalter der Biologics inzwischen selbst zu den konventionellen Substanzen gerechnet werden, wie auch der Zulassungstext für Enbrel® nahe legt. Ein therapeutisches Vorgehen, bei dem Patienten erst gestaffelt eine Lichttherapie und die ältesten Präparate wie Retinoide und MTX, dann Fumarsäureester und Ciclosporin und schließlich Biologics erhalten können, ist medizinisch und ethisch nicht zu vertreten. In der Praxis sollte die Auswahl einer geeigneten Therapie individuell unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wie Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf und -aktivität, Vortherapien, Begleiterkrankungen und -therapien, Krankheitslast und Vorhandensein einer Psoriasis-Arthritis erfolgen [238].

Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten klinischen Studien zeigen, dass Ciclosporin bei der Behandlung dieser Patienten zu den hocheffektiven Sub-

stanzen gezählt werden kann. Es wird als Kurzzeittherapie über einige Monate, die in Intervallen wiederholt werden kann, seltener als kontinuierliche Langzeittherapie über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren eingesetzt.

Außer bei der Psoriasis vulgaris ist Ciclosporin in Deutschland auch zur Behandlung Erwachsener mit schwerer Form einer atopischen Dermatitis zugelassen. Es wurde erfolgreich auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt wie zum Beispiel bei Pyoderma gangraenosum, Morbus Behçet und bei blasenbildenden Autoimmundermatosen [239].

Wirkmechanismus

Grundprinzipien der Pharmakologie

Ciclosporin hat ein Molekulargewicht von ca. 1,2 kDa. Topisch appliziertes Ciclosporin kann die intakte Haut kaum penetrieren, jedoch hat eine intraläsionale Verabreichung von Ciclosporin einen günstigen Effekt auf Psoriasis-Herde [240, 241]. Nach oraler Gabe der Mikroemulsions-Formulierung werden in der Resorptionsphase nach ca. zwei Stunden die höchsten Ciclosporinspiegel gemessen. Auch bei diesen Präparaten gibt es eine relativ große interindividuelle Variabilität, jedoch in geringerem Ausmaß als bei der alten Formulierung. Die Verfügbarkeit von Ciclosporin (Spitzenkonzentration, Clearance von oralem Ciclosporin) hängt vor allem von der Aktivität des intestinalen Transporterproteins P-Glykoprotein (P-Gp) und der hepatischen Aktivität der 3A-Familie des Cytochrom-P450-Systems (CYP3A-Familie) ab. Die Expression von P-Gp kann genetisch bedingt variieren. Die CYP3A4-Aktivität zeigt eine bis zu 50fache Variabilität in der Bevölkerung, die CYP3A-Familie ist außerdem für die Phase-I-Biotransformation der größten Gruppe von Arzneimitteln verantwortlich. Viele Arzneimittel sind Substrate oder Modulatoren von CYP3A oder von P-Gp, mit möglichen Auswirkungen auf den Abbau von Ciclosporin. Da Ciclosporin andererseits nur eine geringe therapeutische Breite aufweist, ist die Kenntnis dieser Interaktionen für alle Ärzte, die einen Patienten behandeln, bei dem eine Therapie mit Ciclosporin erfolgt oder geplant ist, besonders wichtig.

Bei Einsatz des Ciclosporin-Generikums ist eine durchschnittlich ca. 20 % gerin-

gere Bioverfügbarkeit zu bedenken, sodass im Einzelfall die Wirksamkeit unbefriedigend sein kann.

Grundprinzipien der Pharmakodynamik

Ein wichtiger Mechanismus der Aktivierung von T-Zellen ist die nukleäre Translokation von Faktoren, die eine vermehrte Expression pro-entzündlicher Botenstoffe bewirken. Zu dieser Gruppe von Transkriptionsfaktoren gehören die sogenannten Kernfaktoren aktivierter T-Zellen (Nuclear Factors of Activated T-Cells, NFATs). Nach Stimulation über den T-Zell-Rezeptor setzt das Enzym Phospholipase C aus membranständigen Phospholipiden u. a. Inositol-Triphosphat (IP3) frei, das zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt. Kalzium aktiviert nach Bindung an Calmodulin eine Calcineurin-Phosphatase, die eine Dephosphorylierung von NFAT katalysiert, wodurch NFAT in den Zellkern wandert und dort zusammen mit anderen Transkriptionsfaktoren an die regulatorischen Abschnitte von verschiedenen Zielgenen bindet und deren Transkription induziert. Zu den unter dem Einfluss von NFAT vermehrt gebildeten Faktoren gehören verschiedene pro-entzündlich wirkende Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, der TNF- α und IFN- γ . Eine vermehrte Produktion dieser Botenstoffe, vor allem von IL-8, TNF- α und IFN- γ , kann in psoriatischen Haut- und Gelenkveränderungen nachgewiesen werden und wird für verschiedene bei der Psoriasis beobachtete entzündliche Phänomene verantwortlich gemacht, darunter die vermehrte Aktivierung und Einwanderung von T-Zellen und neutrophilen Granulozyten sowie die Induktion von epidermalen Veränderungen. Nach Bindung an ein zytoplasmatisches Immunophilin, Cyclophilin, hemmt der Ciclosporin-Immunophilin-Komplex die Phosphatase-Aktivität des Kalzium-Calmodulin-Calcineurin-Komplexes und damit die Translokation von NFAT und die nachgeschaltete NFAT-abhängige Zytokinproduktion. Durch seinen hemmenden Effekt auf die Produktion wichtiger immunologischer Botenstoffe vor allem in T-Zellen wird Ciclosporin als selektives Immunsuppressivum angesehen. Dabei ist sein Effekt reversibel und es hat keine myelotoxischen oder mutagenen Eigenschaften [242].

Dosierung und Dosierungsschema

Als Standarddosis zu Therapiebeginn kann eine Dosis von 2,5–3 mg/kg KG angesehen werden, wobei sich in einer Vergleichsstudie eine Überlegenheit einer streng am Gewicht orientierten Dosis von 1,25–5 mg/kg KG/d zu einer körperegewichtsunabhängigen Dosierung von 100–300 mg/d nicht zeigen ließ [243]. Die Tagesdosis wird grundsätzlich auf zwei Gaben, morgens und abends, verteilt, wobei die Mikroemulsion vor den Mahlzeiten gegeben werden sollte [244]. Spricht der Patient auf eine initiale Dosis von 2,5–3 mg/kg KG nach vier bis sechs Wochen nicht ausreichend an, kann die Dosis auf bis zu 5 mg/kg KG erhöht werden. Ist die Abheilung der Hautveränderungen nach weiteren vier bis sechs Wochen noch nicht ausreichend, sollte Ciclosporin abgesetzt werden. Alternativ können insbesondere Patienten, bei denen aufgrund der Schwere der Psoriasis ein rascher Effekt angestrebt wird, auch mit einer initialen Dosis von 5 mg/kg KG behandelt werden. In einer Studie wurden ein „Step-up“-Protokoll mit einem „Step-down“-Protokoll über zwölf Wochen verglichen [245]. In der ersten Gruppe starteten Patienten mit 2,5 mg/kg KG und wurden bei unzureichendem Ansprechen nach zwei bis drei Wochen auf 4 mg/kg KG und bei weiterhin unzureichendem Ansprechen nach weiteren zwei bis drei Wochen auf 5 mg/kg KG gesteigert. Patienten der Step-down-Gruppe erhielten zu Beginn 5 mg/kg KG, mit Reduktion bei gutem Ansprechen nach zwei bis drei Wochen auf 4 mg/kg KG und bei weiterhin gutem Ansprechen nach weiteren zwei bis drei Wochen auf 2,5 mg/kg KG. Bei vergleichbarer Verträglichkeit trotz höherer kumulativer Dosis zeigten Patienten in der Step-down-Gruppe ein schnelleres und besseres Ansprechen als Patienten mit initial niedriger Dosis. Der maximale Behandlungserfolg wird nach etwa acht bis 16 Wochen erwartet. Nach Eintreten einer Befundbesserung kann versucht werden, z. B. unter Anwendung einer zusätzlichen topischen Therapie, die Ciclosporin-Dosis langsam zu reduzieren.

Kurzzeittherapie

Bei der Kurzzeittherapie (Induktionstherapie) wird der Patient bis zum Erreichen eines adäquaten Behandlungserfolgs, üblicherweise über zehn bis 16 Wochen,

therapiert und Ciclosporin dann abgesetzt. Einige Studien deuten darauf hin, dass die Relapse-Rate (Relapse definiert als Verlust von $\geq 50\%$ der initial durch die Therapie erzielten Besserung) höher ist und die Zeit bis zum Relapse kürzer ist, wenn im Vergleich zu einer langsamen Reduktion der Dosis, Ciclosporin abrupt abgesetzt wird [246, 247]. Ausschleischemata sind z. B. eine Reduktion um 1 mg/kg KG jede Woche über vier Wochen oder eine Reduktion um 0,5–1 mg/kg KG alle zwei Wochen. Mit erstgenanntem langsamen Reduktionsschema wurde in einer Studie bei 30 Patienten nach einer initialen Therapie über zwölf Wochen eine mediane Zeit bis zum Relapse von 119,5 Tagen beobachtet [246]. Nach einer Therapie über mehrere Monate ist etwa vier Wochen nach Ende der Therapie bei ca. 30–40 % der Patienten eine erneute Verschlechterung der Psoriasis zu erwarten (siehe auch Wirksamkeit).

Langzeittherapie

Die Langzeittherapie (Langzeittherapie) der Psoriasis mit Ciclosporin sollte aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen, einschließlich eines erhöhten Risikos, kutane Malignome zu entwickeln (dies betrifft insbesondere Patienten mit hohen kumulativen Dosen vorangegangener PUVA-Therapien ($> 1\,000\text{ J/cm}^2$) und auch wegen eines nach entsprechenden Fallberichten nicht auszuschließenden erhöhten Lymphomrisikos, nur im Ausnahmefall und nach Abwägung anderer Therapieoptionen durchgeführt werden. In einer Studie über zwei Jahre mit intermittierenden Gaben von Ciclosporin jeweils bei Relapse nach der initialen Induktionsphase betrug die mittlere Zeit, in der Patienten mit Ciclosporin behandelt wurden, ca. 43 % und die mittlere Zeit, in der Patienten in Remission waren, ca. 60 % [246]. Es fand sich mit steigender Zyklenzahl eine Abnahme der Zeit bis zum Relapse.

In einer Studie über neun bis zwölf Monate wurde ein intermittierendes Schema mit einer kontinuierlichen Therapie mit niedrigen Ciclosporindosen zur Remissionserhaltung verglichen, wobei sich eine niedrigere Relapse-Rate in der kontinuierlich therapierten Gruppe zeigt [248]. In einer weiteren Studie war eine kontinuierliche Therapie mit der niedrigsten individuellen Erhaltungsdosis nach ei-

nem Jahr besser wirksam als eine intermittierende Therapie mit zwölfwöchigen Zyklen bei Relapse bei allerdings signifikant höherer kumulativer Jahresdosis [249].

In der S1-Leitlinie zum Einsatz von Ciclosporin in der Dermatologie ist vorgeschlagen worden, nach zwölf Wochen in etwa vierwöchigen Abständen eine Reduktion der wirksamen Dosis in Schritten von 50 mg vorzunehmen. Kommt es zu einem Wiederaufflammen der Psoriasis oder zu einer Verschlechterung noch bestehender Herde, soll die Dosis wieder um 50 mg erhöht und die Therapie mit dieser Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren fortgeführt werden. Danach soll ein Auslassversuch erfolgen.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen 28 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurden bezüglich einer Monotherapie mit Ciclosporin zwei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [237, 250], 14 mit dem Evidenzgrad B [243–245, 247, 251–260] und sieben mit dem Evidenzgrad C [249, 261–266] bewertet. Hierdurch ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Bezüglich einer Kombinationstherapie wurden sieben Studien, eine Studie mit dem Evidenzgrad A₂ [260], drei mit dem Evidenzgrad B [173, 262, 267] und drei mit dem Evidenzgrad C [177, 268, 269], eingeschlossen.

Monotherapie

Es handelt sich um Studien mit Sandimmun[®] und mit Sandimmun[®] Optoral (Neoral[®]). Die Mehrzahl der Studien zeigt ein klinisch relevantes Ansprechen ca. vier bis sechs Wochen nach Therapiebeginn.

In einer Studie von Ellis et al. (EG A₂) mit 85 Patienten wurde bei 65 % der mit 5 mg/kg KG und bei 36 % der mit 3 mg/kg KG behandelten Patienten nach acht Wochen eine komplette Remission beobachtet („abgeheilt“ oder „weitgehend abgeheilt“) [250]. In einer anderen Studie von Koo et al. (EG A₂) mit 309 Patienten hatten nach acht Wochen 51,1 % und nach 16 Wochen 87,3 % der mit 2,5–5 mg/kg KG Neoral[®] behandelten Patienten eine mindestens 75%ige Reduktion des PASI-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert [237].

In den 14 Studien, mit dem Evidenzgrad B, mit insgesamt 1 377 Patienten

wurden überwiegend initiale Dosen zwischen 2,5–3 mg/kg KG mit einem Anpassungsschema (Möglichkeit der Steigerung bis 5 mg/kg KG; bei Remission zum Teil Dosisreduktion) über einen Zeitraum von zwölf bis 24 Wochen eingesetzt [243–245, 247, 251–260]. Engst und Huber (EG B) beobachteten bei zwölf Patienten nach vier Wochen mit 5 mg/kg KG eine komplette Remission bei 33,3 % und eine partielle Remission bei 50 % der Patienten [252]. In einer größeren Studie von Laburte et al. (EG B) mit 251 Patienten fand sich eine partielle Remission nach zwölf Wochen bei 47,9 % der konstant mit 2,5 mg/kg KG und bei 88,6 % der konstant mit 5 mg/kg KG behandelten Patienten [257]. In den anderen Studien wurden nach acht bis 16 Wochen komplette Remissionen bei 20–88 % der Patienten und partielle Remissionen bei 30–97 % der Patienten beobachtet. In einer Vergleichsstudie von Heydendael et al. (EG B) gegen 15–22,5 mg MTX/Wo mit insgesamt 88 Patienten erreichten nach 16 Wochen 33 % der mit 3–5 mg/kg KG Ciclosporin behandelten Patienten eine komplette Remission (MTX 40 %) und 71 % eine partielle Remission (MTX 60 %) [256]. In einer weiteren Vergleichsstudie mit 84 Patienten (EG B) mit 7,5–15 mg MTX/Wo erreichten 58 % der mit 3–5 mg/kg KG Ciclosporin behandelten Patienten nach zwölf Wochen eine PASI-75-Antwort und 29 % eine PASI-90-Antwort [254]. In einer Vergleichsstudie von Reitamo et al. (EG B) gegen Sirolimus mit insgesamt acht Armen wurde eine partielle Remission nach acht Wochen bei fünf von 19 (26 %) der mit 1,25 mg Ciclosporin/kg KG behandelten Patienten und bei zehn von 15 (67 %) der mit 5 mg Ciclosporin/kg KG behandelten Patienten beobachtet [260]. In einer Studie über 24 Wochen mit 61 adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m²) hatten 66,7 % der mit 2,5 mg/kg KG behandelten Patienten eine PASI-75-Antwort bei gleichzeitiger 5–10%iger Gewichtsreduktion durch eine Niedrigkaloriendiät im Vergleich zu 29,0 % der mit gleicher Dosis aber ohne Diät behandelten Patienten [255].

In zwei älteren Studien von Finzi et al. (EG C) und Higgins et al. (EG C) wurden insgesamt 30 Patienten mit 3–5 mg/kg KG Ciclosporin über neun bis zwölf Wochen behandelt [261, 263]. In

der offenen Studie von Finzi et al. mit 13 Patienten wurde eine partielle Remission nach drei Wochen bei 92,3 % beobachtet [261]. In einer weiteren Studie von Grossman et al. (EG C) erreichten vier von 34 (12 %) mit 2 mg/kg KG behandelten Patienten nach sechs Wochen eine komplette Remission [262]. In zwei Studien mit japanischen Patienten mit zum Teil nur leichter Psoriasis wurden nach zwölf Wochen bei 45 von 47 (95,7 %) mit 3 mg/kg KG behandelten Patienten [265] bzw. bei zehn von 19 (52,6 %) mit 2,5 mg/kg KG behandelten Patienten [177] eine PASI-75-Antwort beobachtet. In den berücksichtigten 22 Therapiestudien zur Induktionstherapie wurden bei fünf Studien Angaben zur Relapse-Rate mehrere Monate nach Therapieende gemacht. Dabei zeigten sich nach sechs Monaten Relapse-Raten von ca. 50–60 % und nach acht Monaten von ca. 70 % [243, 253, 258, 261, 263]. Über eine ausgeprägte Tachyphylaxie oder ein Rebound-Phänomen wurde in klinischen Studien zur Induktionstherapie nicht berichtet. Bei ca. einem Drittel der Patienten ist mit einer klinischen Verschlechterung ca. drei bis vier Wochen nach Ende der Induktionstherapie zu rechnen, abhängig auch davon, ob die Therapie schrittweise reduziert oder abrupt beendet wurde. Durchschnittlich drei Monate nach Ende der Therapie ist nur noch ca. 50 % der ursprünglich erzielten klinischen Besserung vorhanden. In einer Langzeitstudie mit intermittierenden Gaben von Ciclosporin über zwei Jahre zeigte sich jedoch eine zunehmende Verkürzung der medianen Zeiten bis zum Relapse von ca. 116 Tagen nach dem ersten Behandlungszyklus auf ca. 40 Tage nach dem siebten Behandlungszyklus [246].

Fazit zur klinischen Wirksamkeit: Ciclosporin gehört zu den schnell und sehr gut wirksamen Substanzen in der Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen. In Abhängigkeit von der Dosis erreichen ca. 50–70 % der mit 2,5 bis maximal 5 mg/kg KG behandelten Patienten nach durchschnittlich zwölf Wochen eine partielle Remission (entsprechend PASI 75) und ca. 30–50 % eine komplette Remission (entsprechend PASI 90) (EN 1). Eine klinisch bedeutsame Besserung ist in der Regel ca. vier Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten. Ausgeprägte Rebound-Phänomene

wurden in den untersuchten klinischen Studien nicht beobachtet, jedoch ist bei ca. einem Drittel der Patienten mit einer klinischen Verschlechterung ca. drei bis vier Wochen nach Ende der Induktionstherapie zu rechnen, abhängig auch davon, ob die Therapie schrittweise reduziert oder abrupt beendet wurde. Durchschnittlich drei Monate nach Ende der Therapie ist nur noch ca. 50 % der ursprünglich erzielten klinischen Besserung vorhanden. Das Ansprechen auf eine erneute Therapie mit Ciclosporin scheint sich nicht von dem ursprünglich beobachteten Ansprechen zu unterscheiden, es gibt jedoch Hinweise für eine zunehmende Verkürzung des Therapieeffekts nach Ende weiterer Behandlungsphasen.

Kombinationstherapie

Zur Kombination von Ciclosporin mit anderen systemischen Therapien oder Lichttherapien wurden drei Studien eingeschlossen, jeweils eine mit dem Evidenzgrad A₂ [260], B [267] und C [268]. Zur Kombination mit topischen Therapien wurde eine Studie mit dem Evidenzgrad B [262] eingeschlossen.

Ciclosporin in Kombination mit Sirolimus:

In der Studie von Reitamo et al. (EG A₂) wurden drei verschiedene Dosen Sirolimus (0,5 mg/m², 1,5 mg/m² und 3 mg/m²) mit jeweils 1,25 mg/kg KG Ciclosporin kombiniert [260]. Dabei zeigte sich in der Kombination mit der höchsten Dosis Sirolimus nach acht Wochen eine partielle Remission (PASI 75) bei 61 % der Patienten, verglichen mit 26 % der nur mit 1,25 mg/kg KG Ciclosporin behandelten Patienten und 67 % der mit 5 mg/kg KG Ciclosporin behandelten Patienten. Sirolimus ist für die Behandlung der Psoriasis vulgaris nicht zugelassen, und es besteht die Gefahr einer gesteigerten Immunsuppression bei der Kombinationstherapie.

Ciclosporin in Kombination mit UV:

In den anderen beiden Studien von Franchi et al. (EG C) und Petzelbauer et al. (EG B) wurde eine Therapie mit Ciclosporin mit einer systemischen PUVA- bzw. einer UV-B-Bestrahlungstherapie mit guter Wirksamkeit kombiniert [267, 268]. Diese Behandlungsstrategien sind jedoch aufgrund des bekanntermaßen durch Ciclosporin gesteigerten Risikos UV-bedingte Hauttumoren zu entwickeln, in der Regel obsolet. Kombinationstherapien mit anderen Systemtherapeutika

sind weniger untersucht. Auch sie sind aufgrund der möglichen Verstärkung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Regel nicht indiziert. Letzteres betrifft insbesondere eine gleichzeitige Therapie mit Retinoiden.

Ciclosporin in Kombination mit anderen systemischen Therapien: Aus kleineren offenen Studien von Armeen et al., Balasubramaniam et al. sowie Clark et al. gibt es Hinweise, dass eine Kombinationstherapie mit MTX oder Mycophenolatmofetil (CellCept®) oder auch mit Fumarsäureestern bei entsprechend schwer betroffenen Patienten die klinische Wirksamkeit erhöhen kann [270–272].

Ciclosporin in Kombination mit Vitamin-D₃-Derivaten: Synergistische klinische Effekte einer topischen Kombinationstherapie mit der Möglichkeit einer Dosisreduktion von Ciclosporin sind für Calcipotriol belegt. In einer Studie von Grossman et al. (EG B), in der 69 Patienten über sechs Wochen mit 2 mg/kg KG Ciclosporin und zusätzlich mit Calcipotriol-Salbe oder Placebo behandelt wurden, zeigten 50 % der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten eine mindestens 90%ige Reduktion der Hautsymptome (PASI 90) gegenüber 12 % in der Placebogruppe [262]. In einer Studie mit 20 Patienten, die die Einschlusskriterien dieser Leitlinie nicht erfüllten, wurden die Patienten mit 4,5 mg/kg KG Ciclosporin behandelt. Hierbei erfolgte eine Dosisreduktion um 0,5 mg/kg KG alle 15 Tage bei klinischem Ansprechen und eine offene zusätzliche Applikation von Calcipotriol-Salbe über vier Wochen auf einer ausgewählten Läsion der rechten Körperhälfte, während eine entsprechende symmetrische Läsion auf der linken Körperhälfte nicht mit Calcipotriol behandelt wurde. Von 18 Patienten zeigten bereits 15 Tage nach Therapiebeginn 17 ein besseres Ansprechen der zusätzlich mit Calcipotriol behandelten Plaques [273].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

In den eingeschlossenen Arbeiten vorwiegend zur Kurzzeittherapie (Induktionstherapie) wurden unerwünschte Wirkungen unter Ciclosporin berichtet. Sofern mehrere Dosen von Ciclosporin getestet wurden, zeigte sich in der Regel eine klare Dosisabhängigkeit der Rate unerwünschter Wirkungen [250].

Zu den häufiger berichteten unerwünschten Wirkungen zählen:

Niere/Blutdruck:

- Anstieg des Serumkreatinins (um durchschnittlich 5–30 %, bei bis zu 20 % der Patienten um > 30 %)
- Abfall der Kreatininclearance (um durchschnittlich bis zu 20 %)
- Harnstoffanstieg (bei bis zu ca. 50 % der Patienten)
- Mg-Abfall (um durchschnittlich 5–15 %)
- Anstieg Harnsäure (bei ca. 5 % der Patienten)
- arterielle Hypertonie (bei ca. 2–15 % der Patienten)

Leber/Gastrointestinaltrakt:

- gastrointestinale Symptome (Nausea, Diarrhö, Blähungen etc., bei ca. 10–30 % der Patienten)
- Anstieg des Bilirubins (bei ca. 10–80 % der Patienten)
- Anstieg der Transglutaminasen (bei bis zu ca. 30 % der Patienten)
- Gingivahyperplasie (bei bis zu ca. 15 % der Patienten)

Andere:

- Parästhesien (bei bis zu 40 % der Patienten)
- Muskelschmerzen (bei ca. 10–40 % der Patienten)
- Kopfschmerzen (bei 10–30 % der Patienten)
- Tremor (bei ca. 2–20 % der Patienten)
- Hypertrichose (bei < 5 % der Patienten)

Auch in Langzeitstudien (bis zu zwei Jahren) wurden unerwünschte Wirkungen berichtet. In einer Studie mit 251 randomisierten Patienten zur Therapie mit 2,5 und 5 mg/kg KG Ciclosporin über bis zu 21 Monaten wurden 54 % mit der Einnahme von Ciclosporin in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse (adverse events) beobachtet, davon wurden 8 % als schwere unerwünschte Ereignisse klassifiziert [257]. Bei etwa jedem fünften Patienten (18 %) wurde die Studie vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Bei insgesamt 10 % aufgrund einer Erhöhung des Serumkreatininwerts um > 30 % im Vergleich zum Ausgangswert und bei 6 % aufgrund einer arteriellen Hypertonie. Während letztere unabhängig von der Dosis auftrat, wurde erstere dosisabhängig bei insgesamt 46 % der Patienten in dieser Langzeitstudie beobachtet (im Vergleich mit bis zu ca. 20 % in den Kurzzeitstudien) [246].

Überblick über Warnhinweise und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß der Fachinformation

Die Fachinformation führt zunächst besondere Warnhinweise auf:

- Der Alkoholgehalt der Kapseln (12,7 Vol.-% Alkohol; bei Einnahme von 100 mg Kapseln entsprechend ca. 0,1 g Alkohol). Ein gesundheitliches Risiko besteht diesbezüglich u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern.
- Die Möglichkeiten der vielfältigen Arzneimittelinteraktionen insbesondere mit Statinen (erhöhtes Risiko von Myopathien).
- Eine in Einzelfällen berichtete Möglichkeit einer intrakraniellen Druckerhöhung. Wird bei entsprechenden neurologischen Symptomen eine benigne intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) festgestellt, soll Ciclosporin abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens kommen kann.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in Tabelle 31, gegliedert nach Organsystemen, zusammengefasst.

Besondere Aspekte zur Sicherheit von Ciclosporin

Malignome: Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Ciclosporin ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und andere maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Die Häufigkeit scheint dabei vor allem von Ausmaß und Dauer der Immunsuppression und anderen vorangegangenen oder begleitenden Therapien wie Lichttherapie oder Therapie mit MTX abzuhängen. Insbesondere nach längerfristiger Therapie mit Ciclosporin sind relevante medizinische Daten der Patienten entsprechend sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, die vielfach Lichttherapien erhalten haben (insbesondere höhere kumulative Dosen von PUVA, z. B. > 1 000 J/cm²) ist ein erhöhtes Hautkrebsrisiko, vor allem von Plattenepithelkarzinomen, zu beachten. In einer Studie fand sich bei Patienten, die vorher PUVA erhalten hatten, nach Adjustierung für die PUVA- und MTX-Exposition nach erster Einnahme von Ciclosporin ein etwa um den Faktor 7 erhöhtes Risiko Plattenepithelkarzinome

Tabelle 31: UAW gegliedert nach Organsystemen.

Organsystem	Niere/Herz-Kreislauf	Leber/Darm	Nervensystem/Muskulatur	Stoffwechsel/Elektrolyte	Haut	Blutbild
sehr häufig (≥ 10 %)	keine					
häufig (≥ 1 %, < 10 %)	dosisabhängige reversible Nierenfunktionsstörung, Gefahr der irreversiblen Nierenschädigung bei Langzeittherapie, Hypertonie	Gingivahyperplasie, dosisabhängige reversible hepatogastrische Beschwerden	Tremor, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Brennen der Hände und Füße	reversible Erhöhung der Blutfettwerte (speziell in Kombination mit Kortikoiden)	Hypertrichose	
gelegentlich ($\geq 0,1$ %, < 1 %)		Magenulzera	Konvulsionen	Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie	Akne	Anämie
selten ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %)	ischämische Herzkrankheit	Pankreatitis	motorische Polyneuropathie, Seh-, Hör- und zentrale Bewegungsstörungen, Myopathie		Hautrötung, Juckreiz	Leukopenie, Thrombozytopenie
sehr selten ($< 0,01$ %)						mikroangiopathische hämolytische Anämie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Einzelfälle		Kolitis	Papillenödem, Pseudotumor cerebri			

zu entwickeln im Vergleich mit den letzten fünf Jahren vor der Ciclosporinbehandlung [274]. Das mit der Einnahme von Ciclosporin verbundene Risiko in der Gesamtkohorte war mit einem Wert von ca. drei etwa dem nach mindestens 200 PUVA-Behandlungen vergleichbar. In einer anderen Kohortenstudie über fünf Jahre (durchschnittliche Dauer der Ciclosporinbehandlung 1,9 Jahre) wurde eine doppelt so hohe Malignominzidenzrate beobachtet wie in der Allgemeinbevölkerung [275]. Dies war auf ein sechsfach erhöhtes Hautkrebsrisiko zurückzuführen, in der Mehrzahl Platte-

nepithelkarzinome. Signifikante Effekte auf die Inzidenzrate nichtmelanozytärer Hautkrebsarten zeigten sich in dieser Studie für die Dauer der Therapie mit Ciclosporin sowie für frühere Therapien mit PUVA oder MTX oder anderen Immunsuppressiva. Da Plattenepithelkarzinome bei aktiver Psoriasis unter Umständen nicht leicht zu diagnostizieren sind, sollte bei entsprechendem Verdacht eine biopsische Abklärung erfolgen. Es gibt Fallberichte, dass eine Therapie mit Acitretin bei Psoriasispatienten mit multiplen Plattenepithelkarzinomen in der Folge einer immunsuppressiven Thera-

pie z. B. mit Ciclosporin einen günstigen Effekt hat [276, 277].

Bei einigen mit Ciclosporin behandelten Psoriasispatienten traten benigne lymphoproliferative Veränderungen sowie B- und T-Zell-Lymphome auf, die sich bei sofortigem Absetzen des Mittels zurückbildeten. In der Literatur finden sich mindestens 20 Einzelfallpublikationen zu Malignomen bei mit Ciclosporin behandelten Patienten mit Psoriasis vulgaris. Darunter sind mindestens sieben Fälle mit nodalen oder kutanen Lymphomen und mehrere Fälle mit HPV-assoziierten Karzinomen.

Infekte: Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann bei der Behandlung mit Ciclosporin grundsätzlich das Risiko für verschiedene bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfektionen, auch mit opportunistischen Erregern, erhöht sein. In der Regel spielt eine erhöhte Infektneigung während der Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Ciclosporin jedoch keine besondere Rolle. Besondere Beachtung verdienen Infekte aber als mögliche Triggerfaktoren einer Verschlechterung des Hautzustands. Eine Behandlung von Patienten mit Verdacht auf Infektexazerbation der Psoriasis vulgaris sollte erst nach entsprechender Therapie des Infekts und erneuter Überprüfung der Indikation erfolgen. Eine erhöhte Infektneigung ist bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die unter Umständen mit verschiedenen Immunsuppressiva behandelt werden, zu beachten.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Aus den vorliegenden begrenzten Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Ciclosporin bei schwangeren Frauen gibt es keine Hinweise auf Teratogenität. Ciclosporin wirkt am Versuchstier nicht teratogen. Erste Erfahrungen bei transplantierten Patientinnen weisen darauf hin, dass Ciclosporin die Wahrscheinlichkeit für schwangerschaftsspezifische Komplikationen wie Präeklampsie und eine verfrühte Geburt bei verringertem Geburtsgewicht erhöht. Ciclosporin sollte während der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der positive Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Dies ist bei der Therapie der Psoriasis vulgaris in der Regel nicht der Fall. Schwangere Patientinnen sollten bei Therapie mit Ciclosporin besonders überwacht werden. Patientinnen mit Psoriasis im gebärfähigen Alter sollten Ciclosporin nur bei negativem Schwangerschaftstest und Einhaltung einer sicheren Kontrazeption erhalten. Zu beachten ist, dass Ciclosporin die Wirksamkeit progesteronhaltiger Kontrazeptiva vermindern kann. Bei Patientinnen mit Psoriasis vulgaris, bei denen unter Therapie mit Ciclosporin eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist gemeinsam mit der Patientin eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung vorzunehmen. Ciclosporin und Alkohol (die Kapseln enthalten 12,7 Vol.-% Alkohol) gehen in die Muttermilch über. Daher sollten während einer Behandlung mit Ciclos-

porin Mütter ihre Kinder nicht stillen, bzw. eine stillende Patientin mit Psoriasis vulgaris sollte nicht mit Ciclosporin behandelt werden.

Ciclosporin bei älteren Menschen

Über die Anwendung bei älteren Menschen liegen nur beschränkte Erfahrungen vor. Es sind aber keine besonderen Probleme nach Anwendung von Ciclosporin in der empfohlenen Dosierung bekannt geworden. Allerdings steigt das Risiko, unter einer Therapie mit Ciclosporin Störungen der Nierenfunktion zu entwickeln nach dem 50. Lebensjahr stark an. Bei der Behandlung von älteren Patienten ist daher unter Umständen eine besonders engmaschige Kontrolle entsprechender Laborparameter erforderlich. Auch sollte dem Vorhandensein/Auftreten (UV-bedingter) Hauttumoren besondere Beachtung geschenkt werden.

Maßnahmen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Ciclosporin-Therapie sind im Allgemeinen dosisabhängig und sprechen daher auf eine Dosisreduktion an. Für einige, der unter Therapie unter Ciclosporin auftretenden unerwünschten Wirkungen werden spezielle Vorgehensweisen/Maßnahmen empfohlen. Bei Anstieg des Serumkreatininwerts um $\geq 30\%$ im Vergleich zum gemittelten Ausgangswert sollte zunächst auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Ist der Serumkreatininwert um 30–50 % erhöht (auch wenn innerhalb des Normbereichs), wird eine Dosisreduktion um mindestens 25 % und eine Kontrolle innerhalb von 30 Tagen empfohlen. Bleibt eine Erhöhung von $\geq 30\%$ feststellbar, sollte Ciclosporin abgesetzt werden. Wird eine Erhöhung des Serumkreatinins um $\geq 50\%$ gemessen, sollte eine Dosisreduktion um mindestens 50 % erfolgen. Auch in diesen Fällen sollte eine Kontrolle innerhalb von 30 Tagen erfolgen und, falls eine Kreatininerhöhung um $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert fortbesteht, Ciclosporin abgesetzt werden. Bei Auftreten hypertoner Blutdruckwerte, definiert als systolisch ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen soll eine antihypertensive Therapie eingeleitet oder eine bestehende antihypertensive Therapie intensiviert werden. Als

medikamentöse Präparate kommen z. B. Kalziumantagonisten wie Amlodipin (5–10 mg/d), Nifedipin (cave: Gingivahyperplasie) oder Isradipin (2,5–5 mg/d) in Betracht. Allerdings können Kalziumantagonisten selbst zu einer Erhöhung der Ciclosporinspiegel führen. Dies gilt vor allem für Diltiazem, Nicardipin und Verapamil. Bei Einsatz von Betablockern besteht das bekannte Risiko einer Triggerung der Psoriasis. Bei Therapie mit ACE-Hemmern oder AT2-Antagonisten ist das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. Falls trotz dieser Medikation der Blutdruck über den genannten Grenzen bleibt, soll eine Dosisreduktion des Ciclosporin um 25 % erfolgen. Kommt es darunter nicht zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte, soll die Therapie mit Ciclosporin beendet werden. Bei Hypomagnesiämie wird eine Substitution mit Magnesiumpräparaten (Beginn z. B. mit 200 mg Magnesium/d) empfohlen, die ggf. noch erhöht werden kann. Bei ansonsten guter Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ciclosporin und isolierter Laborveränderung des Mg-Spiegels (ohne neurologische Symptome) sind weitere Maßnahmen nicht notwendig. Bei Hyperkaliämie sollte mit den Patienten eine kaliumarme Kost und ausreichende Trinkmenge (2–3 l/d) besprochen werden. Bei fehlendem Ansprechen soll die Ciclosporin-Dosis um 25 % reduziert werden. Das mögliche Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei Hyperkaliämie und die Notwendigkeit weiterer ggf. auch Akutmaßnahmen ist zu beachten. Veränderungen des Serumkalium- und des Serummagnesiumspiegels werden insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Bei Hyperurikämie wird eine purinarme Kost und ausreichende Trinkmenge empfohlen (2–3 l/d). Beim Fortbestehen der Hyperurikämie sollte eine Reduktion der Ciclosporindosis um 25 % erfolgen, falls die Konstellation für den Patienten bedrohlich erscheint. Falls keine Besserung zu erreichen ist, ggf. Absetzen der Medikation. Bezüglich Komedikation mit Allopurinol siehe Arzneimittelinteraktionen. Bei einem Anstieg der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins auf mehr als das Doppelte des oberen Normwerts wird ebenfalls eine Dosisreduktion um 25 % und eine Kontrolle innerhalb von 30 Tagen empfohlen. Bei Fortbestehen der Laborabweichung sollte Ciclosporin abgesetzt werden.

Bei Anstieg der Blutfette (Nüchternwerte für Cholesterin und/oder Triglyceride) sollte eine cholesterin- und fettarme Kost empfohlen werden. Falls keine Besserung erreichbar ist, sollte je nach Ausmaß der Hyperlipidämie und des Risikoprofils des Patienten, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Ciclosporin erwogen werden. Von einer Komedikation mit HMG-CoA-Reduktasehemmern oder Fibraten wird aufgrund von möglichen Arzneimittelinteraktionen eher abgeraten. So sind in Einzelfällen bei organtransplantierten Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von fibrathaltigen Arzneimitteln (Bezafibrat, Fenofibrat) erhebliche, aber reversible Einschränkungen der Nierenfunktion mit entsprechendem Serumkreatininanstieg beobachtet worden. Ciclosporin kann die Clearance von einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Lovastatin) vermindern. Dadurch können deren Plasmaspiegel steigen und ihre Toxizität verstärkt werden (z. B. Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myositis und Rhabdomyolyse). Ein entsprechender Warnhinweis der Fachinformation empfiehlt bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Statinen eine engmaschige Überwachung der Laborwerte und körperlicher Veränderungen der Patienten (u. a. durch Bestimmung der Serum-Kreatinin-Phosphokinasewerte), um frühzeitig das Auftreten von Myopathien erkennen zu können, gefolgt von einer Dosisreduktion oder ggf. einem Absetzen der Arzneimittel. Eine Komedikation mit Ezetimib (Ezetrol®) ist möglich, auch hier wurden aber Wechselwirkungen beschrieben (Anstieg der mittleren AUC – „Area Under the Curve“ – von Gesamt-Ezetimib). Bei Auftreten einer Gingivahyperplasie sollte auf eine optimale Dentalhygiene geachtet werden. Je nach Ausmaß und Progredienz des Befundes wird eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen des Ciclosporins empfohlen.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- relevante Nierenfunktionsstörungen
- ein nicht ausreichend kontrollierter Bluthochdruck
- schwere Infektionskrankheiten

- Malignome in der Vorgeschichte sowie bestehende Malignome (mögliche Ausnahme: ausreichend therapiertes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom in situ)

Wichtige relative Gegenanzeigen

- vorangehende potenziell karzinogene Therapien (z. B. Arsen, PUVA > 1 000 J/cm²)
- durch einen schweren Infekt oder durch Arzneimittel (z. B. Betablocker, Lithium, Antimalariamittel) getriggerte Psoriasis
- relevante Lebererkrankungen
- Hyperurikämie
- Hyperkaliämie
- gleichzeitige Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten (s. Arzneimittelinteraktionen)
- gleichzeitige Lichttherapie (SUP, PUVA)
- gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva (außer topische Therapie)
- gleichzeitige Anwendung von Retinoiden oder Therapie mit Retinoiden in den letzten vier Wochen vor geplantem Therapiebeginn mit Ciclosporin
- Drogen- oder Alkoholkrankheit
- langjährige Vortherapie mit MTX
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Impfung mit Lebendvakzinen
- Epilepsie
- aktuelle Behandlung mit Rizinusölsaltigen Präparaten

Hinweis: auch für erythrodermatische oder pustulöse Psoriasisvarianten besteht aufgrund mangelnder Studiendaten eine Anwendungsbeschränkung (wie in der Regel auch für andere Systemtherapeutika der Psoriasis). In diesen Fällen kann eine Therapie mit Ciclosporin bei fehlenden Alternativen aber oft mit gutem Erfolg durchgeführt werden.

Arzneimittelinteraktionen

Die Verfügbarkeit von Ciclosporin hängt vor allem von der Aktivität zweier Moleküle ab – dem hepatischen Enzym Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4), das an der Metabolisierung von Ciclosporin beteiligt ist, und dem intestinalen P-Glykoprotein, einem ATP-abhängigen Transporterprotein, das verschiedene Arzneimittel, darunter Ciclosporin, aus den Enterozyten zurück ins Darmlumen

schleust. Die Aktivitäten dieser Moleküle können sowohl genetisch bedingt variieren als auch durch Arzneimittel und pflanzliche Inhaltsstoffe beeinflusst werden [239]. Für die therapeutische Praxis sind vor allem Modulatoren und Substrate von CYP3A relevant. So sind z. B. der Kalziumantagonist Diltiazem, die Antimykotika Ketoconazol und Itraconazol sowie die Makrolidantibiotika mit Ausnahme von Azithromycin, aber auch Grapefruitsaft starke Inhibitoren des CYP3A mit der Gefahr einer Ciclosporin-Überdosierung, während das Phytopharmakon Johanniskraut ein CYP3A-Induktor ist, mit der Gefahr subtherapeutischer Ciclosporin-Spiegel. Daneben sind Interaktionen bezüglich möglicher Verstärkung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu bedenken (z. B. Nephrotoxizität).

Zunahme des Ciclosporinspiegels (Hemmung CYP3A) durch: Kalziumantagonisten (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil), Amiodaron, Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Posinomyacin, Pristinamycin), Doxycyclin, Gentamicin, Tobramycin, Ticarcillin, Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), Ketoconazol und – weniger ausgeprägt – Fluconazol und Itraconazol, orale Kontrazeptiva, androgene Kortikoide (Norethisteron, Levonorgestrel, Methyltestosteron, Ethinylestradiol), Danazol, Allopurinol, Bromocriptin, Methylprednisolon (hohe Dosen), Ranitidin, Cimetidin, Metoclopramid, Propafenon, Proteaseinhibitoren (z. B. Saquinavir), Acetazolamid, Amikacin, Statine (vor allem Atorvastatin und Simvastatin), Cholsäure und -derivate (z. B. Ursodesoxycholsäure), Grapefruitsaft.

Abnahme des Ciclosporinspiegels (Induktion CYP3A) durch: Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Metamizol, Rifampicin, Octreotid, Ticlopidin, Nafacillin, Probutol, Troglitazon, intravenös verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim, Johanniskraut-haltige Präparate.

Mögliche Verstärkung nephrotoxischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch: Aminoglykoside (z. B. Gentamycin, Tobramycin), Amphotericin B, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Melphalan, nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Diclofenac, Naproxen, Sulindac). Bei diesen Präparaten wird eine häufigere Bestimmung der Kreatininwerte

empfohlen, ggf. Verringerung der Dosis des Begleitmedikaments. Möglich ist eine erhebliche (reversible) Einschränkung der Nierenfunktion bei Fibraten (z. B. Bezafibrat und Fenofibrat).

Mögliche Verstärkung von Myopathien durch: die gleichzeitige Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine), daher sorgfältige Risikoabwägung. Andererseits können unter Therapie mit Ciclosporin erhöhte Plasmaspiegel von Arzneimitteln aufgrund einer verminderten Clearance auftreten. Dies gilt z. B. für Digoxin, Colchicin, Prednisolon, einige HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Lovastatin) und Diclofenac. Ursächlich ist wahrscheinlich ein verminderter First-Pass-Effekt (erhöhte Gefahr einer Nierenschädigung).

Weitere Wechselwirkungen: Erhöhtes Risiko einer Gingivahyperplasie bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin; verstärkte Immunsuppression/Tumorbildung bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Immunsuppressiva oder tumorinduzierenden Stoffen; eine Impfung kann weniger effektiv sein; Ciclosporin kann die Wirkung progesteronhaltiger Kontrazeptiva vermindern; bei hohen Dosen von Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon erhöhtes Risiko zerebraler Krampfanfälle. Wegen des Disulfiram-ähnlichen Effektes, der nach Verabreichung von N-Methyl-Thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

Anwendungshinweise

Laborkontrollen siehe Tabelle 32.

Maßnahmen vor der Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

- Anamnese einschließlich Vor- und Begleiterkrankungen (z. B. schwere Infekte, Malignome, Nieren-, Lebererkrankungen), Begleitmedikation (s. Arzneimittelinteraktionen).

Spezifische Maßnahmen

- Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV-Infektion bzw. eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.
- Untersuchung auf malignomverdächtige Hautveränderungen
- Hinweise für bestehende Infektionen

Tabelle 32: Ciclosporin Therapiemonitoring.

Zeitraum in Wochen → Diagnostik ↓	vor	2	4	8	12	16
Blutbild*	X	X	X	X	X	X
Leberwerte**	X	X	X	X	X	X
Elektrolyte***	X	X	X	X	X	X
Serumkreatinin	X	X	X	X	X	X
Harnsäure	X		X	X	X	X
Schwangerschaftstest (Urin)	X					
Cholesterin, Triglyceride****	X		X		X	
Magnesium*****	X		X		X	

* Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten + Differenzialblutbild

** Transaminasen, GT, Bilirubin

*** Natrium, Kalium

**** am besten zweimal (nüchtern) bestimmen und zusätzlich Woche –2 und null

***** nur bei Indikation (z. B. Muskelkrämpfe)

- Messung des Blutdrucks zu zwei unterschiedlichen Zeiten
- Beratung
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.
- Arzneimittelwechselwirkungen (auch andere behandelnde Ärzte über Therapie informieren)
- sichere Antikonception bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter (cave: verminderte Wirksamkeit progesteronhaltiger Kontrazeptiva)
- übermäßige Lichtexposition vermeiden, Anwendung von Lichtschutzmaßnahmen

- kürzere Intervalle z. B. bei Patienten mit Risikofaktoren, bei Dosissteigerungen, bei Einnahme von metabolisch oder bezüglich der UAW wechselwirkenden Arzneimitteln
- ggf. Kreatinin-Clearance bei nicht plausiblen Kreatininplasmaspiegeln
- bei ausgewählten Patienten mit intermittierender und kurzfristiger Behandlung kann eine kleinere Anzahl von Kontrollen (z. B. regelmäßige Kontrolle von Blutdruck und Kreatininbestimmung) unter Umständen ausreichend sein
- Bestimmung des Ciclosporinspiegels im Einzelfall sinnvoll, etwa bei V. a. Non-Compliance oder Toxizität durch Arzneimittelinteraktionen

Maßnahme nach der Therapie

- keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Vorgehen bei Verdacht auf Überdosierung:

- Bestimmung des Ciclosporin-Serumspiegels
- Unterbrechung der Medikation mit Ciclosporin
- Bestimmung von Vitalparametern, Leber-, Nierenwerten, Elektrolyten
- ggf. Einleitung weiterer Maßnahmen (unter Zuziehung anderer Fachdisziplinen)

Bestimmung der Ciclosporinspiegel: Bei der Behandlung von Patienten mit

dermatologischen Erkrankungen ist in der Regel die Bestimmung der Ciclosporinblutspiegel nicht erforderlich.

Eine Bestimmung kann erfolgen, um Informationen über die Medikamenteneinnahme (Compliance) zu erhalten (z. B. bei Diskrepanz zwischen [hoher] Dosierung und klinischem Ansprechen oder Diskrepanz zwischen [niedriger] Dosis und Auftreten von UAW) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die den Ciclosporinspiegel beeinflussen können.

Spezielle Aspekte bei Therapiewechsel (siehe Kombinationstherapie)

Beim Wechsel von Ciclosporinpräparaten verschiedener Hersteller sind eventuelle Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu berücksichtigen, und ggf. ist die Dosis anzupassen.

Feste Regeln zur Rotationstherapie mit Ciclosporin liegen nicht vor. Auf eine Langzeittherapie mit MTX sollte keine Therapie mit Ciclosporin folgen.

Im Anschluss an eine Therapie mit Retinoiden ist eine Therapie mit Ciclosporin möglich, ein Intervall von vier Wochen sollte jedoch beachtet werden.

Ein Wechsel auf eine Therapie mit Fumarsäure-haltigen Präparaten ist, bei relativer Kontraindikation einer gleichzeitigen Gabe, mit dem Problem des langsamen Wirkungseintritts dieser Präparate und der Gefahr einer Exazerbation verbunden. Grundsätzlich kann eine (bei Therapiewechsel wegen unzureichender Wirksamkeit auch überlappende) Therapie mit Biologics unter besonderer Beachtung einer möglichen synergistischen Toxizität (z. B. Infekte, Leberwerte) sinnvoll sein.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Vor allem die Notwendigkeit der Beachtung vielfältiger Arzneimittelinteraktionen und eine relativ engmaschige und aufwendige Überwachung unter Therapie schränken die Praktikabilität für den behandelnden Arzt ein. Die geringe therapeutische Breite des Präparates und seine pharmakokinetische Variabilität haben in Fachkreisen zu einer Einstufung als „Critical-Dose“-Pharmakon geführt. Dies spiegelt die Notwendigkeit einer erhöhten Beachtung von Risikofaktoren und unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die behandelnden Ärzte wider.

Für den Patienten ist die einfache orale Einnahme von Ciclosporin gut praktika-

bel. Mögliche Einschränkungen der Praktikabilität ergeben sich aus der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, der möglichen Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der in der Regel auf wenige Monate begrenzten Therapiemöglichkeit. Der behandelnde Arzt sollte die Compliance der Patienten fördern, indem auch diese Aspekte der Therapie vor und während der Behandlung besprochen werden.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit Ciclosporin 300 mg/d belaufen sich auf 14,77 € [23] (Festbetragspreis). Die Medikamentenkosten für eine Induktionstherapie über zwölf Wochen betragen dementsprechend 1 240,68 €, die entsprechenden Jahreskosten 5 389,37 €. Für eine Induktionstherapie über zwölf Wochen gefolgt von einer Reduktionsphase um 50 mg alle vier Wochen bis auf ca. 1 mg/kg KG ergeben sich damit bei einer Behandlungsdauer von insgesamt sechs Monaten Medikamentenkosten von 1 791,54 €.

Besonderheiten

Im Vergleich mit anderen antipsoriatischen Systemtherapeutika sind besonders die Arzneimittelinteraktionen zu bedenken.

Zusammenfassende Beurteilung

Von den beurteilten Studien zur Ciclosporintherapie bei Psoriasis erfüllten 28 Studien die Einschlusskriterien. Hierin enthalten sind 15 Studien, die aus der Recherche zur Europäischen S3-Psoriasis-Leitlinie eingeschlossen wurden.

Nach zwölf bis 16 Wochen haben 50–70 % der Patienten einen PASI 75 (EN 1).

Ciclosporin ist vor allem zur Induktionstherapie geeignet.

Bei der Langzeittherapie, spätestens nach ein bis zwei Jahren, ist auf Grund der potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, vor allem der Nephrotoxizität und der Blutdruckerhöhung, aber auch der Möglichkeit eines erhöhten Malignomrisikos die Indikation zur Fortsetzung der Therapie besonders kritisch zu überprüfen.

Durch die große Anzahl der mit Ciclosporin behandelten Patienten (auch bei anderen Indikationen) ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen gut abschätzbar.

Bei der Anwendung von Ciclosporin sind vielfältige Arzneimittelinteraktionen zu bedenken, die einerseits zu einer veränderten Verfügbarkeit von Ciclosporin oder gleichzeitig gegebener Medikamente führen und andererseits die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erhöhen können.

Eine Kombination mit topischen Präparaten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris ist sinnvoll, zumal es Hinweise gibt, dass die Dosis von Ciclosporin bei gleichzeitiger Lokalthherapie mit Vitamin-D₃-Analoga oder Kortikoiden ohne Wirkungsverlust reduziert werden kann.

Therapieempfehlung

Ciclosporin kann vor allem zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden. ↑

Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung der Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden. ↑

7.3 Etanercept

Volker Streit, Wolfram Sterry
(aufbauend auf Volker Streit, Jörg Prinz)

Einleitung

Die Psoriasis vulgaris ist charakterisiert durch die Infiltration der Haut mit aktivierten T-Zellen und eine erhöhte Proliferation von Keratinozyten. In den psoriatischen Läsionen finden sich in der Folge der Aktivierung erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins TNF- α [278, 279]. Etanercept (Tabelle 33) ist ein TNF- α -Antagonist. Als löslicher Rezeptor bindet und neutralisiert Etanercept freies TNF- α und wird erfolgreich in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und anderen Arthritisformen eingesetzt [280, 281].

Die zugelassene Indikation für Etanercept in der Dermatologie lautet: Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ, bei denen andere systemische

Tabelle 33: Tabellarische Zusammenfassung Etanercept.

Etanercept	
Erstzulassung in Deutschland	2002 (Psoriasis-Arthritis) 2004 (Psoriasis vulgaris) 2008 (Psoriasis vulgaris bei Kindern)
empfohlene Kontrollparameter	Blutbild, Leberwerte
empfohlene Initialdosis	2 × 25, 1 × 50 oder 2 × 50 mg/Wo
empfohlene Erhaltungsdosis	2 × 25 mg/Wo, 1 × 50 mg/Wo
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach sechs bis zwölf Wochen; maximale Wirksamkeit nach 24 Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei 34 % (2 × 25 mg), 38 % (1 × 50 mg) bzw. 49 % (2 × 50 mg) nach zwölf Wochen (EN 1)
wesentliche Gegenanzeigen	Infektionen, Schwangerschaft, Stillzeit
wichtige UAW	lokale Reaktion, Infektionen
wichtige Arzneimittelinteraktionen	Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist), Abatacept (Co-Stimulationshemmer)
sonstiges	–

Therapien einschließlich Ciclosporin, MTX und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden; Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von acht Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen; Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.

Wirkmechanismus

Etanercept ist ein menschliches Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa vier bis fünf Tage.

TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine zentrale Rolle in der Entstehung und Unterhaltung von Entzündungsreaktionen spielt. Es kann von nahezu allen am psoriatischen Entzündungsprozess beteiligten Zellen produziert werden. TNF- α induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen und die Produktion von Chemokinen und Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 und VEGF.

Als löslicher Rezeptor bindet Etanercept freies, aber nicht membrangebundenes

TNF- α und blockiert die durch TNF- α ausgelöste Entzündungskaskade und wirkt somit antiinflammatorisch und immunsuppressiv.

Dosierung und Dosierungsschema

Etanercept wird als Injektionslösung mit 25 mg oder 50 mg Wirkstoff in einer Fertigspritze geliefert. Es ist mit 50 mg Wirkstoff in Injektionslösung auch als Fertigtgen verfügbar. Weiterhin liegt Etanercept als Trockensubstanz in einer Durchstechflasche mit 25 mg Wirkstoff für Erwachsene und Kinder vor, wobei die Kindervariante nach Auflösung zur Mehrfachentnahme geeignet ist.

Die zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen empfohlene Etanercept-Dosis beträgt 25 mg 2 x/Wo oder alternativ 1 × 50 mg/Wo. Bei hoher Aktivität der Psoriasis oder übergewichtigen Patienten kann initial 50 mg 2 x/Wo bis zu zwölf Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von 25 mg 2 x/Wo bzw. 1 × 50 mg/Wo. Die ursprüngliche Beschränkung der kontinuierlichen Behandlung auf 24 Wochen wurde im Juni 2009 durch die Zulassungsbehörden aufgehoben.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllten 16 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden bezüglich der Effektivität einer Mono-

therapie mit Etanercept fünf mit dem Evidenzgrad A₂ [282–286], sechs mit dem Evidenzgrad B [287–292] und drei mit dem Evidenzgrad C [293–295] bewertet. Hierdurch ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Bezüglich Kombinationstherapien wurde je eine Studie mit dem Evidenzgrad B bzw. C bewertet [296, 297].

Monotherapie

Gottlieb et al. (EG A₂) zeigten bei 57 Patienten eines 112 Patienten umfassenden Kollektivs einer Phase-II-Studie bei einer Dosierung von 25 mg 2 x/Wo eine Reduktion des PASI-Wertes um mindestens 75 % bei 30 % in der Verum- und 2 % in der Placebogruppe nach zwölf Wochen. Nach 24 Wochen verbesserte sich dieser PASI-Wert auf 56 % der mit Etanercept behandelten Patienten, verglichen mit 5 % der Placebogruppe [282]. Leonardi et al. (EG A₂) zeigten in einer Studie mit 672 Patienten nach zwölf Wochen eine Verbesserung des PASI von \geq 75 % bei 14 % (25 mg 1 x/Wo), 34 % (25 mg 2 x/Wo) und 49 % (50 mg 2 x/Wo) der Patienten, die mit Etanercept behandelt wurden, gegenüber einer Verbesserung bei nur 4 % in der Placebogruppe. Nach 24 Wochen steigerte sich der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI \geq 75 % auf 25 %, 44 % bzw. 59 %. Die signifikante Verbesserung des PASI ging einher mit einer Verbesserung der Globalbeurteilung durch die Ärzte. Der Dermatology Life Quality Index der mit Etanercept behandelten Patienten verbesserte sich um 50,8 % (25 mg 2 x/Wo) und 61 % (50 mg 2 x/Wo) gegenüber der Placebogruppe [283].

Van de Kerkhof et al. (EG A₂) konnte in einer Studie mit 142 Patienten zeigen, dass in Woche zwölf die mit 1 × 50 mg/Wo Etanercept behandelte Gruppe eine höhere PASI-75-Ansprechrate (38 %) gegenüber der Placebogruppe (2 %) aufwies. 72 % der Patienten, die 1 × 50 mg/Wo Etanercept bis Woche 24 erhielten, hatten zu diesem Zeitpunkt einen PASI 75 [286].

Bei der Wirksamkeit von Etanercept ist besonders zu beachten, dass sich eine weitere Zunahme der Wirksamkeit über die in der Leitlinie als Induktionsphase definierte Zeit von 16 Wochen hinaus zeigt. Die maximale Wirksamkeit scheint nach ca. 18–24 Wochen erreicht zu werden. Berends et al., Gottlieb et al., Van de Kerkhof und Leonardi et al. [282, 283, 286, 287] zeigten bei einer Behandlung mit 2 × 25 mg Etanercept ein

PASI-75-Ansprechen nach zwölf Wochen von 34 % und nach 24 Wochen von 44 %. Bei 2 × 50 mg zeigte sich ein PASI-75-Ansprechen von 49 % nach zwölf Wochen und von 59 % nach 24 Wochen.

Kombinationstherapie

Es liegt nur eine begrenzte Anzahl kontrollierter Studien zu Kombinationstherapien vor. Eine Kombination mit topischen Antipsoriasismedikamenten (topische Kortikosteroide, Vitamin-D₃-Derivate, Tazaroten, Dithranol) erscheint möglich und sinnvoll.

Zur Kombinationstherapie mit z. B. Fumarsäureestern und Ciclosporin liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor.

In der Therapie der Psoriasis-Arthritis und der rheumatoiden Arthritis ist die Kombination von Etanercept mit MTX etabliert. Zachariae et al. zeigten in einer Gruppe von 59 Patienten mit Psoriasis, dass die kontinuierliche kombinierte Gabe von Etanercept plus MTX über 24 Wochen der Therapie mit Etanercept und Reduktion der MTX-Therapie (in den ersten vier Wochen) überlegen war [297] (EG B).

Hinsichtlich des möglichen Nutzen von Retinoiden konnte Gisoni et al. in einer Gruppe von 60 Patienten zeigen, dass 15 % der Patienten unter Therapie mit Etanercept (1 × 25 mg/Wo) plus Acitretin (0,4 mg/kg KG) ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 hatten. Patienten mit Etanercept in einer Standarddosierung (2 × 25 mg/Wo) zeigten ein PASI-75-Ansprechen von 20 %, bzw. bei Therapie mit Acitretin allein von nur 8 %. Die Reduktion der wöchentlichen Etanercept-Dosis könnte möglicherweise zu einer Kostenreduktion führen [290] (EG B).

Die Kombination von Etanercept (2 × 50 mg/Wo) mit UV-B 311 nm-Bestrahlung über zwölf Wochen führt zu einer rascheren Abheilung der Psoriasis, wie Kircik et al. in einer Studie an 86 Patienten zeigen konnte. 85 % der Patienten hatten einen PASI 75, 58 % hatten einen PASI 90 [296] (EG C).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Für Etanercept liegt die Erfahrung aus der Behandlung von über zwei Millionen Patientenjahren an über 600 000 Patienten mit anderen Indikationen (rheumatoider Arthritis etc.) vor. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Diese traten in den placebokontrollierten Studien mit Psoriasis-Patienten bei 14 % der Etanerceptpatienten (11–17 %) gegenüber 7 % der mit Placebo behandelten Patienten auf [283]. Das Risiko schwerer Infektionen einschließlich einer Sepsis, in seltenen Fällen auch mit tödlichem Ausgang, ist unter Anti-TNF- α -Therapie erhöht. Patienten mit apparenten klinisch relevanten Infektionen sollten daher nicht mit TNF- α -Blockern behandelt werden.

In den placebokontrollierten Studien zu Psoriasis-Arthritis und Psoriasis vulgaris ergaben sich keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen Etanercept und placebobehandelten Patienten. Eine Analyse von 1 960 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Etanercept über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren erhielten, zeigte die gleiche Häufigkeit von Infektionen, die eine Hospitalisierung oder eine intravenöse Antibiotikagabe erforderlich machten, wie in der Placebogruppe während der doppelblinden Phase der Studie oder bei den mit MTX behandelten Patienten [298]. Infektionen waren bei den Patienten, die über längere Zeit mit Etanercept behandelt wurden, gleich häufig wie bei einem Placebokollektiv [299]. Bei einer retrospektiven Betrachtung von 117 000 Patienten konnten 13 Fälle von Tuberkulose unter Etanercept beobachtet werden [300].

Die Inzidenzen von Malignomen unter dem Einsatz von Etanercept gegenüber einer Vergleichspopulation waren den zu erwartenden Raten und Inzidenzen für die untersuchte Population ähnlich. So traten bei 4 114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Etanercept über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren untersucht wurden, 129 neue maligne Erkrankungen auf. Bei 2 711 Patienten mit Psoriasis vulgaris, die im Rahmen von Studien mit Etanercept über einen Zeitraum von bis zu zweieinhalb Jahren behandelt wurden, traten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs auf, es werden regelmäßige Hautuntersuchungen für Patienten mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko, z. B. nach PUVA-Therapie empfohlen [301]. 2054 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter langjähriger Etanercepttherapie (7 777 Patientenjahre) zeigten hinsichtlich schwerer Infektionen und Malignomentwicklung keine Abweichungen von Vergleichskollektiven [302].

Die Anzahl der Lymphome unter Anti-TNF- α -behandelten Patienten war ge-

ringgradig höher als in der Kontrollgruppe. Es ist nicht bekannt, ob Etanercept die Inzidenz von Lymphomen erhöhen kann.

Unerwünschte hämatologische Arzneimittelwirkungen, demyelinisierende Erkrankungen sowie Autoimmunprozesse sind Klasseneffekte der TNF-Blocker und traten bei Etanercept wie auch bei anderen TNF- α -Blockern auf.

Aufgrund der Pharmakokinetik von Etanercept ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten unter Etanercepttherapie mit akutem Nieren- oder Leberversagen wurden keine erhöhten Etanerceptkonzentrationen festgestellt. Etanercept sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alkohol-Hepatitis angewendet werden.

Tabelle 34 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Bei Auftritt von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Infektionen sollte Etanercept abgesetzt werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Herzinsuffizienz NYHA-Grad III–IV
- vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
- Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen

- schwere Lebererkrankungen
- demyelinisierende Erkrankungen
- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen

Arzneimittelinteraktionen

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden, Salicylaten, nichtsteroidalen Antirheumatika, Analgetika und MTX keine Wechselwirkungen beobachtet.

Bei Patienten, die mit Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist) und Etanercept behandelt wurden, wurde eine erhöhte Anzahl von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenien beobachtet. Die Kombination von Etanercept und

Tabelle 34: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen (obere Atemwege, Bronchitis, Hautinfektionen)
häufig	Pruritus
gelegentlich	Thrombozytopenie, Urtikaria, Angioödem, schwere Infektionen (Pneumonie, Phlegmone, Sepsis)
selten	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Vaskulitis, subakuter Lupus erythematodes (LE), diskoider LE, Tuberkulose, demyelinisierende Prozesse
sehr selten	aplastisches Syndrom

Tabelle 35: Etanercept Therapiemonitoring.

Zeitraum in Monaten → Diagnostik ↓	vor	1	3	6	8
Differenzialblutbild	X	X	X	X	X
ALAT, ASAT, γGT	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest (Urin)	X				
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn.					

Anakinra wird nicht empfohlen. Gleiches gilt für die Behandlung mit Abatacept (Co-Stimulationshemmer). Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfasalazin kam es bei den so behandelten Patienten zu einem statistisch signifikanten Abfall der Leukozyten.

Anwendungshinweise

Laborkontrollen siehe Tabelle 35.

Maßnahmen vor der Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

- Ausschluss einer akuten Infektion
- sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend aktueller Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts [235], s. Anlage 3
- Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV-Infektion bzw. eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.

Spezifische Maßnahmen

- sichere Antikonception bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und daher eine frühzeitige Vorstellung beim Arzt anzuraten ist.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden
- Therapiepause bei Eintreten einer Schwangerschaft

Maßnahmen nach der Behandlung

keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet [301]. Ein Antidot für Etanercept ist nicht bekannt.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Behandlung mit Etanercept erfordert nur einen geringen Aufwand. Die Injektion kann vom Patienten selbst oder einem Angehörigen zu Hause durchgeführt werden. Das Medikament soll kühl (2–8° C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u. ä. einschränkt.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei zwölfwöchiger Induktionstherapie mit

2 × 50 mg/Wo, gefolgt von 1 × 50 mg/Wo oder 2 × 25 mg/Wo für weitere 40 Wochen belaufen sich auf 75,96 € [23], bei durchgehender Dosierung mit 1 × 50 mg/Wo für zwölf Monate betragen die Tageskosten 62,76 €. Die entsprechenden Jahrestherapiekosten liegen bei 27 724,76 € bzw. 22 907,83 €. Die Medikamentenkosten für eine Induktionstherapie über zwölf Wochen betragen bei einer Dosierung von 2 × 25 mg/Wo 5 271,94 €, bei Dosierung von 2 × 50 mg/Wo entsprechend 10 543,88 €.

Besonderheiten

Bei der Therapie mit Etanercept treten Antikörper gegen die Substanz bei bis zu 6 % der Patienten auf. Diese Antikörper waren nicht neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu geben. Antinukleäre Antikörper treten bei bis zu 11 % der mit Etanercept behandelten Patienten auf, verglichen mit 5 % in der Placebogruppe [301].

Zusammenfassende Beurteilung

Von 20 im Hinblick auf die Wirksamkeit einer Etanercept-Monotherapie bei Psoriasis beurteilten Studien erfüllten 16 Studien die Einschlusskriterien. Hierin enthalten sind acht Studien, die aus der Recherche zur Europäischen S3-Psoriasis-Leitlinie eingeschlossen wurden.

Bei einer Therapie mit Etanercept zeigen bei einer Dosierung von 2 × 25 mg, alternativ 1 × 50 mg subkutan/Wo ca. 35 % bzw. 38 % der Patienten eine PASI-Reduktion um 75 % nach zwölf Wochen. Bei einer Therapie mit 2 × 50 mg subkutan/Wo über zwölf Wochen zeigen ca. 50 % der Patienten eine PASI-Reduktion um 75 % (EN 1). Die maximale Wirksamkeit von Etanercept wird erst nach der Induktionsphase erreicht. Etanercept ist zur Langzeittherapie geeignet. Aufgrund der Daten aus den vorliegenden Studien ist eine Zunahme der Wirksamkeit in der Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris bei einigen Patienten zu erwarten.

Liegt gleichzeitig eine Psoriasis-Arthritis vor, ist die Gabe von TNF- α -Antagonisten besonders sinnvoll. Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Etanercept werden nicht durch Antikörperbildung beeinflusst. Bei Etanercept gibt es eine Reihe von Sicherheitsaspekten zu bedenken. Dazu gehört vor allem die Gefahr schwerer Infekte. Dies erfordert eine sorgfältige Indikationsstellung, Aufklärung und Überwachung der Patienten. Durch die große Zahl der mit Etanercept behandelten Patienten (auch bei anderen Indikationen) ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen gut abschätzbar. Die Therapie ist für Arzt und Patient gut praktikabel. Eine Kombination von Etanercept mit MTX bzw. Acitretin kann synergistisch wirken.

Therapieempfehlung

Etanercept wird in der Dosierung von 2 x 50 mg zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. ↑↑

In der Dosierung von 1 x 50 mg oder 2 x 25 mg kann eine Anwendung zur Induktionstherapie empfohlen werden. ↑

Kommentar: Im Rahmen der Konsensuskonferenz konnte kein starker Konsens (> 75 %) bezüglich der Therapieempfehlung für Etanercept erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 62 % der Experten. Alternativ wurde für die Formulierung „kann empfohlen werden“ (2 x 50 mg) sowie „kann erwogen werden“ (1 x 50 oder 2 x 25) gestimmt. Grund der Diskussion war die initial im Vergleich zu den anderen Biologics niedrigere Wirksamkeit von Etanercept mit einem Erreichen der maximalen Wirksamkeit erst nach der Induktionsphase.

Tabelle 36: Tabellarische Zusammenfassung Fumarsäureester.

Fumarsäureester	
Erstzulassung in Deutschland	1995 (Psoriasis vulgaris, mittelschwer bis schwer)
empfohlene Kontrollparameter	Serum-Kreatinin, Transaminasen/ γ GT, Differenzialblutbild, Urinstatus
empfohlene Initialdosis	nach empfohlenem Dosierungsschema
empfohlene Erhaltungsdosis	Individuelle Dosisanpassung
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ca. sechs Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei 50–70 % der Patienten am Ende der Induktionsphase nach 16 Wochen (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	– chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und/oder der Nieren sowie chronische Erkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Leukozytenzahlen oder -funktionen einhergehen – Patienten mit malignen Erkrankungen – schwangere oder stillende Patientinnen
wichtige UAW	gastrointestinale Beschwerden, Flush, Lymphopenie, Eosinophilie
wichtige Arzneimittelinteraktionen	keine bekannt
sonstiges	–

7.4 Fumarsäureester

Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels

Einleitung

Seit 1995 ist die systemische Therapie der schweren Psoriasis vulgaris mit Fumarsäureestern (Tabelle 36) in Deutschland zugelassen. 2008 erfolgte eine Indikationserweiterung auch für die mittelschwere Psoriasis vulgaris. Die Präparate Fumaderm® und Fumaderm® initial stehen als standardisierte Fertigarzneimittel zur Verfügung. Beide Präparate enthalten ein Gemisch aus Dimethylfumarat (DMF) und jeweils drei Salzen von Ethylhydrogenfumarat. DMF wird als der eigentliche Wirkstoff angesehen. Fumaderm® ist das einzige zugelassene Präparat. Fumaderm® und Fumaderm® initial unterscheiden sich nur durch die enthaltene Menge an DMF. Bereits seit 1959 ist eine Wirkung der Fumarsäureester auf die Psoriasis vulgaris bekannt, wobei meist Individualrezepturen Verwendung fanden. Die klinische Wirkung bei der Psoriasis ist

zumeist durch offene Studien dokumentiert. Es wurde nur eine kleine Zahl von Studien unter Kriterien der evidenzbasierten Medizin durchgeführt.

Die systemische Therapie der schweren Psoriasis vulgaris mit Fumaderm® erfolgt nach einem etablierten Dosierungsschema. Eine deutliche Verbesserung des Hautbefundes wird im Verlauf von etwa drei Monaten Therapiedauer erreicht.

Wirkmechanismus

Der Hauptbestandteil von Fumaderm®, das Dimethylfumarat, wird im Körper sehr schnell zu seinem Metaboliten Methylhydrogenfumarat (MHF) hydrolysiert. MHF wird weiter zu freier Fumarsäure und schließlich zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut.

In Bezug auf den molekularen Wirkmechanismus wird heute ein Konzept vertreten, dass sich auf die Ergebnisse zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen stützt. DMF interagiert mit dem intrazellulären Thiol-System, welches in jeder Zelle zur Stabilisierung des Redox-Gleich-

Tabelle 37: Dosierungsschema für die Fumaderm-Therapie.

	Fumaderm® initial	Fumaderm®
Woche 1	1-0-0	
Woche 2	1-0-1	
Woche 3	1-1-1	
Woche 4		1-0-0
Woche 5		1-0-1
Woche 6		1-1-1
Woche 7		2-1-1
Woche 8		2-1-2
Woche 9		2-2-2

gewichtet vorhanden ist. Dabei kommt es durch DMF langfristig zu einer Erhöhung des reduzierten Glutathions. Diese Erhöhung des Glutathion-Spiegels führt zu einer Hemmung Redox-sensitiver Kinasen, die in der Folge die Phosphorylierung und Ubiquitinierung des Inhibitors des nukleären Faktors kappa B (I B) hemmen. Letztlich wird die Translokation des nukleären Faktors kappa B (NF B) vom Zytosol in den Zellkern reguliert. NF B ist wesentlich an der Transkription von Genen beteiligt, die für entzündungsfördernde Mediatoren wie TNF- α und IL-8 sowie für Adhäsionsmoleküle wie E-Selektin und ICAM1/VCAM-1 kodieren. Es wird somit ein starker antientzündlicher Effekt erreicht [303]. Die Beeinflussung des intrazellulären Redoxpotenzials über das Glutathionsystem erklärt die Vielzahl der immunologischen Effekte, welche in der Vergangenheit für die verschiedenen Zelltypen beschrieben wurden. Bereits in früheren Arbeiten konnte eine Verminderung der Expression der genannten Adhäsionsmoleküle an humanen Endothelzellen durch Zugabe von DMF gezeigt werden [304]. Auch die deutliche Hemmung der Produktion pro-entzündlicher Zytokine durch DMF wurde beschrieben [305]. Interessanterweise hemmen DMF und MHF die Reifung von dendritischen Zellen, denen bei der Entstehung und Unterhaltung der Immunreaktion bei der Psoriasis vulgaris eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben wird [306]. Ältere Arbeiten haben für MHF in vitro an aktivierten T-Zellen die Verschiebung der Sekretion von Th1-artigen Zytokinen zu Th2-artigen beschrieben [307–309]. Eine

wichtige Eigenschaft von DMF ist die Induktion von Apoptose bei höheren Konzentrationen in vitro, die für alle untersuchten Zellarten nachgewiesen werden konnte. Dabei scheinen aktivierte Zellen besonders empfindlich zu sein [310].

Dosierung und Dosierungsschema (Tabelle 37)

Eine langsame Dosissteigerung nach dem etablierten Dosierungsschema gilt als Standard für die Behandlung. Die langsame Steigerung der Dosis soll die Verträglichkeit vor allem von Seiten des Magen-Darm-Traktes verbessern.

Eine individuelle Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist erforderlich. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1,2 g/d = sechs Tabletten Fumaderm®, welche jedoch zur effektiven Therapie nicht in jedem Fall erforderlich ist. Die meisten der mit Fumarsäureestern behandelten Patienten benötigen zwischen zwei und vier Tabletten Fumaderm®. Gesteigert wird die Dosis bis zum ausreichenden klinischen Ansprechen. Anschließend wird durch langsame Verminderung der Dosis die individuelle Erhaltungsdosis festgestellt.

Die Therapie mit Fumarsäureestern kann spontan beendet werden, ein Rebound-Phänomen oder pustulöse Exazerbationen nach Absetzen treten nicht auf.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen neun Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wur-

den bezüglich einer Monotherapie mit Fumarsäureestern zwei Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [311, 312], zwei Studien mit dem Evidenzgrad B [313, 314] und fünf Studien mit dem Evidenzgrad C [305, 315–318] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2.

Nach den vorliegenden Studien kommt es unter einer Fumaderm®-Therapie über 16 Wochen zu einer Reduktion des PASI zwischen 50 und 80 %. In der Studie von Altmeyer et al. (EG A₂), in der Fumaderm® an einem größeren Kollektiv (n = 50) untersucht wurde, konnte eine Reduktion des PASI nach 16 Wochen um 50,2 % bei Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris gezeigt werden [311]. Gollnick et al. (EG A₂) beobachteten in einer Vergleichsstudie zwischen einer Fumaderm®-Monotherapie und Fumaderm® mit topischer Anwendung Calcipotriol-haltiger Salbe im Placeboarm eine Verminderung des PASI von 51,9 % nach 13 Wochen [312].

In einer Langzeitbehandlungsstudie von Altmeyer et al. (EG C) konnte nach Beendigung der Induktionstherapie nach 16 Wochen eine Reduktion des PASI um 79,1 % nachgewiesen werden [315]. Bei einem sehr kleinen Kollektiv von 13 Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigten Bayard et al. (EG C) nach zwölf Wochen Behandlung eine wesentliche Besserung oder Erscheinungsfreiheit bei 45 % der Patienten [316]. In einer Studie von Nugteren-Huying et al. (EG B) erreichten 75 % der Patienten eine Reduktion des Anteils der betroffenen Haut von mehr als 70 % [314]. Bei einer Vergleichsstudie von Kolbach et al. (EG B) zwischen Fumaderm® und Dimethylfumarat-Monotherapie ergab sich für 53 % der Patienten eine Besserung der Hautsymptome von mehr als 75 % [313]. Diese Daten konnten durch eine weitere Studie von Litjens et al. (EG C) an 20 Patienten, die über 20 Monate mit Fumaderm® behandelt wurden, bestätigt werden. Nach zwölf Wochen Therapie zeigte sich eine Reduktion des PASI von 53,3 % [305]. In einer italienischen Anwendungsstudie von Carboni et al. (EG C) führte die Therapie mit Fumaderm® bei 40 Patienten nach zwölf Wochen bei 71 % zu einer wesentlichen Besserung der Hautsymptome oder zur Erscheinungsfreiheit [317].

In einer offenen Studie von Mrowietz et al. (EG C) über 16 Wochen war die Reduktion des PASI mit durchschnittlich

Tabelle 38: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	gastrointestinale Beschwerden, Flush
häufig	Lymphopenie
gelegentlich	Eosinophilie, Proteinurie
selten	ALAT-Erhöhung, Bilirubin-Anstieg
sehr selten	–

ca. 80 % bei Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris noch ausgeprägter [318]. Hieraus ergibt sich bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Fumarsäureestern eine gute Wirksamkeit nach etwa sechs bis acht Wochen, die im weiteren Verlauf der Therapie weiter zunimmt. Die individuelle und einfach durchführbare Dosisanpassung stellt sicher, dass mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt wird. Nach Absetzen kommt es je nach individueller Krankheitsaktivität zu einem Wiederauftreten der Psoriasis vulgaris im Verlauf von Wochen bis Monaten. Eine Gewöhnung (Tachyphylaxie) wurde nicht beschrieben.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Gastrointestinale Beschwerden (bei bis zu 60 % der Patienten besonders in den ersten Wochen nach Therapiebeginn) und Flush-Symptome sind die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter einer Therapie mit Fumarsäureestern. Durch die Einnahme der Tabletten mit Milch kann die Magen-Darm-Verträglichkeit verbessert werden. Bei Auftreten von Flush-Symptomen kann die Gabe von Acetylsalicylsäure helfen.

In Bezug auf den Magen-Darm-Trakt werden zumeist Durchfälle, erhöhte Stuhlfrequenz, Übelkeit und abdominale Krämpfe beobachtet. Die Flush-Symptome sind sehr vielgestaltig und reichen von kurzen Hitzegefühlen bis zu Gesichtsrötungen über mehrere Stunden. Unter einer Fumarsäureester Therapie werden häufig Leukozytopenie, Lymphozytopenie sowie eine Eosinophilie beobachtet. Bei einem Absinken der Lymphozyten unter 700/µl muss zunächst die Dosis halbiert werden. Kommt es dann bei Kontrolle nach 2-4 Wochen nicht zu einem Wiederanstieg der Lymphozyten sollte Dosis erneut halbiert werden. Kommt es unter 1 Tablette

Fumaderm[®]/d nicht zu einem Anstieg oder fallen die Lymphozyten auf einen Wert unter 500/µl, muss die Behandlung beendet werden. Ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten ist immer vorübergehend und wird meist zwischen den Wochen vier und zehn beobachtet.

Sehr selten kann es zu einem isolierten Anstieg der ALAT besonders zu Therapiebeginn kommen. Auch eine Erhöhung des Bilirubins wurde beobachtet.

Auswirkungen auf die Nierenfunktion (Proteinurie) werden gelegentlich beobachtet und bilden sich nach heutigen Erkenntnissen nach Dosierungsreduzierung bzw. Absetzen zurück.

Bislang sind opportunistische Infektionen bzw. eine erhöhte Infektionsneigung nicht beobachtet worden.

Tabelle 38 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

In offenen Studien liegen Ergebnisse von Patienten mit Psoriasis vulgaris vor, die über ein Jahr lang mit Fumaderm[®] behandelt wurden [315, 319]. Neben einer sehr guten Wirksamkeit konnten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet werden, die bei länger dauernder Therapie auftraten und zum Abbruch der Therapie führten. In einer kasuistischen Studie wurden Psoriasispatienten beschrieben, die teilweise bis zu 14 Jahre kontinuierlich mit Fumaderm[®] behandelt wurden. Hierbei konnten weder die Entwicklung von Malignomen noch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen beobachtet werden [320].

Eine Dosisanpassung bei alten Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich, da Fumarate nicht primär über die Leber metabolisiert werden. Bei Nierenfunktionsstörungen sollten Fumarsäureester nicht angewendet werden.

In einer retrospektiven Studie bei Patienten, die Fumaderm[®] mindestens zwei Jahre ohne Unterbrechung oder mindestens drei Jahre mit maximal sechs Mo-

naten Unterbrechung eingenommen hatten und die Behandlung vertragen haben mussten, zeigte sich eine Wirksamkeit von „deutlich gebessert oder erscheinungsfrei“ beurteilt mittels PGA bei 80 % der Patienten nach mehr als zwei Jahren Therapie. Diese Daten weisen auf die Eignung von Fumaderm[®] zur Langzeittherapie hin [321].

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Über die Therapie mit Fumarsäureestern in der Schwangerschaft oder Stillzeit liegen keine Berichte vor. Toxikologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Fumarsäureester weder ein teratogenes noch ein mutagenes Potenzial besitzen.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Bei Persistenz muss die Therapie beendet werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Nieren- und schwere gastrointestinale Erkrankungen

Wichtige relative Gegenanzeigen

Komedikation mit MTX, Retinoiden, Psoralenen, Ciclosporin, Immunsuppressiva, Zytostatika und mit Medikamenten mit bekanntem schädlichem Einfluss auf die Niere.

Arzneimittelinteraktionen

Fumarsäureester können die Nierenfunktion beeinträchtigen. Prinzipiell ist daher eine verstärkte Toxizität bei gleichzeitiger Einnahme von nephrotoxischen Substanzen möglich. Nach Fachinformation wird vor einer Interaktion mit nephrotoxischen Arzneimitteln gewarnt.

Anwendungshinweise

Laborkontrollen siehe Tabelle 39.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Laborkontrollen siehe Tabelle 39

Maßnahmen während der Behandlung

- Laborkontrollen siehe Tabelle 39

Maßnahmen nach der Behandlung

keine

Tabelle 39: Fumarsäureester Therapiemonitoring.

Zeitraum in Wochen → Diagnostik ↓	vor	bis 4. Monat alle 4 Wochen	ab 4. Monat alle 8 Wochen
Blutbild*	X	X	X
Leberwerte**	X	X	X
Serumkreatinin	X	X	X
Urinstatus	X	X	X

*Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differenzialblutbild

**Transaminasen, γ GT

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Therapie mit Fumaderm[®] ist einfach durchzuführen, die Tabletten werden bis zu 3 x/d eingenommen. Ärztliche Kontrollen beschränken sich auf Routineuntersuchungen. Die Anwendung wird durch gastrointestinale Unverträglichkeiten eingeschränkt. Das besondere Dosierungsschema und die spezifischen UAW (u. a. gastrointestinal und Flush) erfordern eine ausgiebige Aufklärung des Patienten.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag belaufen sich in der Induktionstherapie (drei Wochen Fumaderm[®] initial gefolgt von neun Wochen Fumaderm[®] Tbl. 3 × 1 auf 7,51 € [23]. Bei Steigerung auf Fumaderm[®] Tbl. 6 × 1 liegen sie bei 7,81 €. Die Medikamentenkosten für die Induktionstherapie über zwölf Wochen betragen 630,72 €, die Jahrestherapiekosten 3 200,86 €.

Besonderheiten

Keine.

Kombinationstherapie

Die Kombination mit systemischen Medikamenten zur Therapie der Psoriasis wird zurzeit nicht empfohlen. Kasuistisch wurde jedoch über erfolgreiche Kombinationstherapien mit MTX und Ciclosporin berichtet [271].

Fumarsäureester können mit allen topischen Medikamenten zur Therapie der Psoriasis vulgaris kombiniert werden. Die Kombination mit Calcipotriol-haltiger Salbe wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikant bessere Wirkung der Kombinationstherapie im Vergleich zur Fumaderm[®]-Behandlung zusammen mit der Vehikel-Kontrolle [312].

Eine Kombination mit UV-Licht (UV-B, PUVA) kann in den ersten drei Wochen während der Einnahme von Fumaderm[®] initial durchgeführt werden.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 13 bewerteten Studien erfüllen neun die Einschlusskriterien der Leitlinie. Nach 16 Wochen erreichen 50–70 % der Patienten einen PASI 75 (EN 2).

Fumarsäureester sind zur Langzeittherapie geeignet.

Die klinische Erfahrung mit Fumarsäureestern ist um vieles größer als die Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Fumarsäureestertherapie in klinischen Studien.

Die klinische Anwendung wird durch unerwünschte gastrointestinale Wirkungen und Flush-Symptomatik eingeschränkt.

Die Praktikabilität ist für Arzt und Patient gut.

Ein Vorteil der Therapie mit Fumarsäureestern liegt in den geringen Arzneimittelinteraktionen.

Therapieempfehlung

Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen empfohlen werden. ↑

7.5 Infliximab

*Wolfram Sterry, Volker Streit
(aufbauend auf Jörg Prinz, Volker Streit)*

Einleitung

Infliximab (Tabelle 40) ist ein chimärer (Maus/Mensch) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Es ist ein IgG1-Im-

munglobulin mit humanen Sequenzen in den konstanten Regionen und murinen Sequenzen in den komplementaritätsbestimmenden Regionen der leichten und schweren Ketten. Infliximab fällt in die pharmakotherapeutische Gruppe der selektiven Immunsuppressiva.

In der Dermatologie ist Infliximab zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die auf eine andere systemische Therapie (einschl. Ciclosporin, MTX oder PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen eine solche kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Zudem ist Infliximab für Patienten mit einer aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis zugelassen, welche nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende, antirheumatische Präparate angesprochen haben.

Wirkmechanismus

Infliximab bindet spezifisch sowohl an lösliches als auch transmembranöses und rezeptorgebundenes TNF- α . Einerseits wird lösliches TNF- α abgebunden und seine pro-inflammatorische Aktivität neutralisiert. Andererseits führt die Bindung an membranständiges TNF- α zu einer Elimination der betroffenen Zellen, möglicherweise infolge Komplementaktivierung und/oder antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität, aber auch durch Apoptose-Induktion.

Infliximab hat eine Serumhalbwertszeit von ca. acht bis neunzehn Tagen. Die Eliminationszeit beträgt bis zu sechs Monate.

Dosierung und Dosierungsschema

Die Dosis bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris ist abhängig vom Körpergewicht. Sie beträgt als Einzeldosis 5 mg/kg KG zu den Zeitpunkten Woche null, Woche zwei und sechs und danach regelmäßig alle acht Wochen.

Durch verlängerte Intervalle zwischen den Infusionen steigt die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Infliximabantikörpern.

Infliximab wird intravenös infundiert. Die intravenöse Infusion wird über eine Dauer von zwei Stunden verabreicht. Treten keine Infusionsreaktionen auf, kann diese auch verkürzt über eine Stunde gegeben werden. Während der Infusion und eine Stunde danach ist eine Überwachung des Patienten mit der Möglichkeit

Tabelle 40: Tabellarische Zusammenfassung Infliximab.

Infliximab	
Erstzulassung in Deutschland	2004 (Psoriasis-Arthritis) 2005 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	vor Therapie Tuberkuloseausschluss, im Verlauf: Leukozyten- und Thrombozytenzahlen, Leberwertkontrolle, klinische Infektzeichen
empfohlene Initialdosis	5 mg/kg KG
empfohlene Erhaltungsdosis	5 mg/kg KG (Initial: Infusionen an Tag null, Woche zwei und Woche sechs; Erhaltungstherapie: alle acht Wochen)
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ein bis zwei Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei ≥ 80 % der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris (EN 1)
wesentliche Gegenanzeigen	akute oder chronische Infektionen, Tuberkulose, Herzinsuffizienz NYHA III–IV
wichtige UAW	Infusionsreaktionen, schwere Infektionen, Autoimmunphänomene
wichtige Arzneimittelinteraktionen	Anakinra
sonstiges	–

zur notfallmäßigen Intervention bei Infusionsreaktionen notwendig.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllten neun Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurden zur Monotherapie mit Infliximab vier Studien mit dem Evidenzgrad A₂ [322–325], eine Studie mit dem Evidenzgrad B [326] und drei mit dem Evidenzgrad C [327–329] bewertet. Hierdurch ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Eine Kombinationsstudie wurde mit dem Evidenzgrad C bewertet [269].

Monotherapie

Die Studien von Chaudhari et al. (EG B) und Gottlieb et al. (EG A₂) untersuchten die Wirksamkeit von Infliximab in Abhängigkeit von der Dosierung (3 mg, 5 mg oder 10 mg/kg KG), wobei die Therapieintervalle dem oben genannten Applikationsschema entsprachen [323, 326]. Sie zeigten, dass Infliximab bei der Mehrzahl der Patienten eine weitgehende oder vollständige Abheilung der Psoriasis vulgaris induziert. So hatten bei

einer Dosierung von 3 mg bzw. 5 mg/kg KG 72 % bzw. 88 % der Patienten einen PASI 75 und 45,5 % bzw. 57,6 % der Patienten einen PASI 90. Nach Absetzen der Therapie dauerte es durchschnittlich ca. 14–16 Wochen, bis 50 % des Ausgangsbefundes wieder erreicht wurden [323]. Eine weitere Wirkungssteigerung bei der Gabe von 10 mg/kg KG 1 x/Wo gegenüber der Dosis von 5 mg/kg KG waren in der Studie von Chaudhari et al. (EG B) nicht nachweisbar [326]. Weitere Studien von Reich et al. [325] sowie Menter et al. [330] bestätigen die gute Wirksamkeit von Infliximab. Reich et al. (EG A₂, n = 378 U88) zeigten ein PASI-75-Ansprechen bei 80 % der Patienten, Menter et al. bei 75,5 % der Patienten nach zehn Wochen in der Dosierung 5mg/kg KG. In der Studie von Antoni et al. (EG A₂) zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis mit einer Dosis von 5 mg/kg KG in Woche null, zwei, sechs, 14 und 22 wurde die Besserung der gleichzeitig bestehenden Psoriasis vulgaris dokumentiert [322]. Hierbei wurden Patienten mit

leichter bis mittelschwerer Psoriasis mit einem Körperoberflächenbefall ≥ 3 % in die Auswertung einbezogen (Ausgangs-PASI 11,4 \pm 12,7). Im Rahmen dieser Studie hatten 64 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis eine PASI-Verbesserung ≥ 75 und 41 % eine PASI-Besserung ≥ 90 nach 14 Wochen [322]. Diese Befundbesserung fällt deutlich niedriger aus als bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris (PASI ≥ 75 %: 88 % der Patienten; PASI ≥ 90 : 57,6 % der Patienten nach zehn Wochen, Gottlieb et al. [323]). Ob dieser Unterschied spezifisch für das Patientenkollektiv mit Psoriasis-Arthritis oder eine Folge des niedrigen Ausgangs-PASI ist, kann derzeit nicht sicher beurteilt werden.

Die Studie von Reich et al. generierte zusätzlich Daten zur Langzeittherapie. Nach zehn Wochen bzw. 24 Wochen zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen sowohl in der Per-Protocol-Analyse als auch in der ITT-Analyse mit PASI-75-Werten von 80 % nach zehn Wochen und 82 % nach 24 Wochen. Nach 50 Wochen zeigte sich in der ITT-Gruppe ein PASI-75-Ansprechen bei 61 % und in der Per-Protocol-Analyse von 71 % [324].

Kombinationstherapie

Eine Studie von Vena et al. (EG C, n = 10) untersucht die Kombinationstherapie von Infliximab mit Ciclosporin, im Sinne einer sequenziellen Therapie. Bei Patienten, die auf konventionelle Therapie inklusive Ciclosporin nicht ausreichend angesprochen haben, wurden zwei Infusionen Infliximab im Abstand von zwei Wochen infundiert. Im Anschluss wurde ab Woche zwei eine Therapie mit Ciclosporin 3 mg/kg KG durchgeführt. Bereits nach zwei Wochen zeigte sich eine durchschnittliche PASI-Reduktion von ca. 56 %. Nach sechs Wochen Therapie (zwei Infusionen Infliximab, vier Wochen Ciclosporin) zeigt sich eine durchschnittliche PASI-Reduktion um 82 %. Im Verlauf zeigt sich eine PASI-Reduktion von 75 % nach zwölf Wochen und 63 % nach 24 Wochen. Die beobachteten Werte für das PASI-75-Ansprechen in der sequenziellen Therapie Infliximab/Ciclosporin nach zwölf Wochen lagen bei 60 % und somit niedriger als in der Studien mit einer kontinuierlichen Infliximabtherapie [269].

Tabelle 41: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	–
häufig	Infektionen, auch schwer oder opportunistisch, Infusionsreaktionen, Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose, Sebostase, erhöhte Lebertransaminasen
gelegentlich	Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Lymphozytose, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombopenie, Lupus-ähnliches Syndrom, allergische Reaktionen des Respirationstraktes, anaphylaktische Reaktionen, antinukleäre Antikörper, Synkopen, Bradykardie, Herzklopfen, Zyanose und Arrhythmie
selten	demyelinisierende Erkrankungen, anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit; Neuauftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis, einschließlich pustulöse Formen einer Psoriasis (primär palmar/plantar)
sehr selten	Leberzellschäden, hämolytische Anämie, Thrombopenie, Agranulozytose

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Es liegen umfangreiche Daten über die Sicherheit einer Behandlung mit Infliximab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und bei Arthritis vor. Prinzipiell können diese Sicherheitsdaten auf die Psoriasis vulgaris übertragen werden, auch wenn möglicherweise durch die spezielle Vorbehandlung der Psoriasispatienten (UV-B, PUVA) besondere, jetzt noch nicht offensichtliche, unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Risiken Beachtung finden müssen.

Infusionsreaktionen

Akute Infusionsreaktionen sind häufig. Diese sind meist milde mit Frösteln, Kopfschmerzen, Flushing, Übelkeit, Dyspnoe oder Infiltration an der Infusionsstelle. Die Wahrscheinlichkeit einer Infusionsreaktion ist höher bei Patienten mit Infliximab-spezifischen Antikörpern. Aber auch anaphylaktoide Reaktionen unabhängig vom Vorliegen Infliximab-spezifischer Antikörper sind möglich. Sie erfordern eine notfallmäßige Überwachung des Patienten während und eine Stunde nach der Infusion. Eine Serumkrankheit kann drei bis zwölf Tage nach einer Infusion auftreten. Eine erneute Behandlung nach längeren Behandlungspausen kann Arthralgien, Myalgien, Quincke-Ödem und andere Akutreaktionen bedingen.

Eine mäßige Infusionsreaktion kann durch vorangehende Verabreichung von

Antihistaminika abgeschwächt oder sogar verhindert werden [331]. Durch die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem MTX (5–10 mg/Wo) kann die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduziert werden [332, 333].

Infektionen

Unter Infliximabtherapie wurden schwere Infektionen einschließlich Sepsis auch mit tödlichem Ausgang beobachtet. Patienten mit apparenten klinisch relevanten Infektionen sollten daher nicht mit Infliximab behandelt werden. Opportunistische Infektionen wie Listeriose, Histoplasmose, Kryptokokkose, Pneumocystis-carinii-Pneumonie und andere wurden selten beobachtet. Unter Infliximabtherapie kann eine vorbestehende latente Tuberkulose reaktiviert werden und generalisieren.

Kardiale Wirkungen

Unter Infliximabtherapie wurde eine Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz beobachtet. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz NYHA III–IV darf Infliximab daher nicht eingesetzt werden.

Demyelinisierende Erkrankungen

Wie bei anderen TNF- α -Blockern sind auch unter Infliximab demyelinisierende Erkrankungen des Zentralnervensystems vereinzelt aufgetreten. Eine multiple Sklerose kann sich durch Infliximabtherapie verschlechtern. Daher sollte Infliximab bei Patienten mit multipler Sklerose

nur unter strenger Abwägung der Vor- und Nachteile gegeben werden.

Hepatotoxizität

Einzelfälle von schweren Leberschäden bis hin zum letalen Leberversagen wurden unter Infliximabtherapie beobachtet. Diese standen im Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Infektion und traten innerhalb von zwei Wochen bis über ein Jahr nach Therapiebeginn auf. Bei Psoriasis-Patienten traten lediglich Transaminasenerhöhungen auf – schwere Leberschäden wurden bislang noch nicht beobachtet. Bei Ikterus oder deutlichem Anstieg der Leberenzyme im Serum sollte die Infliximabtherapie abgesetzt werden.

Hämatologische Veränderungen

Fälle von Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie oder Panzytopenie auch mit tödlichem Ausgang unter Infliximab wurden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn beobachtet. Patienten mit Blutbildveränderungen sollten daher, wie empfohlen klinisch überwacht und die Infliximabtherapie gegebenenfalls abgesetzt werden.

Die Anzahl der Lymphome bei mit Anti-TNF- α -Antikörpern behandelten Patienten war geringgradig höher als in der Kontrollgruppe. Das Risiko für andere Malignome war bezogen auf das Risiko des Patientenkollektivs nicht erhöht. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition gegenüber Infliximab die Inzidenz dieser Erkrankungen erhöhen kann.

Lupus-erythematodes-artiges Syndrom

Ein Teil der Patienten entwickelt unter Infliximabtherapie antinukleäre Antikörper im Serum, ein Teil dieser Patienten auch dsDNS-Antikörper. Das reversible Auftreten eines Lupus-erythematodes-artigen Syndroms wurde ganz vereinzelt beobachtet.

Wenige Patienten entwickeln unter anti-TNF- α -Therapie einen Medikamenten-induzierten Lupus erythematodes (MILE) oder ein Lupus-erythematodes-artiges Syndrom. Im Gegensatz zum klassischen MILE durch andere Medikamente finden sich beim Anti-TNF- α -assoziierten Lupus erythematodes fast immer Anti-DNA-Antikörper. Wichtigste Maßnahme beim MILE ist das Absetzen des TNF-Blockers. Eine komplette Rückbildung ist die Regel [334].

Tabelle 41 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Tabelle 42: Infliximab Therapiemonitoring.

Zeitraum in Monaten → Diagnostik ↓	vor	1	2	3
Differenzialblutbild	X	vor jeder weiteren Infusion		
ASAT, ALAT, γGT	X	vor jeder weiteren Infusion		
Schwangerschaftstest (Urin)	X			
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn				

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit
Da Immunglobuline die Plazentaschranke passieren können und mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollten Schwangere und stillende Mütter nicht mit Infliximab behandelt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine adäquate Verhütungsmethode anwenden.

Vermeidung/Behandlung von UAW
Für die Applikation muss eine übliche Notfallausrüstung vorhanden sein. Bei Auftreten von schweren Infektionen muss bedacht werden, dass die immunsupprimierende Wirkung von Infliximab entsprechend der langen vollständigen Eliminationszeit von sechs Monaten mehrere Wochen nach der letzten Gabe andauern kann. Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat kann die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduzieren [332, 333].

**Wesentliche Gegenanzeigen/
Anwendungsbeschränkungen**

- Absolute Gegenanzeigen**
- Herzinsuffizienz NYHA-Grad III–IV
 - bekannte Überempfindlichkeit gegen Mausproteine
 - vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
 - Schwangerschaft und Stillzeit

- Wichtige relative Gegenanzeigen*
- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch
 - Lebendimpfungen
 - Autoimmunerkrankungen
 - demyelinisierende Prozesse

Arzneimittelinteraktionen
Basierend auf Studienergebnissen mit Etanercept, bei denen unter der Kombi-

nation mit Anakinra (IL1-R-Antagonist) schwere Infektionen ohne zusätzlichen klinischen Nutzen auftraten, wird eine Kombination von Infliximab und Anakinra nicht empfohlen. Entsprechend den Angaben des Herstellers wurden mit Infliximab bisher keine gezielten Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Anwendungshinweise
Laborkontrollen siehe Tabelle 42.

- Maßnahmen vor der Behandlung**
- Ausschluss einer akuten Infektion
 - sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend aktueller Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts [235], siehe Anlage 2
 - Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV Infektion bzw. eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.
 - sichere Antikonception bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
 - Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

- Maßnahmen während der Behandlung**
- Überwachung bis zu einer Stunde nach der Infusion
 - Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden

- Maßnahmen nach der Behandlung**
- keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung
Einzeldosen bis zu 20 mg/kg KG wurden ohne direkten toxischen Effekt vertragen. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig medizinisch überwacht und unverzüglich adäquat symptomatisch behandelt werden.

Praktikabilität (Arzt/Patient)
Die Infusionstherapie mit Infliximab erfordert eine mehrstündige Überwachung und ein spezielles Infusionsmanagement. Andererseits ist die Zeitspanne bis zur nächsten Infusion lang und ermöglicht zwischenzeitlich ein uneingeschränktes Sozialleben. Das Medikament soll kühl (2–8° C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u. ä. einschränkt.

Kosten
Die Medikamentenkosten pro Tag belaufen sich für einen 80 kg schweren Patienten bei Behandlung mit Infliximab (5 mg/kg KG) zu den Wochen null, zwei, sechs, 14, 22, 30, 38, 46, 54 auf 92,13 € [23], die entsprechenden Jahrestherapiekosten 33 627,36 €. Die Medikamentenkosten der Therapie mit Infliximab betragen pro Infusion bei gleicher Dosierung 3 835,30 €. Die Medikamentenkosten der Induktionstherapie über zwölf Wochen (drei Infusionen) betragen 11 505,90 €.

Besonderheiten
Eine gute Wirksamkeit von Infliximab bei Nagelbeteiligung ist im Rahmen von klinischen Studien belegt worden [324, 335–337]. Es gibt Hinweise dafür, dass Infliximab außer bei der Psoriasis vulgaris auch bei einer Psoriasis-Erythrodermie und einer pustulösen Psoriasis wirksam ist. Bei der Therapie mit Infliximab treten Antikörper bei 10–30 % der Patienten auf [338]. Bei den betroffenen Patienten bestehen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen sowie eine Abnahme der Wirksamkeit.

Zusammenfassende Beurteilung
Von 15 bewerteten Studien erfüllen neun die Einschlusskriterien der Leitlinie. Hierin enthalten sind sechs Studien, die aus der Recherche zur Europäischen S3-Psoriasis-Leitlinie eingeschlossen wurden.

Bei einer Therapie mit Infliximab erreichen ca. 75–88 % der Patienten bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG bei den üblichen Therapieintervallen eine PASI-Reduktion um 75 % nach zehn Wochen (EN 1). Infliximab ist in der Induktionstherapie eines der wirksamsten Medikamente zur Behandlung der Psoriasis vulgaris. Infliximab ist zur Langzeittherapie geeignet. Aufgrund der Daten aus den vorliegenden Studien ist eine Abnahme der Wirksamkeit in der Langzeittherapie der Psoriasis vulgaris nach 24 Wochen bei einigen Patienten zu erwarten. Liegt gleichzeitig eine Psoriasis-Arthritis vor, ist die Gabe von TNF- α -Antagonisten besonders sinnvoll. Es gibt Hinweise darauf, dass Infliximab auch zur Therapie schwerer Sonderformen der Psoriasis geeignet ist.

Bei Infliximab gibt es eine Reihe von Sicherheitsaspekten zu bedenken. Dazu gehören vor allem Infusionsreaktionen und die Gefahr schwerer Infekte. Dies erfordert eine sorgfältige Indikationsstellung, Aufklärung und Überwachung der Patienten.

Durch die große Zahl der mit Infliximab behandelten Patienten (auch bei anderen Indikationen) ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen gut abschätzbar.

Die Praktikabilität für den Patienten ist gut, für den Arzt ist der Aufwand durch das Infusionsmanagement erhöht.

Die Therapie sollte kontinuierlich alle acht Wochen durchgeführt werden, um das bei episodischer Gabe vermehrte Auftreten von Infusionsreaktionen zu verhindern.

Eine Kombination von Infliximab mit MTX kann der Bildung von Antikörpern entgegen wirken.

Therapieempfehlung

Infliximab wird zur Induktionstherapie für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.



Tabelle 43: Tabellarische Zusammenfassung Methotrexat.

Methotrexat	
<i>Erstzulassung in Deutschland:</i> Lantarel® Metex® 7,5/10 mg Metex® 2,5 mg	1991 (Psoriasis vulgaris) 1992 (Psoriasis vulgaris) 2004 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	Blutbild (Hb, Hkt, Differenzialblutbild, Thrombozyten), Nierenfunktion (Serumkreatinin, Harnstoff, Urinsediment), Leberwerte (Serumtransaminasen), aminotermiales Propeptid von Typ-III-Prokollagen
empfohlene Initialdosis	7,5–15 mg/Wo
empfohlene Erhaltungsdosis	5–22,5 mg/Wo in Abhängigkeit von der Wirkung
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach vier bis acht Wochen
Ansprechrate	PASI 75 bei ca. 25–50 % der Patienten am Ende der Induktionsphase von 16 Wochen (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft
wichtige UAW	Leberfibrose/-zirrhose, Pneumonie/Alveolitis, Knochenmarksdepression, Nierenschädigung
wichtige Arzneimittelinteraktionen	multiple Arzneimittelinteraktionen (siehe Text)
sonstiges	konsequente Meidung von Alkohol, vor Therapiebeginn Röntgen der Lunge

7.6 Methotrexat

Hans-Michael Ockenfels, Wolfram Sterry (aufbauend auf Jörg Prinz, Volker Streit)

Einleitung

Die Wirksamkeit von Folsäureantagonisten bei Psoriasis vulgaris wurde erstmalig 1951 beschrieben [339]. 1971 wurde MTX (Tabelle 43) zur Behandlung von schwerer Psoriasis vulgaris von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen. MTX wird vor allem bei der Behandlung von schweren therapieresistenten chronischen Plaque-Psoriasis-Formen und pustulösen und erythrodermischen Formen der Psoriasis angewendet [340].

Wirkmechanismus

Methotrexat (4-Desoxy-4-amino-10-methylfolsäure) ist ein Analog der Folsäure. Es wirkt als Folsäureantagonist, der das Enzym Dihydrofolatreduktase

kompetitiv hemmt. MTX hat eine 105-mal höhere Affinität zur Dihydrofolatreduktase als das natürliche Substrat Dihydrofolsäure. Es blockiert daher die Umwandlung von Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure. Hierdurch wird der für die Biosynthese von Thymidin und Purinen wichtige C1-Stoffwechsel und damit die DNS-Synthese und in höherer Dosis ebenfalls die Proteinsynthese gehemmt. Die Hemmung des C1-Stoffwechsels kann durch die Zufuhr von Tetrahydrofolsäure (Calciumfolinat, Citrovorumfaktor) aufgehoben werden (Leucovorin®). Der genaue Wirkmechanismus von MTX bei Psoriasis vulgaris ist noch unbekannt. Neben antiproliferativen Effekten hat MTX auch immunmodulierende Eigenschaften. Die Elimination von MTX erfolgt überwiegend renal. Bei Nierenfunktionsstörungen muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Dosierung und Dosierungsschema

MTX wird zur Behandlung der Psoriasis vulgaris 1 x/Wo oral oder parenteral verabreicht. Bei der oralen Gabe wird empfohlen, die wöchentliche Dosis in drei Einzeldosen aufzuteilen, die mit einem Abstand von jeweils zwölf Stunden innerhalb von 24 Stunden eingenommen werden. Hierdurch soll die Toxizität vermindert werden (Weinsteinschema) [341]. Letztendlich ist aber nicht eindeutig belegt, dass diese Dosierung gegenüber der einmaligen Einnahme der wöchentlichen Gesamtdosis von Vorteil ist. Orale oder parenterale (i.m., i.v. oder s.c.) Verabreichungen scheinen bezüglich der Effektivität und Toxizität kaum einen Unterschied zu zeigen [342].

In den neuen Studien wird die Initialdosis von MTX in der Regel mit 7,5 mg/Wo angegeben, welche dann je nach Ansprechrate bis auf 22,5 mg/Wo gesteigert wird. Diese Maximaldosis zur Behandlung der Psoriasis vulgaris sollte entsprechend allgemeinen Empfehlungen nicht überschritten werden [229, 230, 254]. Alternativ kann mit einer höheren Dosis von 15 mg/Wo [229, 230] oder höher begonnen werden.

Nach der Induktion einer Remission kann eine Langzeittherapie mit einer möglichst niedrigen MTX-Dosierung erfolgen. Ein Rebound der Psoriasis vulgaris nach abruptem Absetzen der MTX-Therapie wird in der Literatur nicht berichtet [343]. Über die Notwendigkeit einer ausschleichenden Dosierung gibt es keine ausreichenden Untersuchungen.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann die Kombination von MTX mit 2,5 mg Folsäure/Wo (zwölf bis 24 Stunden nach Einnahme von MTX) oder 1 mg Folsäure/d die Anzahl der Patienten senken, die MTX aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z. B. Hepatotoxizität) absetzen müssen. Hierdurch ergab sich jedoch eine kleine, signifikante Zunahme der benötigten MTX-Dosis, um einen gleichen klinischen Effekt zu erhalten. Bei Psoriasispatienten gibt es Hinweise darauf, dass die Rate von unerwünschten gastrointestinalen Arzneimittelwirkungen durch die tägliche Einnahme von Folsäure (1–5 mg) an MTX-freien Tagen ohne Wirkungsverlust von MTX reduziert werden kann [344–346]. Neue Studien gehen jedoch insbesondere auf den Wirkungsverlust von MTX bei gleichzeitiger Folat-Therapie von 20 mg/Wo ein. Salim et al.

berichtet sogar über einen Anstieg des PASI bei gleichzeitiger MTX-Therapie plus Folat gegenüber einer reinen MTX-Gruppe [347]. Chládek et al. konnte in einer randomisierten Cross-over-Studie eine 50%ige Wirkungsabschwächung nachweisen, wenn in der Induktionsphase MTX plus 20 mg Folat/Wo genommen wurde gegenüber der Gruppe, welche zunächst MTX als Monotherapie und anschließend erst über 16 Wochen additiv Folat erhielt [348]. Die Datenlage könnte darauf hindeuten, dass zumindest in der Induktionsphase kein Folatzusatz appliziert werden sollte.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen 14 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurden zur Monotherapie mit Methotrexat eine Studie mit dem Evidenzgrad A₂ [229, 230], sechs Studien mit dem Evidenzgrad B [233, 254, 256, 347–349] und drei mit dem Evidenzgrad C [341, 350, 351] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2.

Zur Kombinationsbehandlungen mit UV-B wurden je eine Studie mit den Evidenzgraden B und C [352, 353], zur Kombination mit PUVA eine Studie mit dem Evidenzgrad C [354] sowie eine Studie mit Kombination von Etanercept und MTX (EG B) [297] eingeschlossen.

Monotherapie

Viele Studien zur Behandlung mit MTX stammen noch aus den 60er und 70er Jahren. Die klinische Erfahrung mit MTX ist um vieles größer als die Dokumentation der Wirksamkeit einer Methotrexattherapie in klinischen Studien. In der Monotherapiestudie von Heyden-dael (EG B) mit 88 Patienten hatten 40 % der Patienten nach 16 Wochen eine 90%ige und 60 % der Patienten eine 75%ige Verbesserung des PASI [256]. In der Arbeit von Nyfors mit 50 Patienten (EG C) wird der prozentuale Anteil von Patienten, die im Laufe der Studie eine mindestens 95%ige Verbesserung des PASI hatten, mit 62 % und der Anteil derer, die eine mind. 75%ige Verbesserung des PASI hatten, mit 77 % [351] angegeben.

Diese guten PASI-Werte können mit den neuen Monotherapiestudien nicht mehr gezeigt werden. In einer Studie von Flytström et al. hatten nach zwölf Wochen nur 24 % der Patienten den PASI 75 [254]. In der großen Vergleichsstudie von Revicki und Saurat werden

Monotherapiearme mit Methotrexat, Adalimumab und Placebo verglichen [229, 230]. Im Vergleichsarm mit Methotrexat hatten 35,5 % der Patienten nach 16 Wochen einen PASI 75. In diesen Studien wurden mit 7,5 mg/Wo jedoch niedrige Anfangsdosen gegeben, so dass bei höherer Dosierung bzw. längerer Nachbeobachtung möglicherweise bessere Ansprechraten gesehen worden wären. In einer Studie von Ranjan et al. wurde hingegen ein PASI 75 bei 67 % festgestellt [349]. In dieser Studie wurde jedoch das kleinste Patientenkollektiv (15 je Arm) untersucht und von vorneherein mit einer höheren MTX-Dosis von 15 mg pro Woche gestartet.

Nur in der Monotherapiestudie von Nyfors und Brodthagen (EG C) werden Angaben über die Remissionsdauer nach Absetzen der Therapie gemacht [351]. Hier wurden 19 Patienten mit vollständiger Remission nach Absetzen von MTX nachbeobachtet. Ein Rückfall (ohne nähere Definition) innerhalb von drei Monaten wurde bei neun von 19 Patienten (47 %), innerhalb von sechs bzw. neun Monaten bei jeweils drei von 19 Patienten (16 %) beobachtet, während vier von 19 (21 %) Patienten auch nach einem Jahr noch symptomfrei waren. Eine Langzeittherapiestudie von van Dooren-Grebe, bei der die Patienten neben MTX auch topische Therapien anwenden durften, gibt eine Rückfallrate von 47 % nach drei Monaten und 80 % innerhalb von zwölf Monaten nach Therapieende an [355]. Eine Langzeittherapiestudie mit einer MTX-Monotherapie zwischen ein und neun Jahren berichtet über eine vollständige Abheilung der Läsionen bei 128 von 248 Patienten (53 %) und über eine nahezu komplette Abheilung bei weiteren 94 von 248 Patienten (38 %), so dass hier 90 % der Patienten eine nahezu vollständige oder vollständige Abheilung der Läsionen erfuhren [356]. Somit kann eine über einen längeren Zeitraum erfolgte MTX-Monotherapie die Ansprechrate möglicherweise weiter steigern. Diese Studien zur Langzeittherapie wurden wegen mangelnder Daten in der Induktionsphase jedoch nicht in die systematische Bewertung zur Wirksamkeit der Induktionstherapie mit MTX aufgenommen.

Kombinationstherapie

MTX plus Phototherapie: Die Effektivität kann durch die Kombination mit UV-B-Therapie oder PUVA-Therapie

Tabelle 44: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	Haarausfall (reversibel)
häufig	Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Transaminasenanstieg
gelegentlich	Fieber, Kopfschmerzen, Depression, Infektionen
selten	Knochenmarksuppression mit Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie; Leberfibrose und Leberzirrhose; gastrointestinale Ulzerationen; Nephrotoxizität
sehr selten	interstitielle Pneumonie, Alveolitis

weiter gesteigert werden. In einer offenen Kombinationsstudie von Morison et al. (EG C) mit MTX/PUVA bei 30 Patienten liegt der Prozentsatz von Patienten mit einer kompletten Remission bei 93 % nach durchschnittlich 5,7 Wochen [354]. Die spezifischen aus der Kombination mit UV-basierten Behandlungsformen resultierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nicht definiert und benötigen langfristige Nachbeobachtung. Als mögliche Folge der kombinierten MTX-/PUVA-Therapie wird lediglich eine vermehrte Phototoxizität beschrieben, die in der MTX-/UV-B-Kombinationsstudie von Paul et al. (EG C) nicht beobachtet wurde [353]. Allerdings gibt es frühe Hinweise, dass MTX gegenüber UV-B eine vermehrte Phototoxizität vermittelt.

Kombinationstherapie MTX plus Etanercept: Die Effektivität, insbesondere bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf MTX, kann durch zusätzliche Gabe von 50 mg Etanercept zweimal pro Woche über zwölf Wochen und anschließend 25 mg 2 x/Wo für weitere zwölf Wochen deutlich gesteigert werden. In der entsprechenden Studie von Zachariae hatten Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum zusätzlich MTX zu Etanercept erhielten einen PASI 75 von 55 % nach zwölf Wochen. 25 Prozent der Patienten, die MTX nur über die ersten vier Wochen zusätzlich erhielten, hatten einen PASI 75 [297]. Bei den 25 untersuchten Patienten der Kombinationstherapie Etanercept und MTX wurden keine Auffälligkeiten in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegenüber einer jeweiligen Monotherapie gefunden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die die MTX-Anwendung

einschränkt, ist die Hepatotoxizität. Im Allgemeinen scheint das Risiko einer Leberfibrose und Zirrhose bis zu einer kumulativen Dosis von 1–1,5 g sehr gering. Einige Autoren beschreiben jedoch, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung unabhängig von der Dosis und Dauer der Behandlung sei [351, 355, 357, 358]. Bezüglich der Beurteilung der Sicherheit einer Langzeittherapie beziehen sich die meisten Untersuchungen daher auf pathologische Leberveränderungen (Leberfibrose und Leberzirrhose). Die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien variieren erheblich mit einer Fibrose rate von 1–50 % und einer Zirrhoserate von 0–25 %. Alkoholkonsum, Fettleibigkeit, Hepatitis, eine positive Familienanamnese für erbliche Lebererkrankungen und Diabetes mellitus erhöhen das Risiko der Hepatotoxizität [359, 360]. Einigkeit besteht darüber, dass die Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung durch strikte Meidung zusätzlicher hepatotoxischer Einflüsse reduziert werden kann [342, 361–367].

Die Bewertung des Risikos einer schweren Leberschädigung durch MTX und die hieraus resultierenden Empfehlungen sind aufgrund der guten bildgebenden Verfahren und auch der Bestimmung des aminoterminalen Propeptids von Typ-III-Prokollagen (PIIINP) im Serum eindeutiger und einfacher als noch vor Jahren. Die nationalen Fachgesellschaften und auch die Leitlinien-gruppe sind von der Empfehlung eine Leberbiopsie ab einer kumulativen Dosis von 1,5 g MTX abgerückt. Sowohl hochauflösende Sonographie als auch die Bestimmung des aminoterminalen Propeptids vom Typ-III-Prokollagen (PIIINP) sind gute Indikatoren, um die Entwicklung einer Leberfibrose unter MTX nichtinvasiv zu diagnostizieren und einzuschätzen. Dabei sollte, wenn

eine hochdosierte MTX-Therapie vorgesehen ist, bereits vor Therapie PIIINP bestimmt werden, weil für diesen individuellen Wert nicht die Absolutwerte, sondern die Verlaufsveränderungen wichtig sind. Zu erwähnen ist, dass die Reliabilität dieses Testes durch Einflussfaktoren wie Rauchen, NSAR und andere Medikamente oder eine Gelenkbe-teiligung eingeschränkt sein kann.

Myelosuppression, akute Pneumonitis bzw. eine Alveolitis und Lungenfibrose können zum Tode führen. Myelosuppression ist mehrfach beschrieben, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Akute Pneumonitis oder eine Alveolitis kommt nicht häufig vor. Eine Aufklärung der Patienten über frühere Symptome (trockener Husten, Übelkeit, Fieber, Dyspnoe, Zyanose) kann zu einer Früherkennung beitragen. Auch progressive Lungenfibrose ist eine seltene, ernsthafte unerwünschte Arzneimittelwirkung. Bei akuter Dyspnoe und unproduktivem Husten ist daher eine sofortige Abklärung nötig.

Hypoalbuminämie und eine verminderte Nierenfunktion erhöhen das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Wahrscheinlichkeit von malignen Tumoren oder Lymphomen unter MTX-Therapie der Psoriasis vulgaris ist nur an kleinen Patientenkollektiven untersucht. Nyfors und Jensen beobachteten bei einer Studie an 248 Psoriasispatienten mit einer durchschnittlichen Dauer der MTX-Einnahme von sieben (vier bis 14) Jahren einen Trend zu einer geringeren als erwarteten Rate maligner Neoplasien [368]. Eine bis zu 25-jährige Nachbeobachtungsstudie an 554 Frauen mit Chorionkarzinom und MTX-Monotherapie (mit vergleichbaren Gesamtdosen, aber mit einem anderen Dosierungsschema als bei Psoriasis vulgaris) zeigte keine erhöhte Inzidenz von Zweitumoren [369]. Insofern scheint die MTX-Therapie das Risiko von malignen Erkrankungen nicht zu erhöhen. Vermehrte und/oder opportunistische Infektionen werden nicht beobachtet.

Tabelle 44 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Maßnahmen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Indikationen zur Therapieunterbrechung und Abklärung sind ein Transaminasenanstieg über das Dreifache der

Tabelle 45: Methotrexat Arzneimittelinteraktionen.

Mechanismus	Medikamente
verminderte renale Elimination von MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporin • Salicylate • Sulfonamide • Probenecid • Penicilline • Colchicin • Cyclooxygenasehemmer (COX-Hemmer)
erhöhte Knochenmarkstoxizität und gastrointestinale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Äthanol • Cotrimoxazol • Pyrimethamin • Chloramphenicol • Sulfonamide • COX-Hemmer • Zytostatika
Verdrängung MTX aus Plasmaeiweißbindung	<ul style="list-style-type: none"> • COX-Hemmer • Probenecid • Barbiturate • Phenytoin • Retinoide • Sulfonamide • Sulfonylharnstoffe • Tetracycline • Cotrimoxazol • Chloramphenicol
intrazelluläre Akkumulation von MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Dipyridamol
Hepatotoxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Retinoide • Ethanol • Leflunomid

Norm, Anämie, Abfall der Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen im peripheren Blut, Kreatininanstieg, akute Dyspnoe und Husten und schwere Infektionen.

Das Absinken der Leukozyten und Thrombozyten ist meistens sieben bis zehn Tage nach der letzten Dosis zu beobachten. Bei schwerer Leukozytopenie, Diarrhö (Dehydratation), ulzerativer Stomatitis, Nephro- und Lungentoxizität wird die Verabreichung von MTX gestoppt. Eine Zunahme von MCH (mean corpuscular haemoglobin) kommt häufig vor und weist auf die Entwicklung einer megaloblastären Anämie hin. Folsäuresubstitution (5 mg) am Folgetag der MTX-Einnahme kann leichte unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch MTX vermeiden helfen.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Kinderwunsch (sowohl bei Männern als auch bei Frauen)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- inadäquate Kontrazeption
- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat (z. B. Lungentoxizität)
- schwere Lebererkrankungen
- Niereninsuffizienz
- vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
- aktives Ulcus pepticum
- hämatologische Veränderungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie)

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- chronisch kongestive Kardiomyopathie
- Diabetes mellitus
- Hepatitis in der Anamnese
- fehlende Compliance des Patienten
- Colitis ulcerosa
- Diarrhö
- Gastritis

Arzneimittelinteraktionen (Tabelle 45)

Antibiotika können die Darmflora beeinflussen und die MTX-(Re)Absorption behindern. Folsäure kann die Effektivität von MTX vermindern.

Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von MTX mit anderen potenziell hepatotoxischen Mitteln und Alkohol sowie bei einer Impfung mit Lebendviren unter Therapie.

Anwendungshinweise

Bei Frauen wird die Behandlung direkt nach der Menstruation gestartet. Konsequente Antikonzeption bei Frauen im gebärfähigen Alter und durch Männer mit Kondompflicht bis drei Monate nach Therapieende.

Maßnahmen vor der Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV-Infektion bzw. eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.

Spezifische Maßnahmen

- Aufklärung über Einnahme (nur an einem Tag in der Woche) und Frühsymptome potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- körperliche Untersuchung, Kontrolle von zirrhotypischen Hautveränderungen
- Sonographie der Leber nach Indikation, d. h. bei einer positiven Anamnese oder pathologischen Befunden bei der körperlichen Untersuchung
- Röntgen-Thorax (als notwendige Vergleichsaufnahme bei Auftreten von Lungenveränderungen)
- Die Bestimmung des aminoterminalen Propeptids von Typ-III-Prokollagen (PIIINP) im Serum vor Therapiebeginn ist anzustreben.

Maßnahmen während der Behandlung

- kontraceptive Maßnahmen (sowohl bei Behandlung von Männern als auch von Frauen)
- Laborkontrollen siehe Tabelle 46
- häufigere Laborkontrollen sind notwendig bei Dosiserhöhungen und bei erhöhtem Risiko für einen erhöhten MTX-Spiegel (Dehydratation, verminderte Nierenfunktion, neue Medikamente) werden die Kontrollen häufiger ausgeführt
- Röntgen-Thorax: bei Beschwerden wie akutem Fieber, Husten, Dyspnoe und Zyanose, cave: MTX-Alveolitis
- Zur Verminderung der Toxizität wird MTX in Kombination mit Folat gegeben. Ein gängiges Schema sieht Folat 5 mg am Tag nach der MTX-Gabe vor.

Maßnahmen nach der Behandlung

- sichere kontraceptive Maßnahmen bis mindestens drei Monate nach der Therapie sowohl bei Männern als auch bei Frauen

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Die kumulative MTX-Dosis muss dokumentiert werden. Der toxische MTX-Serumspiegel beträgt > 10–8 mol/l für das Knochenmark und 5 × 10–9 mol/l für das gastrointestinale Epithel.

Bei Überdosierung sofortiger Beginn mit Calciumfolinat/Folinsäure (Leucovorin®): 20 mg (10 mg/m²), parenteral (i.m., i.v.) oder oral, auch beim leisesten Verdacht. Die Absorption von oral appliziertem Calciumfolinat unterliegt einem Sättigungsmechanismus, bei Dosen von über 40 mg ist die orale Bioverfügbarkeit vermindert, so dass hier parenteral verabreicht werden sollte. So schnell wie möglich verabreichen (am bestens innerhalb von vier Stunden); je länger das Intervall zwischen der MTX-Dosis und der Folinsäuredosis ist, desto geringer ist der Effekt. Serumkreatinin und MTX-Spiegel im Serum so schnell wie möglich und im weiteren Verlauf jeweils nach zwölf bis 24 Stunden bestimmen. Folinsäuredosis (Calciumfolinat) entsprechend dem MTX-Spiegel und der Nierenfunktion anpassen. Eventuell auch hydrieren und Urin alkalisieren, um eine Präzipitation von MTX und seinen Metaboliten in der Niere zu verhindern. Weiterhin engmaschige Kontrolle der toxischen Ef-

Tabelle 46: Methotrexat Therapiemonitoring.

Zeitraum in Wochen → Diagnostik ↓	vor der Behandlung	1. Monat: 1 x/Wo	2.–3. Monat: 1 x alle 4 Wo	ab 4. Monat: alle 2–3 Mo
Blutbild*	X	X	X	X
Leberwerte**	X	X	X	X
Kreatinin	X	X	X	X
Schwangerschaftstest (Urin)	X			
Lebersonographie	X	***		
Röntgen-Thorax	X			
aminoterminales Propeptid von Prokollagen (PIIINP)	X	****		

*Hb, Hkt, Erythrozyten, Leukozyten, Differenzialblutbild, Thrombozyten

**ALAT, ASAT; AP, γGT, Albumin, Bilirubin, LDH

***einmal jährlich bei Dosen ≥ 15 mg/Wo

****vor Behandlung und alle drei Monate im 1. Jahr, dann 1 x jährlich falls verfügbar

fekte unter besonderer Berücksichtigung der hämatologischen Auswirkungen. Bei Überdosierung infolge Nierenfunktionsstörung ggf. eine Hämodialyse durchführen.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Behandlung mit MTX erfordert eine intensive Beratung und regelmäßige Untersuchung sowie eine auf Verständnis bauende Betreuung der Patienten vor allem in der Frühphase der Therapie mit häufigen klinischen Kontrollen und Laboruntersuchungen. Die Patienten müssen über die Frühsymptome potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgeklärt und nachverfolgt werden. Nach den ersten drei Monaten ist der Therapieaufwand gering und ermöglicht eine für Arzt und Patient wenig zeitaufwendige Behandlung, wenn der Patient auf die Therapie anspricht und sie gut toleriert.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit MTX 15 mg/Wo belaufen sich auf 0,27 € (Festbetragspreis) [23]. Die Medikamentenkosten für eine Induktionstherapie über zwölf Wochen betragen somit durchschnittlich 22,96 €, die Jahresmedikamentenkosten 99,75 € (alle Kostenangaben ohne Fol-

säurebehandlung). Die zusätzliche Gabe von Folsäure (z. B. 3 x/Wo Folsan 5 mg) bedingt zusätzliche Therapiekosten von umgerechnet täglich 0,07 € pro Tag oder 24,00 € pro Jahr.

Besonderheiten

Keine.

Zusammenfassende Beurteilung


Im Hinblick auf die Wirksamkeit einer Methotrexattherapie bei Psoriasis vulgaris erfüllen 14 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Hierin enthalten sind sechs Studien, die aus der Recherche zur Europäischen S3-Psoriasis-Leitlinie eingeschlossen wurden. Unter Therapie mit MTX zeigt sich bei ca. 25–50 % der Patienten eine Reduktion des PASI-Wertes von 75 % nach 16 Wochen (EN 2).

Die maximale Wirksamkeit von MTX wird abhängig vom gewählten Dosierungsschema erst nach der Induktionsphase erreicht. MTX ist zur Langzeittherapie geeignet.

Die klinische Erfahrung mit Methotrexat ist um vieles größer als die Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit einer Methotrexattherapie in klinischen Studien.

Die klinische Anwendung wird eingeschränkt durch schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen sowie sehr seltene, aber schwere Fälle von Idiosynkrasien. Durch genaue Patientenselektion, gute Patienteninformation, striktes Monitoring, Verwendung der niedrigsten wirksamen Dosierung (max. 22,5 mg/Wo) und zusätzliche Gabe von Folsäure oder Folinsäure lässt sich auch unter der Therapie mit MTX ein vertretbares Sicherheitsprofil erzielen. Die Praktikabilität ist für Arzt und Patient aufgrund des umfangreichen Monitorings in der Induktionsphase eingeschränkt.

Der Injektionstherapie ist wegen der individuell variablen Bioverfügbarkeit bei oraler Medikation von MTX der Vorzug zu geben. MTX eignet sich auch zur Kombination mit TNF- α -Inhibitoren. Liegt gleichzeitig eine Psoriasis-Arthritis vor, ist die Gabe von MTX sinnvoll. MTX weist unter allen Systemtherapeutika die niedrigsten Medikamentenkosten pro Tag auf.

Therapieempfehlung
 MTX kann zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris empfohlen werden. 

7.7 Retinoide

Michael Sebastian, Sandra Philipp (aufbauend auf Markus Friedrich, Michael Sebastian)

Einleitung

Retinoide (Tabelle 47) sind Vitamin-A-Abkömmlinge, die seit den 70er Jahren in der Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt werden. Dazu sind Studien mit Etretinat (Tigason®), Acitretin (Neotigason®) und Isotretinoin (Roaccutan®) erschienen.

Die erste Studie mit Etretinat wurde 1975 publiziert, die erste mit Acitretin im Jahr 1984. Im Verlauf der 80er Jahre wurde Etretinat wegen seiner unerwünschten Arzneimittelwirkungen, der Teratogenität und ungünstigeren Pharmakokinetik nur noch selten eingesetzt. Isotretinoin ist für die Behandlung der Psoriasis wegen der geringeren Effektivität als Etretinat nicht registriert [370]. Da entsprechend gute Studien über Acitretin verfügbar sind und Etretinat in Deutschland nicht verfügbar ist, wurden keine Studien über die Monotherapie mit Etretinat in diese Analyse aufgenommen. Bei gleicher Dosierung scheint Etretinat etwas effektiver als Acitretin zu sein [371–374]. Eine Behandlung mit Acitretin scheint jedoch mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen einherzugehen, insbesondere die Halbwertszeit und Lipophilie sind deutlich niedriger [375] als bei Etretinat, weswegen seit 1988 nur noch Acitretin in der Bundesrepublik Deutschland im Handel verfügbar ist.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus der Retinoide ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Retinoide aktivieren Rezeptoren, die zur Steroidrezeptorsuperfamilie gehören (RAR alpha, beta, gamma). Der Komplex von Ligand und Rezeptor bindet an spezifische Stellen und moduliert anschließend die Expression von Genen. Vitamin-A-Säure-Derivate haben antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften. In der Haut beeinflusst Acitretin die mitotische Aktivität und Ausdifferenzierung der Keratinozyten und bremst die intraepidermale Einwanderung neutrophiler Granulozyten. Retinoide inhibieren die IL-6 bedingte Induktion von TH17-Zellen, die eine wichtige Rolle in der Psoriasispathogenese spielen und die Differenzierung

Tabelle 47: Tabellarische Zusammenfassung Retinoide.

Acitretin	
Erstzulassung in Deutschland	1992 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte, Blutfettwerte, Blutzucker (initial), Schwangerschaftstest, Röntgenkontrolle der Knochen bei Langzeittherapie
empfohlene Initialdosis	0,3–0,5 mg/kg KG/d für ca. vier Wochen, dann ggf. 0,5–0,8 mg/kg KG
empfohlene Erhaltungsdosis	individuelle Dosierung abhängig von Ergebnis und Verträglichkeit
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach vier bis acht Wochen
Ansprechrate	sehr variabel und dosisabhängig, keine eindeutige Angabe möglich, in den Studien partielle Remission (PASI 75) bei 20–30 % der Patienten (30–40 mg/d) (EN 2)
wesentliche Gegenanzeigen	Nieren- u. Leberschäden, Kinderwunsch bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft, Stillzeit
wichtige UAW	Hypervitaminose A wie z. B. Cheilitis, Xerosis, Nasenbluten, Alopezie, erhöhte Verletzlichkeit der Haut
wichtige Arzneimittelinteraktionen	Phenytoin, Tetracycline, Methotrexat, Alkohol, Minipille
sonstiges	Kontrazeption bis zwei Jahre nach Absetzen bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter

von regulatorischen T-Zellen bewirken [376–378].

Nach oraler Einnahme wird Acitretin zu 36–95 % im Darm absorbiert. Acitretin wird an Albumin gebunden, ist wenig lipophil, wird im Gegensatz zu dem Vorläuferwirkstoff nicht im Fettgewebe gespeichert und daher schneller ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt durchschnittlich zwei Tage.

Dosierung und Dosierungsschema

Die Initialdosis von Acitretin ist 0,3–0,5 mg/kg KG/d über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen. Danach wird die Dosis an das individuelle Ansprechen angepasst. Die Dosierung variiert üblicherweise von 0,5–0,8 mg/kg KG/d und beträgt maximal 1 mg/kg KG/d. Bei optimaler Dosierung haben die Patienten in geringem Ausmaß trockene Lippen. Dies kann als Maßstab zur Bestimmung der optimalen Dosierung herangezogen werden [379]. Die Dauer und die Dosierung der Behandlung werden durch das Ausmaß der Erkrankung und die Verträglichkeit des Präparates festgelegt. Sobald die Psoriasis vulgaris sich in Remission befindet, kann die Beendigung der Therapie erwogen werden. Eine Langzeittherapie wird in der Regel nicht empfohlen bzw. muss im Einzelfall individuell gestaltet werden.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen zwölf Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurden bezüglich der Monotherapie eine mit dem Evidenzgrad A₂ [372] und sieben mit dem Evidenzgrad B [176, 277, 288, 290, 380–382] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau von 2.

Bezüglich Kombinationstherapien wurden eine Studie mit dem Evidenzgrad A₂ [383], sechs mit einem Evidenzgrad B [176, 277, 290, 382, 384, 385] und eine Studie mit einem Evidenzgrad C bewertet [386].

Die in den genannten Studien beschriebene Wirksamkeit von Acitretin variiert stark und unterschiedliche Definitionen des Therapieerfolges und inhomogene Studienpopulationen erschweren die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie mit Acitretin.

Zu unterscheiden ist die Wirksamkeit im niedrigen Dosisbereich (ca. 20–40 mg) und im Hochdosisbereich.

Monotherapie

Gisoni et al. (EG B) behandelten 20 Patienten mit Acitretin 0,4 mg/kg KG/d und beobachteten eine PASI-75-Verbesserung bei ca. 12 % der Patienten nach 16 Wochen und bei 30 % nach 24 Wochen [290]. Mittal et al. (EG B) erreichten bei einer Dosis von 25 mg/d über zwölf Wochen einen PASI 75 bei 23 % der Patienten [382]. Caproni et al. (EG B) erreichten ähnliche Responseraten bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG/d nach zwölf Wochen bei 27 % der Patienten [288]. Gupta et al. (EG B) verglich verschiedene Dosierungen und erreichte im Niedrigdosisbereich 10–25 mg/kg KG/d bei keinem der Patienten einen PASI 75 und im Hochdosisbereich 50–75 mg/kg KG/d bei 25 % der Patienten nach acht Wochen einen PASI 75 [381].

Kragballe (EG A₂) sah bei einer initialen Dosis von 40 mg/d mit einer Steigerung auf bis zu 80 mg nach vier Wochen bei einer Gesamttherapiedauer von zwölf Wochen ein „marked improvement“ bei 73 % der Patienten [372].

Ezquerria et al. konnten bei 20 Patienten, die mit Acitretin 25 mg/d in den ersten 45 Tagen und danach mit 25 mg jeden zweiten Tag behandelt wurden, eine PASI-Reduktion von 47,2 % nach 45 Tagen bzw. von 50,6 % nach 90 Tagen feststellen [176]. Bei van de Kerkhof et al. (EG B) wurden 59 Patienten mit Acitretin 20 mg/d behandelt. Die Dosis wurde in 14-tägigen Abständen bis auf 70 mg/d erhöht. Hierbei zeigten 41 % der Patienten eine deutliche Besserung oder vollständige Abheilung der Hautläsionen nach zwölf Wochen [277].

Insgesamt zeigten die Studien eine stark dosisabhängige Verbesserung der Hautläsionen. Die Zunahme an unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei ansteigender Dosierung erschwert jedoch die Behandlung mit effektiven Medikamentenspiegeln und führt zu höheren Dropout-Raten. In den niedrigeren Dosierungen bis 20 mg/d wurden keinerlei bzw. nur milde unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet, eine ausreichende Effektivität konnte jedoch nicht erzielt werden [387–389].

Kombinationstherapie

Acitretin und Photo(chemo)therapie: Acitretin wirkt insbesondere in Kombi-

nation mit einer Photo(chemo)therapie synergistisch. Im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie heilt die Psoriasis bei jeweils geringerer Dosis schneller ab. 10–14 Tage vor der Phototherapie beginnt man die orale Retinoidbehandlung mit einer Dosis von 20–30 mg. Studien zeigen, dass mit 25 mg/d Acitretin in Kombination mit PUVA eine totale Remission von über 94 % nach zwölf Wochen (Saurat, EG A₂) bzw. mit 20–40 mg/d ein PASI 90 in weniger als acht Wochen (Lauharanta, EG B) erreicht werden kann [383, 384]. Doch auch unter einer Kombination mit UV-B-Therapie können sehr gute Ergebnisse erreicht werden. So heilen die psoriatischen Hautveränderungen bei Kombination von Acitretin mit UV-B schneller ab als unter UV-B alleine. Die Kombination von Acitretin 25 mg/d mit täglichen Solarienbesuchen (UV-B-Anteil 5 %, UV-A-Anteil 7–12 %) zeigte in der Studie von Carlin et al. (EG C) eine PASI 75 von 59 % und einen PASI 90 von immerhin 47 % [386]. Eine Studie von Özdemir et al. mit 60 Patienten bestätigt die vorherigen Ergebnisse. Hierbei erhielten die Patienten bereits eine Woche vor der UV-Therapie Acitretin 0,3–0,5 mg/kg KG/d. Jeweils 30 Patienten wurden dann zusätzlich entweder mit UV-B-Phototherapie bzw. PUVA-Therapie (orale PUVA) behandelt. Nach acht Wochen unter einer Kombinationsbehandlung von Acitretin mit UV-B bzw. PUVA hatten 56,7 % bzw. 63,3 % der Patienten eine totale Remission (PASI 90) [385].

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Dermatitis solaris infolge einer besseren Penetration der UV-Strahlen durch ein verändertes Stratum corneum sollte die Dosissteigerung vorsichtiger erfolgen als bei einer UV-Monotherapie. Bei Kombination mit UV-B sollte die Bestrahlung mit der Hälfte der sonst üblichen UV-B-Dosis begonnen werden, um eine Phototoxizität zu verhindern.

Acitretin und Calcipotriol: In der Studie von van de Kerkhof et al. (EG B) erhielten 76 Patienten Acitretin in Kombination mit Calcipotriol, einem Vitamin-D₃-Analogon, 59 Kontrollpatienten nur die Calcipotriol-Grundlage. Die Abheilungsrate lag in der kombinierten Behandlung bei 67 %, in der Monotherapiegruppe bei 41 %. Die kumulative Acitretindosis war bei den kombinierten Behandelten geringer, die

Tabelle 48: Auswahl wesentlicher UAW.

sehr häufig	A-Hypervitaminose (mit z. B. Xerose der Haut und Schleimhäute), Cheilitis
häufig	Bindehautentzündung des Auges (cave: Kontaktlinsen), Effluvium, Photosensibilität
gelegentlich	Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen
selten	gastrointestinale Beschwerden, Hepatitis, Ikterus, bei Langzeittherapie Knochenveränderungen
sehr selten	Pseudotumor cerebri

Tabelle 49: Vermeidung von UAW.

UAW	Maßnahme
Trockenheit von Haut und Schleimhaut	Eincremen (auch eventuell die Nasenschleimhaut), künstliche Tränen, keine Kontaktlinsen tragen
diffuse Alopezie	Patient über den reversiblen Charakter dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung informieren
Lichtempfindlichkeit	vermeiden von Sonnenlicht, Sonnenschutzcreme
Erhöhung von Serumlipiden und/oder Leberwerten	Alkoholabstinenz, fett- und kohlenhydratarmer Diät, Lipidsenker (eventuell Gemfibrozil oder Atorvastin), bei schwankenden Werten: Frequenzmonitoring und ggf. Behandlung abbrechen
Muskel- und Knochenschmerzen	bei persistierenden Beschwerden: Röntgenuntersuchungen, Gabe von NSAID, Vermeiden von exzessivem Sport
generalisiertes Ödem (selten)	Behandlung stoppen, Nierenfunktionsuntersuchung veranlassen

unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht [277].

Acitretin und Etanercept: In einer dreiar-migen Studie von Gisondi et al. (EG B) mit insgesamt 60 Patienten, erhielten 22 Patienten Etanercept 2×25 mg/Wo s.c., 20 Patienten erhielten Acitretin 0,4 mg/kg KG/d und 18 Patienten erhielten eine Kombination von Etanercept 1×25 mg/Wo s.c. mit Acitretin 0,4 mg/kg KG/d. Nach zwölf Wochen Behandlung zeigten 15 % der Patienten mit einer Kombinationstherapie eine PASI-75-Reduktion, vergleichbar mit 20 % bei einer Etanercept-Monotherapie und 8 % bei einer Monotherapie mit Acitretin. In dieser Studie führte nach 24 Wochen die

Kombinationstherapie mit einer geringeren TNF-Inhibitor-Dosierung von 1×25 mg/Wo mit 0,4 mg/kg KG/d Acitretin zu ähnlichen Ergebnissen wie eine Monotherapie mit zweifacher TNF-Inhibitor-Dosierung von 2×25 mg/Wo. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass mit Hilfe einer Kombination mit Acitretin eine Dosisminderung von Etanercept erzielt werden kann [290].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Die Behandlung mit einer effektiven Dosis ist oftmals verbunden mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit Ausnahme von Hyperostosen zu einem Großteil reversibel sind. In allen

Studien wird ein dosisabhängiges Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesehen. Die Cheilitis tritt bei nahezu 100 % der behandelten Patienten auf. Die Teratogenität schränkt die Behandlungsmöglichkeiten von Frauen im gebärfähigen Alter erheblich ein. Tabelle 48 zeigt eine Auswahl wesentlicher UAW.

Vermeidung/Behandlung von UAW (Tabelle 49)

Beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann die Dosierung angepasst oder auf zwei Gaben /d verteilt werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- schwerwiegende Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- bei Frauen im gebärfähigen Alter: Schwangerschaft, Stillen, Kinderwunsch oder nicht ausreichende Gewährleistung sicherer kontrazeptiver Maßnahmen bis zwei Jahre nach Absetzen der Therapie

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Alkoholmissbrauch [390]
- manifester Diabetes mellitus
- Tragen von Kontaktlinsen
- Kindesalter
- Pankreatitisanamnese
- medikamentös eingestellte Hyperlipidämie
- Arteriosklerose
- gleichzeitige Einnahme von Tetracyclinen oder Methotrexat

Arzneimittelinteraktionen

- Tetracycline (Tetracyclin, Doxycyclin und Minocyclin) und Acitretin können zu Hirndrucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) führen. Sie sollten nicht gleichzeitig mit Acitretin angewendet werden.
- Acitretin kann bei gleichzeitigem Gebrauch Phenytoin von den Bindungsstellen von Plasmaproteinen verdrängen.
- Von einer gleichzeitigen Einnahme einer hohen Dosis Vitamin A sowie anderen systemischen Retinoiden wird abgeraten.
- Bei gleichzeitigem Gebrauch von Methotrexat besteht ein erhöhtes Risiko einer toxischen Hepatitis.

Tabelle 50: Acitretin Therapiemonitoring.

Zeitraum in Wochen → Diagnostik ↓	vor Behandlung	1	2	4	8	12	16
Blutbild*	X				X		X
Leberenzyme**	X			X	X		X
Nierenwerte***	X						
Triglyceride, Cholesterol, HDL****	X			X			X
Schwangerschaftstest (Urin) (monatlich bis 2 Jahre nach Therapie)	X	monatlich					
Nüchtern-Blutzucker	X						

*kleines Blutbild (Hb, Hkt, Leukozyten, Thrombozyten)

**ASAT, ALAT, AP, γGT

***Kreatinin, Harnstoff

****am besten zweimal nüchtern bestimmen (2 Wochen vor sowie am Tag des Therapiebeginns)

- Der kontrazeptive Effekt von niedrig dosierten Progesteron-Pillen (Minipille) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Acitretin vermindert sein.

Anwendungshinweise

Die Kapseln werden bevorzugt während einer fetthaltigen Mahlzeit oder mit Vollmilch eingenommen. Um sicher zu sein, dass keine Schwangerschaft vorliegt, sollte die Behandlung am zweiten oder dritten Tag des Menstruationszyklus begonnen werden, wenn mindestens einen Monat vorher eine ausreichende Kontrazeption vorlag. Bei einigen Patienten wird Acitretin in Etretinat umgewandelt. Dies wird durch Alkohol begünstigt. Deshalb ist Alkohol bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme und zwei Monate danach verboten. Die mögliche Umwandlung von Acitretin zu Etretinat bedingt, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter die kontrazeptiven Maßnahmen bis ca. zwei Jahre nach Therapieende einzuhalten sind.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss eines Alkoholmissbrauchs
- Hinweis, dass während und bis zu einem Jahr nach der Behandlung kein Blut gespendet werden darf
- Frage nach Knochen- und Gelenkschmerzen
- Laborkontrollen siehe Tabelle 50

Maßnahmen während der Behandlung

- Bei lang andauernder Behandlung (ca. ein bis zwei Jahre): Empfehlung radiologischer Kontrolluntersuchungen von Wirbelsäule und Gelenken bei Beschwerdesymptomatik, um mögliches Auftreten von Ossifikationen auszuschließen.
- für Frauen im gebärfähigen Alter gilt: effektive Kontrazeption sowie kein Alkoholkonsum während der Therapie*
- Laborkontrollen siehe Tabelle 50

Maßnahmen nach der Behandlung

- Patienten dürfen bis zu einem Jahr nach Absetzen der Therapie kein Blut spenden.
- effektive Kontrazeption* bei Frauen im gebärfähigen Alter bis zwei Jahre nach Therapie
- für Frauen im gebärfähigen Alter gilt: kein Alkoholkonsum bis zu zwei Monate nach Therapieende

*empfohlen wird eine doppelte Kontrazeption z. B. Kondom + Pille; Spirale/Nuva-Ring + Pille; Cave: keine niedrigdosierten Progesteron-Präparate (Minipille) während und bis zwei Jahre nach Therapieende, die Wirkung wird durch Acitretin erniedrigt.

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

Akute Überdosierung führt zum klinischen Bild einer akuten A-Hypervitaminose mit Symptomen wie Kopfschmerz,

Übelkeit und/oder Erbrechen, Abgeschlagenheit, Reizbarkeit und Juckreiz.

Maßnahmen bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Medikation mit Retinoiden
- Bestimmung von Vitalparametern, Leber-, Nierenwerten, Elektrolyten
- ggf. Einleitung weiterer Maßnahmen (unter Zuziehung anderer Fachdisziplinen)

Anmerkung: Acitretin hat eine geringe akute Toxizität; die auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Überdosierung sind in der Regel reversibel und bilden sich nach Absetzen des Präparates zurück.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Regelmäßige Routinelaborkontrollen sind mit Ausnahme der ersten vier Wochen nur einmal pro Monat durchzuführen. Der monatlich empfohlene Schwangerschaftstest bis zwei Jahre nach Therapieende schränkt die Adhärenz/Compliance ein.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit Retinoiden (35 mg/d) belaufen sich auf 5,20 € [23]. Die Medikamentenkosten für eine Induktionstherapie über zwölf Wochen betragen unter Verwendung von Neotigason® (Hoffmann-La Roche, erste Monat 25 mg/d, zweite und dritte Monat 50 mg/d) 436,62 € (Stand Juni 2005).

Besonderheiten

Obwohl die Beurteilung der pustulösen Psoriasis und der psoriatischen

Erythrodermie nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist, soll trotzdem erwähnt werden, dass bei diesen Indikationen die Behandlung mit Retinoiden besonders wirksam ist [388, 391].

Zusammenfassende Beurteilung

Von 59 bewerteten Studien erfüllten je acht die Einschlusskriterien der Leitlinie bezüglich einer Monotherapie sowie einer Kombinationstherapie (EN 2). Hierin enthalten sind sieben Studien, die aus der Recherche zur Europäischen S3-Psoriasis-Leitlinie eingeschlossen wurden. Die Effektivität von Retinoiden in niedriger Dosierung als Monotherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris ist nicht zufriedenstellend. Nach acht bis zwölf Wochen erreichen bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG bzw. bis max. 40 mg/d 23–30 % einen PASI 75 (EN 2). Bei höheren Dosierungen zeigt sich zwar eine Zunahme der Effektivität, jedoch oftmals auch verstärkte unerwünschte Arzneimittelwirkungen an Haut- und Schleimhaut.

Bei gebärfähigen Frauen schränken die Teratogenität, die monatlichen Schwangerschaftstests und die Notwendigkeit einer Kontrazeption bis zwei Jahre nach Absetzen der Therapie den Einsatz von Acitretin stark ein.

Als ein Vorteil der Retinoide gelten die synergistischen Effekte in der Kombinationstherapie mit UV-Licht. Hierfür gibt es jedoch keine ausreichenden Belege auf Basis der eingeschlossenen Studien. Die Ergebnisse der Arbeit von Gisondi et al. deuten darauf hin, dass die Kombination von Retinoiden mit einem TNF-Inhibitor ebenfalls synergistisch wirken könnte, jedoch fehlen bisher größere Patientenzahlen, um dies eindeutig belegen zu können.

Therapieempfehlung

Acitretin kann in niedriger Dosis für eine Monotherapie auf Grund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden. ↓

Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Plaque-Psoriasis nicht empfohlen werden. ↓

7.8 Ustekinumab

Wolf-Henning Boehncke, Sandra Philipp, Kristian Reich, Michael Sebastian, Tobias Weberschock

Einleitung

Ustekinumab (Tabelle 51) ist ein rekombinanter, vollhumaner IgG1 κ Antikörper. Er bindet mit hoher Spezifität und Affinität die gemeinsame p40 Untereinheit der Zytokine IL-12 und IL-23. Ustekinumab ist zugelassen für die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patienten, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin A, MTX und PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Wirkmechanismus

Ustekinumab bindet an die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23. Deren Interaktion mit dem IL-12Rβ1-Rezeptor auf natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten wird so verhindert. Somit unterbleibt die von IL-12 und IL-23 vermittelten Signalen abhängige Ausreifung und Expansion von Th1- und Th17-Zellen. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt mit 20 Tagen etwa bei der von natürlichem IgG1.

Dosierung und Dosierungsschema

Ustekinumab ist als 45 mg/0,5 ml bzw. 90 mg/1,0 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich und wird durch eine subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel appliziert. Es wird eine initiale Dosis von 45 mg in Woche null empfohlen, gefolgt von einer 45 mg-Dosis in Woche vier und dann alle zwölf Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg beträgt die Dosis pro Injektion 90 mg.

Wirksamkeit

Monotherapie

Insgesamt erfüllen drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bezüglich einer Monotherapie wurden drei Studien mit einem Evidenzgrad A2 eingeschlossen. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Zu Kombinationstherapien mit Ustekinumab wurden keine Studien eingeschlossen.

PHOENIX-1 [392] ist eine Phase-III-Studie mit 766 Patienten, die Ustekinumab 45 mg (n = 255) oder 90 mg (n = 256) als subkutane Injektion in den

Tabelle 51: Tabellarische Zusammenfassung Ustekinumab.

Ustekinumab	
Erstzulassung in Deutschland	Januar 2009 (Psoriasis vulgaris)
empfohlene Kontrollparameter	in Woche vier, anschließend alle acht bis zwölf Wochen: Blutbild und Differenzialblutbild, GOT, GPT, γGT
empfohlene Initialdosis	45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) in Woche null und vier empfohlene Erhaltungsdosis 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) alle zwölf Wochen
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	sechs bis zwölf Wochen; maximale Wirksamkeit nach 24 Wochen
Ansprechrate	PASI 75 nach zwölf Wochen 45 mg: 67 % (EN 1) (PASI 75 nach 12 Wochen 45 mg bei Pat. ≤ 100 kg KG: 73–74 %, PASI 75 nach 12 Wochen 90 mg bei Pat. > 100 kg KG: 68–71 %)
wesentliche Gegenanzeigen	aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionskrankheiten
wichtige UAW	Infektionen
wichtige Arzneimittelinteraktionen	nicht bekannt
sonstiges	—

Wochen null und vier sowie anschließend alle zwölf Wochen mit Placebo verglichen. Nach zwölf Wochen haben in der niedrigen Dosierung 67 % der Patienten eine Reduktion des PASI um mindestens 75 % gegenüber 66 % mit der hohen Dosierung und 3 % unter Placebo. Nach 28 Wochen hatten mit 45 mg 71 % und mit 90 mg 79 % der Patienten eine PASI-75-Antwort. Die 255 Patienten des Placeboarms wurden ab Woche zwölf ebenfalls mit Ustekinumab behandelt. In dieser Gruppe hatten 65,9 % der Patienten eine PASI-75-Antwort nach 16 Wochen Therapie. Eine Langzeittherapie mit Ustekinumab erwies sich als wirksam über 40 Wochen. PHOENIX-2 [393] ist ebenfalls eine Phase-III-Studie. Nach zwölf Wochen hatten bei einer Dosierung von 45 mg 67 % der Patienten eine PASI-75-Antwort, bei einer Dosierung von 90 mg hatten diese Antwort 76 % der Patienten. Nach 28 Wochen waren die entsprechenden Werte 70 % (45 mg) und 79 % (90 mg).

Bei der Auswertung der Wirksamkeitsdaten von PHOENIX-1 und -2 nach 10 kg-Gewichtsklassen zeigte sich eine signifikant bessere Wirksamkeit der höheren Dosis von 90 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg, während bei Patienten mit einem Körpergewicht < 100 kg beide Dosen gleich gut wirksam waren.

In der Studie von Gottlieb et al. [394] (EG A₂) zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis wurden 124 Patienten entweder mit Placebo oder 63 bzw. 90 mg Ustekinumab über zwölf Wochen behandelt und die Besserung, auch der Hautveränderungen, wurde dokumentiert, wobei für die Teilnahme an dieser Auswertung mindestens 3 % der Körperoberfläche betroffen sein mussten (Ausgangs-PASI: Placebo: 8,45, Verum: 9,75). 53 % der mit 63 mg oder 90 mg behandelten Patienten hatten nach zwölf Wochen (zwei Injektionen, an Woche null und vier) eine PASI-75-Antwort. Diese Daten sind aufgrund der unterschiedlichen Dosierung von Ustekinumab und des bezüglich der Hautveränderungen und Vortherapie unterschiedlichen Patientenkollektivs nicht mit den bei Psoriasis erhobenen Daten vergleichbar.

Kombinationstherapie

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie vor. Eine

Kombination mit topischen Antipsoriatika erscheint möglich und sinnvoll.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Ustekinumab ist bisher für keine anderen Indikationen außerhalb der Psoriasis zugelassen, so dass eine Beurteilung seiner Sicherheit vor allem auf Basis der o. g. Studien sowie kleinerer Studien der Phasen I und II sowie Studien bei Psoriasis-Arthritis erfolgen kann.

Die Rate häufiger und schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Ustekinumab war in den placebokontrollierten Induktionsphasen der oben genannten PHOENIX-1 bzw. PHOENIX-2 vergleichbar mit der in den Placebogruppen. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren:

- Infektionen allgemein: 21,5 % bzw. 31,4 % (Placebo: 20 % und 26,7 %), davon
 - Nasopharyngitis: 6,8 % und 10,2 % (Placebo: 7,1 % und 8,6 %)
 - obere Atemwegsinfektionen: 2,9 % und 7,1 % (Placebo: 3,4 % und 6,3 %)
- Kopfschmerzen: 4,6 % und 5,5 % (Placebo: 2,4 % und 4,1 %)
- Arthralgien: 2,4 % und 3,4 % (Placebo: 2,7 % und 2,9 %)

Auch die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lagen mit 0,8 % bzw. 2,0 % im Bereich der Placebogruppe (0,8 % bzw. 2,0 %). Unter den gelegentlichen schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren in der PHOENIX-1-Studie zwei Infektionen (bilaterales Erysipel der Beine sowie Herpes Zoster); beide konnten mittels entsprechender Therapie gut beherrscht werden. In der PHOENIX-2-Studie entwickelte lediglich ein mit Ustekinumab therapierter Patient eine schwere Infektion; hier handelte es sich ebenfalls um ein Erysipel. Auch in den nachfolgenden Studienphasen blieben die Raten der schweren Infektionen niedrig (< 1 %). In beiden Studien zusammen traten über den gesamten Beobachtungszeitraum insgesamt 15 Fälle von Malignomen auf, darunter elf Fälle kutaner Malignome. Eine integrierte Analyse aller Sicherheitsdaten der Phase-II- und -III-Studien bei Psoriasis, welche der amerikanischen Aufsichtsbehörde (FDA) vorgelegt wurde, stützt sich auf Daten von 2 266 Patienten, von denen 70 % über mindestens sechs Monate mit Ustekinumab behan-

delt wurden. Bei diesen Patienten zeigten sich weder eine Assoziationen mit Lymphozytopenien noch kumulativ-toxische Effekte. Die Zahl von Malignomen blieb niedrig und vergleichbar derjenigen von mit Placebo-behandelten Patienten bzw. entsprach der erwarteten Inzidenz bei gesunden Individuen auf Basis epidemiologischer Daten. Dasselbe gilt für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.

Von der langen Halbwertszeit und dem in den Injektionsintervallen anhaltenden klinischen Effekt kann nicht auf die Dauer sicherheitsrelevanter immunologischer Effekte geschlossen werden. Infekte traten zu Beginn des Injektionsintervalls, wenn vergleichsweise hohe Spiegel vorliegen, nicht häufiger auf als bei niedrigen Spiegeln am Ende des Injektionsintervalls. Zu Lebendvakzinierungen s. u.

Schwangerschaft/Teratogenität/Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ustekinumab bei Schwangeren vor. Darüber hinaus ist nicht bekannt, ob Ustekinumab beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Gemäß Produktinformation wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während und bis zu 15 Wochen nach der Behandlung mit Ustekinumab zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Zu den wichtigsten zu erwartenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Infektionen. Patienten sollten daher über alle Frühsymptome von Infektionen informiert werden.

Obwohl bisher unter Ustekinumab keine Tuberkulosefälle aufgetreten sind, sollte vor Therapiebeginn ein Tuberkulose-Screening gemäß den aktuellen Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Institutes (www.pei.de) erfolgen [235]. Eine aktive Tuberkulose stellt eine Kontraindikation für Ustekinumab dar. Bei latenter Tuberkulose ist eine therapiebegleitende Prävention erforderlich.

Vor einer Lebendvakzinierung muss die Ustekinumab-Therapie für mindestens 15 Wochen unterbrochen werden und kann frühestens zwei Wochen nach Vakzinierung wieder aufgenommen werden. Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Ustekinumab vorgeschrieben. Es wird jedoch empfohlen,

Tabelle 52: Ustekinumab Therapiemonitoring.

Zeitraum in Monaten → Diagnostik ↓	vor	1	2	3
Differenzialblutbild	X	vor jeder Injektion		
ASAT, ALAT, γGT	X	vor jeder Injektion		
Schwangerschaftstest (Urin)	X			
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn				

Blutbild und Differenzialblutbild, GOT, GPT, γGT in Woche vier sowie anschließend alle acht bis zwölf Wochen zu erheben (Tabelle 52).

**Wesentliche Gegenanzeigen/
Anwendungsbeschränkungen**

Absolute Gegenanzeigen:

- vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
- Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen:

- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch
- Lebendimpfungen

Arzneimittelinteraktionen

Für Ustekinumab als monoklonaler Antikörper sind chemische Interaktionen oder Interaktionen über das Cytochrom P450-System nicht zu erwarten.

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss einer akuten Infektion
- sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend aktueller Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts [235], siehe Anlage 2
- Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV-Infektion bzw. eine Virushepatitis ausgeschlossen werden.
- sichere Antikonzeption bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden
- Therapiepause bei Eintreten einer Schwangerschaft
- Durchführung der Therapie durch medizinisch geschultes Personal

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

In klinischen Studien in anderen Indikationen wurden zum Teil in den ersten zwölf Wochen 10fach höhere Dosen Ustekinumab verabreicht als in den Studien bei Psoriasis. Bei einer Nachbeobachtung bis 37 Wochen war das Sicherheitsprofil dem in den Psoriasis-Studien beobachteten vergleichbar. Ein Antidot für Ustekinumab ist nicht bekannt.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Behandlung mit Ustekinumab erfordert nur einen sehr geringen Aufwand. Obwohl eine Selbstinjektion prinzipiell möglich ist, sollte Ustekinumab aufgrund der hohen Kosten pro Injektion durch den behandelnden Hautarzt appliziert werden. Die langen Injektionsintervalle machen die Ustekinumab-Therapie besonders praktikabel. Das Medikament soll kühl (2–8° C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u. ä. einschränkt.

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei Injektion von 45 mg oder 90 mg Ustekinumab über zwölf Monate betragen 69,27 €, die entsprechenden Jahresthe-

rapiekosten 25 283,08 €. Die realen Medikamentenkosten innerhalb der Induktionstherapie über zwölf Wochen (zwei Injektionen) beziffern sich auf 9 947,44 €, die anteiligen Kosten betragen 7 460,58 €.

Besonderheiten

Bei der Therapie mit Ustekinumab kommt es bei etwa 5 % der Patienten zur Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff (PHOENIX 1). Beobachtungen i. R. der PHOENIX-2-Studie zeigen, dass bei Patienten mit einem schlechten therapeutischen Ansprechen häufiger neutralisierende Antikörper auftreten.

Zusammenfassende Beurteilung

Von drei bewerteten Studien erfüllten drei die Einschlusskriterien der Leitlinie. Alle Studien haben ein Evidenzgrad A₂, hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1.

Unter Therapie mit Ustekinumab in einer Dosierung von 45 mg subkutan in den Wochen null und vier hatten 67 % der Patienten eine mindestens 75%ige Verbesserung des PASI nach zwölf Wochen (EN 1).

Ustekinumab ist in der Induktionstherapie ein sehr wirksames Medikament zur Behandlung der Psoriasis vulgaris. Die maximale Wirksamkeit von Ustekinumab wird bei einigen Patienten erst nach sechs Monaten erreicht. Ustekinumab ist zur Langzeittherapie geeignet.

Bisher liegen Erfahrungen bei einigen tausend Patienten vor. Aus diesen Daten ergibt sich bisher kein eindeutiger Anhalt für ein erhöhtes Infektionsrisiko. Zur Beurteilung der Langzeitsicherheit ist die Nachbeobachtung größerer Patientenkollektive erforderlich.

Die Therapie ist für Arzt und Patient gut praktikabel.

Therapieempfehlung

Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. ↑↑

8 Sonstige Therapien

8.1 Klimatherapie

Wolf-Henning Boehncke, Martin Schlaeger, Tobias Weberschock

Einleitung

Klimatherapie (Tabelle 53) umfasst die Gesamtheit aller meteorologischen Einflüsse auf die Haut. Bei Klimatherapien handelt es sich im Zusammenhang mit der Behandlung der Psoriasis vulgaris in erster Linie um längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen. So unterhalten z. B. mehrere skandinavische Länder therapeutische Einrichtungen auf den kanarischen Inseln. Auch eine Balneotherapie in natürlichen Gewässern kann als Bestandteil einer Klimatherapie verstanden werden (z. B. Klimatherapie am Toten Meer).

Die Balneotherapie in Form von Anwendungen mineralhaltiger Wässer hat in Europa eine mehrhundertjährige Tradition. Unter „natürlicher Balneotherapie“ wird das Baden des Patienten in mineralwasserhaltigen natürlichen Gewässern verstanden. Zu ihrer Klassifikationen werden u. a. deren chemische Zusammensetzung, physikalische Eigenschaften oder Wirkmechanismen verwendet [395].

Auch eine UV-Licht-Exposition durch ein Sonnenbad in klimatisch günstigen Regionen ist Bestandteil einer Klimatherapie.

Häufig werden Balneo- und Klimatherapie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris kombiniert eingesetzt (Tabelle 53). Diese Maßnahmen können wie zuvor beschrieben beispielsweise am Toten Meer, an der Nord- oder Ostsee und im Hochgebirge durchgeführt werden.

In Abgrenzung zu den genannten Modalitäten einer Balneo- oder Heliotherapie unter Einsatz natürlicher Ressourcen (= Klimatherapie) besteht die „künstliche“ Balneo-Phototherapie in der Kombination eines bzgl. seiner Zusammensetzung definierten Bades (z. B. niedrig oder hoch dosierte Sole) mit nachfolgender Phototherapie mittels einer künstlichen UV-Licht-Quelle. Interventionen, die den Einsatz künstlicher UV-Strahler und/oder künstlich angelegter Balneotherapien vorsehen, werden im Kapitel Balneo- und Phototherapie bewertet. Dieses Kapitel befasst sich mit dem Einsatz natürlicher Balneo- und Heliotherapie.

Wirkmechanismus

Klimatherapien allein oder die Kombination mit Balneotherapien beruhen im Wesentlichen auf den bekannten Effekten des ultravioletten Lichtes (s. Kapitel Phototherapie). Die Wirkungsweise von Balneotherapien ist weitgehend unbekannt. Es werden chemische, thermische und mechanische Effekte diskutiert, welche u. a. Auswirkungen auf das Immunsystem haben könnten.

Dosis und Dosierungsschema

Standardschemata für Klimatherapien lassen sich nicht angeben, da die verschiedenen Modalitäten diesbezüglich deutlich divergieren. Prinzipiell erfolgen jedoch hochfrequente, häufig tägliche Anwendungen.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen zwei Studien [396, 397] mit dem Evidenzgrad C mit insgesamt 149 Patienten die Einschlusskriterien der Leitlinie. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau von 3.

Eine prospektive Fallserie von Cohen et al. zeigte, dass die Klimatherapie am Toten Meer, bestehend aus zwei Starksolebädern pro Tag in Kombination mit einem Sonnenbad, nach im Mittel etwa zwei Wochen Behandlung bei etwa 55 % der Patienten zu einer PASI-75-Reduktion führte und bei 87 % zu einer PASI-50-Reduktion [396].

Die Studie von Harari et al. zeigt, dass der therapeutische Effekt durch längeren Aufenthalt am Toten Meer noch gesteigert werden könnte. So hatten nach vier Wochen alle Patienten eine PASI-Reduktion um 50 %, 76 % hatten eine PASI-75-Reduktion und 63 % beendeten die Studie mit einer PASI-Reduktion um 100 % [397].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/ Sicherheit

Bei allen Therapieansätzen unter Verwendung von UV-Licht können auch UV-bedingte unerwünschte Wirkungen auftreten. Gerade bzgl. der Langzeitsicherheit müssen die unerwünschten Wirkungen der Phototherapie berücksichtigt werden (vgl. Kapitel Phototherapie).

Wesentliche Gegenanzeigen/ Anwendungsbeschränkungen

Klare Aussagen zu absoluten und relativen Gegenanzeigen lassen sich für Therapiekonzepte mit phototherapeutischen Komponenten machen. Diese entsprechen den im Kapitel Phototherapie genannten.

Absolute Gegenanzeigen*

- Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko

* vgl. [180]

Im Hinblick auf Klimatherapien werden einige Risikofaktoren kontrovers diskutiert. So ist beispielsweise hohes Lebensalter

Tabelle 53: Tabellarische Zusammenfassung Klimatherapie.

Klimatherapie	
Erstzulassung in Deutschland	klinische Erfahrung mit Klimatherapien seit über 200 Jahren
empfohlene Kontrollparameter	regelmäßige Inspektionen des Integumentes
empfohlene Initialdosis	Therapieschemata variieren je nach behandelnder Institution/Behandlungsort
empfohlene Erhaltungsdosis	Therapieschemata variieren je nach behandelnder Institution/Behandlungsort
klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	sehr variabel
Ansprechrate	sehr variabel (EN 3)
wesentliche Gegenanzeigen	abhängig von der gewählten Modalität
wichtige UAW	abhängig von der gewählten Modalität
wichtige Arzneimittelinteraktionen	entfällt
sonstiges	–

oder Hypertension nicht unbedingt als Gegenanzeige zu werten [398].

Arzneimittelinteraktionen

Phototoxisch oder photoallergisch wirk-same Medikamente können im Rahmen der Durchführung von Klimatherapien die Entstehung einer Dermatitis solaris provozieren. Es sollte daher vor Einleitung einer Phototherapie eruiert werden, ob entsprechende Medikamente angewandt werden und ob ggf. ein Absetzen derselben möglich ist (vgl. Kapitel Phototherapie).

Anwendungshinweise

Klimatherapien werden i. d. R. in spezia-lisierten Therapiezentren mit entspre-chend geschultem Personal durchgeführt und gestalten sich daher weitestgehend unproblematisch.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Klimatherapien sind besonders in Kom-bination mit einer Balneotherapie an be-stimmte geographische Regionen sowie dort befindliche spezialisierte Einrich-tungen gebunden. Im Gegensatz zu eini-gen anderen europäischen Ländern wer-den in Deutschland entsprechende Therapien nur in kleinerem Umfang durchgeführt (z. B. Nord- und Ostsee). Patienten äußern sich häufig positiv über diese Therapieformen. Nicht selten wird eine ausgeprägte Verminderung der psy-chischen Krankheitsbelastung während entsprechender Therapieaufenthalte ge-nannt, weil der stigmatisierende Effekt sichtbarer Symptome im Kreis anderer Erkrankter wegfällt.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 39 bewerteten Studien erfüllen zwei die Einschlusskriterien der Leitlinie (EG C). Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 3.

Während einer zwei- bzw. vierwöchi-gen Therapie am Toten Meer wurde ein PASI-75-Ansprechen zwischen 55 % (zwei Wochen) und 76 % (vier Wochen) gemessen (EN 3).

Im Fall einer kombinierten Strategie un-ter Verwendung natürlicher photothera-peutischer Prinzipien werden Wirksamkeit und Sicherheit im Wesentlichen durch ebendiese determiniert.

Klimatherapien sind definitionsgemäß an bestimmte geographische Regionen sowie dort befindliche spezialisierte Einrichtungen gebunden.

Therapieempfehlung

Die Integration von Klimathera-pien z.B. am Toten Meer in das Behandlungskonzept von Patien-ten mit über Jahre bestehender therapiebedürftiger Psoriasis vul-garis kann empfohlen werden. ↑

Im Rahmen der Akutbehandlung bzw. Kurzzeittherapie können diese Ansätze nicht empfohlen werden. ↓

8.2 Psychosoziale Therapie

Gerhard Schmid-Ott, Michael Sebastian (aufbauend auf Gerhard Schmid-Ott, Markus Friedrich, Michael Sebastian)

Einleitung

Eine psychosoziale Behandlung der so-matischen Symptome der Psoriasis vul-garis kann immer nur in Form einer Erg-änzung einer topischen oder systemischen Therapie erfolgen. Es ist nicht davon auszugehen, dass alle Patien-tinnen und Patienten durch Stress gleichermaßen eine Verschlechterung ihrer Psoriasis vulgaris erfahren und insofern von einer additiven psychoso-zialen Behandlung in Bezug auf eine Besserung der Hautsymptomatik profi-tieren. Die klinische Erfahrung weist darauf hin, dass dies eher bei denjenigen mit einer chronisch-rezidivierenden als mit einer chronisch-stationären Form der Fall ist [399].

Bisher wurde jedoch noch nicht systema-tisch untersucht, inwieweit eine ergän-zende psychosoziale Therapie der Psoria-sis vulgaris die Lebensqualität der Erkrankten verbessert.

Insofern ist von zukünftigen Studien zu fordern, dass sie zumindest die prädik-tive Bedeutung der subjektiven Stressre-aktivität bestimmen [400].

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Psoriasis vulgaris

In der US-amerikanischen Studie von Rapp et al. war der Einfluss der Psoriasis vulgaris auf die Lebensqualität der Er-krankten ebenso ausgeprägt wie der von anderen chronischen und zum Teil le-bensbedrohlichen Krankheiten (z. B. Krebserkrankungen, Herzinfarkte und chronische Lungenerkrankungen) [3]. Lediglich Patienten mit einer dekom-pensierten Herzinsuffizienz hatten eine deutlich stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit. Eine wesent-

lich stärkere Einschränkung der seeli-schen Gesundheit wurde nur bei Patien-ten mit Depressionen gefunden [3]. Mehrere Übersichtsarbeiten thematisie-ren die Lebensqualität von Psoriasispati-entinnen und -patienten [401, 402]. Es ist zu fordern, dass die Lebensqualität in allen Psoriasis-Therapiestudien als Ziel-kriterium neben somatischen und gege-benenfalls ökonomischen Parametern berücksichtigt wird [401].

In einer Befragung des Deutschen Psoriasis Bundes e. V. war die generelle Belastung im Alltag durch die Erkrank-ung bei etwa 27 % der insgesamt 3 753 Befragten „geringgradig“, bei etwa 45 % „problematisch“ und bei etwa 25 % „stark“ [2]. Der „Psoriasis Disability Index“ (PDI) [403] misst die mit der Psoriasis vulgaris assoziierten psychoso-zialen, aber auch körperlichen Ein-schränkungen; diese sind stark mit der Minderung der Lebensqualität assoziiert. Bei etwa 50 % der Teilnehmer der Studie lag in Bezug auf die Fläche der erkrank-ten Haut eine „leichte“ Psoriasis vulgaris vor (definiert als < 3 % der Körperober-fläche). Hier betrug der PDI im Durch-schnitt 9 (Rangfolge des PDI, der aus ei-ner Skala besteht, geht von 0–45 = maximale Beeinträchtigung), bei etwa 35 % lag eine „mittelschwere“ Psoriasis vulgaris vor (3–10 % der Körperober-fläche) mit einem durchschnittlichen PDI von 14 und bei etwa 15 % der Be-fragten eine „schwere“ Psoriasis vulgaris (> 10 % der Körperoberfläche) und ei-nem durchschnittlichen PDI von 19.

Schulungsprogramme für Patienten mit Psoriasis vulgaris

Patientenschulungen stellen vor dem Hintergrund der beschriebenen deutli-chen psychosozialen Belastung eines er-heblichen Anteils der Psoriasispatientin-nen und -patienten eine wesentliche und ökonomische Form einer additiven psy-chosozialen Behandlung der Psoriasis vulgaris dar. Für Patienten mit Psoriasis vulgaris wurden unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologi-sche Prävention (ADP) Schulungskon-zepte durch eine interdisziplinäre und interprofessionelle Konsensuskonferenz „Schulung von Patienten mit chronisch entzündlichen Dermatosen“ erarbeitet (Tabelle 54).

Übergeordnetes Ziel einer Schulung ist es, die Teilnehmer in die Lage zu versetzen, Inhalte und Hintergründe

Tabelle 54: Psoriasissschulung nach den Kriterien der ADP.

	Stundeneinheit	Themen
Vorbereitung	1 h Dermatologie	Erstgespräch (einzeln), Anamnese, klinische Untersuchung
1. Tag	1 h Dermatologie (optional: Rheumatologe)	Psoriasis/-arthritis Definition, Klinik, Ätiologie Pathogenese/Pathophysiologie im Vergleich zur Physiologie
	1 h Psychologie	Einführung in die Psychosomatik – körperliches und seelisches Erleben Krankheitsverarbeitung, Wechselwirkungen zwischen Psyche und Haut. Was ist Stress, wie entsteht er? Individuelle Belastungen, Eu- und Distress, Einführung in die systematische Entspannung (z. B. Progressive Muskelrelaxation/Autogenes Training)
2. Tag	2 h Dermatologie	Psoriasis vulgaris Provokationsfaktoren, assoziierte Erkrankungen, Hautpflege, Lokaltherapie
3. Tag	1 h Dermatologie	Psoriasis vulgaris systemische und UV-Therapie, Klimatherapie, ambulante, teilstationäre u. stationäre Rehabilitation
	1 h Psychologie	systematische Entspannung, Selbstsicherheit <i>Rollenspiel I:</i> „Begegnung mit Bekannten und Familienangehörigen“, beispielsweise Urlaubsplanung, soziales „Randerleben“ <i>Rollenspiel II:</i> „Wie erkläre ich Psoriasis vulgaris anderen?“ und „Begegnung mit einem Fremden“, z. B. „neuer Kunde in dem Geschäft, in dem man arbeitet“
4. Tag	1 h Ökotrophologie	Diäten/Ernährungsempfehlungen bei Psoriasis vulgaris, vollwertige Ernährung, Ernährungsempfehlungen bei Begleiterkrankungen, die Bedeutung von Alkohol, Genussmitteln, Gewürzen u. a. als individuelle Reizfaktoren
	1 h Psychologie	systematische Entspannung <i>Rollenspiel III:</i> „Umgang mit Wut, Angst, Scham, Verzweiflung und anderen negativen Gefühlen“
5. Tag	1 h Dermatologie	Sozialrechtliche Aspekte, wissenschaftlich nicht gesicherte Therapieverfahren, Selbsthilfe, Überprüfung des Lernerfolges
	1 h Psychologie	systematische Entspannung, Arzt-Patienten-Verhältnis, Selbsthilfe

wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse und Therapien der Psoriasis vulgaris zu verstehen, zu werten und für sich nutzen zu können.

Ziele einer Patientenschulung, modifiziert nach Schmid-Ott et al. [404]:

- Steigerung der Therapiemotivation
- Stärkung der Selbstwirksamkeit
- adäquate Krankheitsbewältigung
- Betonung der Ressourcen des Patienten
- Steigerung der Kompetenzen des Patienten im Umgang mit der Erkrankung
- Förderung der Eigenverantwortung des Patienten
- Verhinderung eines progredienten Krankheitsverlaufs
- Vermeidung von Spätfolgen und Reduktion psychosozialer Folgekosten
- Unterstützung der akutmedizinischen Versorgung

- effizientere Nutzung der Ressourcen des Gesundheitssystems

Die Durchführung kann zum einen ambulant und wohnortnah, z. B. in der Praxis eines niedergelassenen Hautarztes, in einer Tagesklinik oder im Rahmen einer ambulanten Rehabilitation erfolgen.

Die Indikationsstellung zu einer Patientenschulung sollte durch den behandelnden Dermatologen in Niederlassung oder Klinik bei einer gesicherten Diagnose der Psoriasis vulgaris und einem Mindestbestehen der Hauterkrankung von sechs Monaten erfolgen. Den Patienten sollte eine regelmäßige Teilnahme möglich sein, dabei ist eine Schulung bei chronischem bzw. chronisch-rezidivierendem Verlauf auch in einer symptomarmen bzw. erscheinungsfreien Krankheitsphase sinnvoll.

Für die Inhalte der dermatologischen Schulung ist von großer Bedeutung, dass nicht nur theoretisches Wissen, sondern „Handlungswissen“ vermittelt wird. Betroffene sollen Erkenntnisse gewinnen, die für ihr Verhalten bedeutungsvoll sind, z. B.: Wie lange kann ich meine Hautsymptome selbst behandeln, wann muss ich einen Arzt aufsuchen? Zusätzlich erleben Menschen mit Psoriasis vulgaris einen offeneren Austausch untereinander häufig als sehr entlastend, da ein solcher Austausch meist mit „normalen“ bzw. gesunden Menschen nur schwer möglich ist. Im Verhaltens- und Kommunikationstraining (psychologischer Teil der Patientenschulung) geht es z. B. um das Erkennen von problematischer und günstiger Krankheitsverarbeitung bzw. -bewältigung, um den Umgang mit Ängsten, „Stress“, Scham- und Schuldgefühlen

sowie dem Gefühl, ausgegrenzt zu werden (Stigmatisierung). Hierbei wird nicht „nur“ über eine bestimmte Situation gesprochen, sondern sie wird in Rollenspielen „nachgespielt“. Zusätzlich erhalten die Schulungsteilnehmer eine Einführung in systematische Entspannungsverfahren, die ein bewährtes Verfahren zur Stressverringering darstellen. Über dieses Wissen hinaus kann die Entspannungstechnik der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson im Rahmen der Schulung praktisch eingeübt werden. Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Schulungen von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen zeigten, dass die meisten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer sie als nützlich einschätzten. Vor allem die Möglichkeit, ohne Zeitdruck offen alle Fragen stellen zu können, wurde positiv bewertet. Auch wenn die Psoriasis vulgaris durch eine entsprechende Schulung nicht „geheilt“ werden kann, ist es wahrscheinlich, dass der Umgang damit erleichtert wird, teilweise bessert sich sogar der Hautzustand bzw. der Abstand zwischen den einzelnen Schüben wird verlängert.

Wirkmechanismus

Untersuchungen über Wirkmechanismen einer psychosozialen Behandlung stehen bisher noch aus. Der signifikante stressinduzierte Anstieg von zytolytischen CD8+/CD16-/CD11b+-T-Lymphozyten und ihr signifikanter Abfall eine Stunde nach Stress im Blut bei Psoriasispatientinnen und -patienten, nicht jedoch bei gesunden Kontrollpersonen [405], stellt einen möglichen, pathophysiologisch relevanten Mechanismus der Wirkung von mentalem Stress dar, der wiederum durch eine psychosoziale Behandlung reduziert werden könnte; empirische Belege dafür fehlen jedoch bis jetzt.

Dosierung und Dosierungsschema

Eine entsprechende psychosoziale Behandlung sollte 1 x/Wo stattfinden, entweder in einer Gruppensitzung bei Meditation oder Psoriasis-Symptom-Management [216, 406] oder einem Einzelgespräch bei spezifischer Hypnose [407] und sie sollte je nach Therapieform sechs [406] bzw. 20 [216] bis maximal 13 Wochen [407] dauern. Sie sollte durch einen Arzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, einen psychologischen Psychotherapeuten oder

einen Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie durchgeführt werden.

Wirksamkeit

Insgesamt erfüllen drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zwei mit dem Evidenzgrad B [216, 407] und eine mit dem Evidenzgrad C [406] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 4.

Die Therapieverfahren der eingeschlossenen drei Studien umfassen jeweils eine Studie mit Meditation [216], eine mit Hypnose und Verwendung spezifischer Suggestionen [407] sowie eine mit (verhaltenstherapeutischem) Psoriasis-Symptom-Management [406].

Einen deutlichen positiven Effekt von Meditation in Kombination mit Phototherapie konnten Kabat-Zinn et al. (EG B) zeigen [216]. Bei 37 untersuchten Patienten konnte die notwendige Behandlungsdauer bis zum Erreichen eines vollständigen Abheilens der Hautläsionen bei 50 % der Patienten unter UV-B-Therapie bei zusätzlichen Meditationsübungen von 121 auf 84 Tage und bei PUVA-Therapie von 112 auf 78 Tage bei jeweils 3 x/Wo erfolgreicher Phototherapie reduziert werden.

Die Studie von Tausk et al. (EG B) enthält einen erheblichen Bias, weil von ursprünglich 691 angesprochenen Psoriasispatientinnen und -patienten nur elf an der Studie teilnahmen [407], bei Fortune et al. (EG C) waren es 93 von 209 [406]. Die Dropoutrate lag bei 14 von 37, d. h. ca. 38 % [216], zwei von elf, d. h. ca. 18 % [407] bzw. 35 von 93, d. h. ca. 27 % [406]. Eine Aussage über den Wirkbeginn der zusätzlichen psychosozialen Behandlung kann nicht gemacht werden. Untersucht wurde vielmehr, inwieweit sie die Wirkung einer topischen oder systemischen dermatologischen Therapie verbessern kann. Katamnestiche Untersuchungen über einen Einjahreszeitraum (Fortune et al., EG C, führte lediglich eine halbjährige Katamnese durch [406]) stehen genauso aus wie Studien dazu, inwieweit eine länger dauernde psychosoziale Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer chronisch-rezidivierenden Psoriasis vulgaris den Zeitraum zwischen den Exazerbationen verlängern kann, was die klinische Erfahrung nahe legt.

Es ist festzuhalten, dass die Wirkungen einer psychosozialen Behandlung in Form eines Psoriasis-Symptom-

Managements [406] bzw. einer Patientenschulung (s. u.) differenziert werden können in direkte Effekte auf die Hautsymptomatik, z. B. durch ein verbessertes Stressmanagement und in indirekte Effekte auf die Entwicklung der Psoriasis vulgaris, z. B. durch eine verbesserte Adhärenz/Compliance und einen rationaleren Umgang mit dermatologischen Standardtherapien mit mehr Übernahme von Selbstverantwortung, z. B. in Form einer schnelleren Inanspruchnahme eines Dermatologen bei einer Exazerbation und ggf. einer adäquateren Intervalltherapie. Das Ziel aller psychosozialen Behandlungen von Patientinnen und Patienten mit allen Formen einer Psoriasis vulgaris ist die Verbesserung der Lebensqualität der Erkrankten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Prinzipiell ist eine Verschlechterung sowohl der somatischen Symptome wie der psychischen Situation durch eine begleitende psychosoziale Behandlung denkbar. Allerdings ist eine kausale Zuordnung aufgrund bisher nicht bekannter Interaktionen von Behandlung, Hautzustand und der additiven psychologischen Therapie nicht möglich.

Vermeidung/Behandlung von UAW

Zur Erkennung von unerwünschten psychischen Wirkungen einer psychosozialen Behandlung sollte eine regelmäßige Erfassung wesentlicher psychischer Symptome (vor Therapiebeginn und dann alle vier Wochen) erfolgen, z. B. mit der Anxiety aus Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [408], der speziell für Patientinnen und Patienten mit somatischen Störungen konzipiert wurde, international eingesetzt wird und von der eine validierte deutsche Version vorliegt. Für den Fall, dass damit eine deutliche Erhöhung der Ängstlichkeit bzw. Depressivität diagnostiziert wird, muss entweder eine psychotherapeutische bzw. eine psychopharmakologische Krisenintervention erfolgen, für die ein Arzt für psychotherapeutische Medizin bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie hinzugezogen werden muss, und ggf. eine Unterbrechung bzw. ein Abbruch der psychosozialen Behandlung erfolgen. In diesem Zusammenhang muss jedoch hervorgehoben werden, dass gegenüber einer topischen oder systemischen dermatologischen Therapie der Vorteil einer

additiven psychosozialen Behandlung darin besteht, dass keine somatischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten.

**Wesentliche Gegenanzeigen/
Anwendungsbeschränkungen**

Absolute Gegenanzeigen

- akute Suizidalität
- akute Psychose
- mangelhafte Sprachkenntnisse

Wichtige relative Gegenanzeigen

- andere komorbide psychische Störungen, die unabhängig von der Psoriasis vulgaris diagnostiziert wurden, wie Angst- oder depressive Störungen
- aktueller Substanzmissbrauch

Arzneimittelinteraktionen

Entfällt.

Anwendungshinweise

- Psychosoziale Anamnese, Testpsychologische Untersuchungen (siehe oben)

Spezielle Aspekte beim Therapieabbruch

Hier sollte eine Exazerbation psychischer Symptome, z. B. der Ängstlichkeit bzw. Depressivität inkl. Suizidalität explizit thematisiert und ggf. ein Arzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie konsiliarisch hinzugezogen werden.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Praktikabilität einer zusätzlichen psychosozialen Behandlung für den Dermatologen ist häufig eingeschränkt. Der Dermatologe kann jedoch ggf. nach Auslösern für die Erkrankung fragen und eventuelle psychosoziale Trigger identifizieren. Wenn die Patienten unter Juckreiz leiden oder sich in ihrer Sexualität beeinträchtigt fühlen, kann dies zu Depressivität und sozialem Rückzug führen. Diese Themen werden meist erst auf aktive Ansprache des Arztes berichtet. Es ist dann Aufgabe des Dermatologen, zu versuchen, den Patienten vorsichtig für eine umfassendere bio-psychosoziale Sichtweise zu sensibilisieren und ihn ggf. auf entsprechende Therapieoptionen (Schulung, Selbsthilfegruppe, Psychotherapie, Entspannungsverfahren, psychosomatische Grundversorgung, z. B. durch den Hausarzt, etc.) hinzuweisen. Eine additive

psychosoziale Behandlung sollte interdisziplinär durch einen Arzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, einen psychologischen Psychotherapeuten oder einen Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie durchgeführt werden. Die Praktikabilität einer Schulung für den Patienten ist durch den erheblichen Zeitaufwand (1 x/Wo ca. zwei Stunden) begrenzt. Außerdem haben viele Erkrankte Angst vor einer Doppelstigmatisierung, d. h. einer psychosozialen Diskriminierung nicht nur wegen ihrer Hautsymptome, sondern auch wegen einer Psychotherapie, welche häufig mit den Attributen verrückt, gefährlich oder unheilbar verbunden wird. Die von der ADP, dem DDG bzw. dem BVDD initiierte interdisziplinäre Patientenschulung, welche über fünf Doppelstunden 1 x/Wo oder auch an zwei Wochenenden ambulant in Gruppenform durchgeführt wird, ist demgegenüber weniger stigmatisierend; so vermutlich auch das Psoriasis-Symptom-Management [406].

Kosten

Schulungsmaßnahmen

Als Grundlage der Kostenkalkulation kann das „Modellvorhaben zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) – ein nationales, prospektives Multizenterprojekt zur Entwicklung und Erprobung eines standardisierten Patientenschulungsprogramms“ dienen. Hier kostet eine Schulung über sechs Doppelstunden 400 €/Patient. Bei einem vergleichbaren Schulungsprogramm für Patienten mit Psoriasis vulgaris über fünf Doppelstunden entstünden somit Kosten von 335 €/Patient.

Hypnosetherapie

Die Kosten für eine Therapiestunde im Einzelsetting betragen ca. 60 €/h. Dies ergibt für eine spezifische Hypnosetherapie über 26 Wochen im Einzelsetting Kosten in Höhe von 1 560 €.

Besonderheiten

Keine.

Kombinationstherapie

Eine psychosoziale Therapie stellt grundsätzlich nur eine Ergänzung zu anderen Formen der Psoriasis Therapie dar.

Zusammenfassende Beurteilung

Von neun bewerteten Studien erfüllen drei die Einschlusskriterien der Leitlinie. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 4.

Diese Studien über eine additive, psychosoziale Behandlung von Psoriasispatientinnen und -patienten mit den Evidenzgraden B bzw. C sowie einer erheblichen Stichprobenselektion und einer nicht unerheblichen Dropoutrate lassen zurzeit keine endgültigen Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit dieser Therapien zu. Vorteilhaft sind allerdings die geringen unerwünschten Wirkungen.

Bei einer psychosozialen Behandlung als Psoriasis-Symptom-Management bzw. Patientenschulung können direkte Effekte auf die Hautsymptomatik, z. B. durch ein verbessertes Stressmanagement, und indirekte Effekte auf die Entwicklung der Psoriasis, z. B. durch eine verbesserte Adhärenz/Compliance, erreicht werden.

Diese beiden Therapieformen sollten weiter empirisch untersucht werden.

Therapieempfehlung

Bei jedem Psoriasispatienten sollten die möglichen Auswirkungen der Erkrankung auf den sozialen, emotionalen und psychischen Bereich berücksichtigt werden. ↑↑

Der Hinweis auf Selbsthilfegruppen ist empfehlenswert. ↑↑

Auf die Möglichkeit der Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft dermatologischer Prävention der DDG sollte hingewiesen werden. ↑↑

Bei sehr starkem Leidensdruck sowie wiederholter deutlicher Exazerbation der Psoriasis vulgaris unter Stress kann eine Vorstellung bei einem Arzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, bei einem psychologischen Psychotherapeuten oder Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie erfolgen, falls der Patient dieses wünscht. ↑↑

9 Implementierung und Evaluation

Alexander Nast, Berthold Rzany

Implementierung der Leitlinie

Die Implementierung ist ein maßgeblicher Bestandteil des Erfolges einer Leitlinie. Die Implementierung wird im Rahmen der Veranstaltungen von BVDD und DDG weiter fortgeführt werden. Die Disseminierung der Leitlinie erfolgt durch die Publikation der Vollversion sowie analog dazu durch die Erstellung einer Kurzfassung (Kitteltaschenversion), einer eVersion sowie einer Fassung für Patienten. Es sollen sowohl lerntheoretische Ansätze als auch soziale Interaktionen als Medien genutzt werden.

Evaluation der Leitlinie und der Implementierungsstrategie

Die Veränderungen durch die Veröffentlichung einer Therapieleitlinie sind schwer zu erfassen, da jede Therapieentscheidung eine Einzelfallentscheidung ist. Eine generelle Überprüfung, ob die optimale Therapie ausgewählt wurde oder nicht, ist im medizinischen Alltag nicht praktikabel und zur Bewertung des Nutzens der Leitlinie auch nicht sinnvoll. Aufbauend auf den Zielen der Leitlinie können jedoch verschiedene Parameter betrachtet werden, an denen die Kenntnis und Orientierung an der Leitlinie beobachtet werden könnten. Hierzu soll untersucht werden, ob sich der Einsatz der verschiedenen Therapieoptionen entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie verändert.

Aktualisierung

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung. Im Bereich der Therapie der Psoriasis vulgaris sind für die konventionellen Therapieverfahren in den nächsten Jahren keine bedeutenden Veränderungen zu erwarten, im Bereich der Gruppe der Biologics wird dagegen eine Aktualisierung eher notwendig sein.

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2014. Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die erweiterte interdisziplinäre Expertengruppe. Die Koordination des Updates erfolgt durch die dEBM Berlin. ICD-10 Ziffer: L40.0

10 Schnittstellendefinitionen

Martin Schlaeger

10.1 Ambulant – Stationär

Die Psoriasis vulgaris ist Gegenstand dieser Leitlinie. Für die Behandlung der Patienten mit Psoriasis vulgaris stehen in der ambulanten Versorgung eine Vielzahl von Therapieverfahren zur Verfügung. Die große Mehrheit der an Psoriasis vulgaris erkrankten Patienten kann ambulant suffizient versorgt werden. Einschränkend wirken zum Teil weite Wege bei hochfrequenten Therapien wie der ambulanten UV-Behandlung. In Deutschland wurden im Jahre 2000 etwa eine Million Patienten mit Psoriasis vulgaris ambulant behandelt. Die ambulanten und stationären Behandlungsfälle stehen etwa im Verhältnis 50 : 1 [11]. Die Zahl der stationär zu behandelnden Patienten ist bei gleicher Morbidität insgesamt rückläufig.

Das Ziel der stationären Behandlung der Psoriasis vulgaris hat sich gewandelt. Bis vor einem Jahrzehnt wurden eine weitgehende Erscheinungsfreiheit und das Erlernen der psoriasispezifischen Therapien angestrebt. Die Diagnosebezogenen stationären Vergütungssysteme zwingen inzwischen zu einem häufig standardisierten Vorgehen und einer anderen Definition des stationären Behandlungsziels. Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt der Psoriasis-Erkrankten von etwa zwei Wochen erlaubt nur die Induktion einer Rückbildung der Erkrankung, insbesondere bei ausgedehnten therapieresistenten Formen. Bei den entzündlichen Formen kann ein Schub oft gestoppt werden. Notwendig ist daher die anschließende Möglichkeit der weiteren ambulanten fachärztlichen Therapie oder Therapie in entsprechenden Versorgungseinrichtungen, auch der Rehabilitation.

Somit bestehen zurzeit folgende Indikationen zur stationären Aufnahme einer Psoriasis-Erkrankung:

Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris (Definition Schweregrad: siehe Einleitung). Die Indikation zur Aufnahme ergibt sich hier am ehesten über das Ausmaß der erkrankten Hautfläche, die Krankheitsaktivität und die Intensität der Begleitsymptome (Juckreiz und Schuppung).

Ansonsten ist eine stationäre Aufnahme immer dann gerechtfertigt, wenn unter fachärztlicher Behandlung sachgemäß

durchgeführte, ambulante, indizierte Therapieverfahren nachweislich zu keinem Erfolg geführt haben.

Eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Psoriasis vulgaris, insbesondere an sichtbaren Stellen, oder schwere funktionelle Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit, z. B. bei Erkrankung von Händen und Füßen in entsprechenden Berufen, indizieren ebenfalls eine stationäre Therapie oder gegebenenfalls eine Rehabilitationsmaßnahme zu Lasten der Rentenversicherung, wenn die Erwerbsfähigkeit bedroht ist.

Nach Abwägung: Gleichzeitig bestehende Komplikationen durch Komorbidität wie z. B. Diabetes mellitus und andere Organerkrankungen sowie schwere körperliche Behinderung.

Darüber hinaus sind alle Not- und Sonderfälle der Psoriasis vulgaris wie die akute Erythrodermie, die Psoriasis vulgaris cum pustulatione und massive eruptive Schübe, insbesondere mit Allgemeinerscheinungen, eine Indikation für die stationäre Aufnahme.

10.2 Andere Fachbereiche

Dermatologie – Allgemeinmedizin

Die Versorgung von Patienten mit Psoriasis vulgaris findet bei Hautärzten und bei Allgemeinärzten statt. In der allgemeinärztlichen Praxis ist die Diagnose Psoriasis vulgaris mit 1,3 % eine eher seltene Erkrankung, bei den niedergelassenen Dermatologen mit 9,4 % der Männer und 6,8 % der Frauen eine häufige [11]. Die Behandlung einer leichten Psoriasis vulgaris kann sowohl durch den Facharzt für Dermatologie als auch durch den Facharzt für Allgemeinmedizin durchgeführt werden. Die Sicherung der Diagnose sollte wegen ihrer Tragweite durch den Dermatologen erfolgen, falls Unsicherheit bezüglich Diagnose oder Leidensdruck des Patienten besteht. Dies ist besonders wichtig, da sich durch die Diagnose Psoriasis vulgaris für den Patienten lebenslang weitreichende persönliche, materielle und versicherungsrechtliche Konsequenzen ergeben. Die Lebensqualität ist meist stark eingeschränkt. Deshalb soll die Einbindung des Dermatologen in das Betreuungskonzept ermöglicht werden.

Bei mangelndem Therapieerfolg bzw. bei Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie sowie bei Begleitkomplikationen

wie ausgeprägtem Pruritus, Erkrankung von Kopfhaut, Anogenitalregion und Nägeln sollte eine Überweisung an den Facharzt für Dermatologie erfolgen. Mittelschwere bis schwere Formen der Psoriasis vulgaris sollten auf Grund der größeren Erfahrung und des breiteren Spektrums der angewandten Therapieoptionen (z. B. Behandlung mit UV-Licht) durch den Facharzt für Dermatologie unter Beachtung möglicher Komorbiditäten kooperativ mitbehandelt werden.

Dermatologie – Rheumatologie

Beim Auftreten von Gelenkbeschwerden und gesicherter Diagnose einer Psoriasis-Arthritis sollte eine abgestimmte Diagnostik und Behandlung durch den Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Rheumatologie und durch den Dermatologen erfolgen.

Dermatologie – Psychosomatik

Bei sehr starkem Leidensdruck bzw. wiederholter deutlicher Exazerbation der

Psoriasis vulgaris unter Stress, kann eine Vorstellung bei einem mit der Problematik des Krankheitsbildes vertrauten Arztes für psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, psychologischer Psychotherapeut oder Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie erfolgen, falls der Patient dieses wünscht und ggf. eine psychosoziale Therapie eingeleitet werden (vgl. Kapitel Psychosoziale Therapien).

Verantwortlichkeiten

Projektleiter:	Prof. Dr. med. Berthold Rzany ScM
Projektkoordination / Methodik:	Dr. med. Alexander Nast Dr. med. Adel Sammain
Sekretariat:	Martin Hussain
Med. Dokumentation:	Ricardo Erdmann Stefanie Rosumeck

Korrespondenzanschrift

Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
E-Mail: info@psoriasis-leitlinie.de

„5+5 Gruppe“

<i>Dermatologen aus der Klinik (benannt von der DDG):</i>	
Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke* Stellvertreter: Dr. med. Tobias Weberschock	Zentrum der Dermatologie und Venerologie Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main
Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz*	Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Schittenhelmstraße 7, 24105 Kiel
Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Michael Ockenfels*	Haut- u. Allergieklinik, Klinikum Hanau Leimenstraße 20, 63540 Hanau
Dr. med. Sandra Philipp*	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Campus Mitte Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry*	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Campus Mitte Charitéplatz 1, 10117 Berlin

<i>Niedergelassene Dermatologen (benannt vom BVDD):</i>	
Prof. Dr. med. Kristian Reich*	Dermatologikum Hamburg Stephansplatz 5, 20354 Hamburg
Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Rosenbach*	Lotter Straße 58–61, 49078 Osnabrück
Dr. med. Martin Schlaeger*	Gottorpstraße 12, 26122 Oldenburg
Dr. med. Michael Sebastian*	Bahnhofstraße 1, 15831 Mahlow
Dr. med. Volker Streit*	Neue Straße 9, 21244 Buchholz

Erweiterte, multidisziplinäre Gruppe

<i>Pharmaökonomie:</i>	
Prof. Dr. med. Matthias Augustin*	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Martinistraße 52, 20246 Hamburg
<i>Pharmakologie:</i>	
Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Dieter Orzechowski*	Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
<i>Pflege:</i>	
Sigrid Müller*	Sanaderm GmbH & Co. KG Fachklinik für Hautkrankheiten, Allergologie und Lymphologie GmbH & Co. KG Löffelstelzer Straße 36, 97980 Bad Mergentheim
<i>Patientenvertreter:</i>	
Joachim Klaus* Joachim Koza*	Deutscher Psoriasis Bund e.V. Seewartenstraße 10, 20459 Hamburg
<i>Psychosomatik:</i>	
Prof. Dr. med. Gerhard Schmid-Ott*	Saale Reha-Klinikum Bad Kösen Klinik I Am Rechenberg 18, 06628 Bad Kösen
<i>Moderation des Konsensusverfahrens:</i>	
Prof. Dr. med. Berthold Rzany ScM	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Campus Mitte Charitéplatz 1, 10117 Berlin

*stimmberechtigte Teilnehmer am Konsensusverfahren

Review der Fachgesellschaften (2+2 Kommission)

Dr. med. Martin Schlaeger	Oldenburg, benannt vom BVDD
Dr. med. Michael Reusch	Hamburg, benannt vom BVDD
Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Herzinger	München, benannt von der DDG
Dr. med. Alexander Nast	Berlin, benannt von der DDG

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in andere Sprachen behält sich die Psoriasis-Leitliniengruppe auf unbefristete Zeit vor. Auch keine Auszüge dieses Werkes dürfen ohne schriftliche Einwilligung der Psoriasis-Leitliniengruppe in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Leitlinienfinanzierung

Das Update der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris ist ein gemeinschaftliches Projekt der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD). Das Projekt wurde durch den Förderverein der DDG finanziert. Die Experten erhielten außer einer Erstattung der Reisekosten keinerlei finanzielle Zuwendungen.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit, ohne Einflussnahme durch den Sponsor. Die Leitliniengruppe war frei in ihren Entscheidungen. Durch die vielfältige Zusammensetzung der Leitliniengruppe aus Klinikern und Niedergelassenen mit sehr unterschiedlichen potenziellen Interessenkonflikten geht die Leitliniengruppe von einer gegenseitigen Ausbalancierung dieser aus.

Danksagung

An erster Stelle möchten wir uns bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), vertreten durch Herrn Professor Luger und beim Berufsverband der deutschen Dermatologen e.V. (BVDD), vertreten durch Herrn Dr. med. Reusch, bedanken, die durch ihre finanzielle und ideelle Unterstützung, die Erstellung der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris ermöglicht haben. Unser besonderer Dank gilt allen Autoren und Co-Autoren, die mit einem nicht abzuschätzenden Maß an Zeit und Energie die klinischen Studien auswerten und das erlangte evidenzbasierte Wissen zusammen mit den eigenen Erkenntnisse zu Therapieempfehlungen formulierten. Ohne ihre Hilfe wäre es nicht möglich gewesen, diese aktualisierte S3-Leitlinie zu realisieren. Ferner bedanken wir uns bei den Teilnehmern des externen Reviews, die durch ihre kritische Beurteilung sowie viele hilfreiche Hinweise dafür sorgten, dass die nun vorliegende Leitlinie eine gut lesbare und verständliche Hilfestellung für Ärzte und interessierte Patienten darstellt. Bedanken möchten wir uns auch bei allen hier nicht genannten Mitwirkenden, die durch ihren Einsatz beigetragen haben, diese aktualisierte Fassung der ersten dermatologischen S3-Leitlinie zu erstellen.

Prof. Dr. med. Berthold Rzany
Dr. med. Alexander Nast

Interessenkonflikte

Matthias Augustin	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Biogen Idec, Essex Pharma, Janssen-Cilag und Wyeth. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Biogen Idec, Essex Pharma, Janssen-Cilag und Wyeth. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern durch die Firmen Abbott, Biogen Idec, Essex Pharma, Janssen-Cilag und Wyeth. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und im Berufsverband der Deutschen Dermatologen. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Wolf-Henning Boehncke	Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Firmen Abbott, Essex Pharma, Janssen-Cilag und Wyeth. Honorierte Vorträge für die Firmen Abbott, Biogen Idec, Essex Pharma, Janssen-Cilag, Wyeth und Serono. Erhalt von Forschungsmitteln durch die Firmen Abbott, Biogen Idec, Essex Pharma/Centocor und Wyeth. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Ricardo Erdmann	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Joachim Klaus	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Joachim Koza	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Ulrich Mrowietz	Beratertätigkeiten für pharmazeutische Firmen, deren Produkte in der Leitlinie erwähnt werden. Erhalt von Zuwendungen für Forschungsprojekte von Firmen, deren Produkte in der Leitlinie erwähnt werden. Mitglied im Deutschen Psoriasis Bund e. V., der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und im Berufsverband der Deutschen Dermatologen. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Sigrid Müller	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Alexander Nast	Honorar für Vortragstätigkeiten bei unabhängigen Symposien, welche jedoch indirektes Industriesponsoring der Firmen Pfizer, Johnson Johnson sowie Abbott erhalten haben. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, in der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung sowie in der European Academy of Dermatology and Venereology. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Hans-Michael Ockenfels	Dozent für Neurodermitis für Klosterfrau Bedan. Patent Nr. 10310913: Erfindung eines Lasersystems zur Behandlung von Hautkrankheiten. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und im Berufsverband der Deutschen Dermatologen. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Hans-Dieter Orzechowski	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Sandra Philipp	Vergütung von Tätigkeiten im Rahmen einer klinischen Studie durch die Firma Abbott. Referententätigkeit für die Firmen Abbott, Merck Serono, Wyeth, Revotar, Essex Pharma, Biogen Idec und Janssen-Cilag. Referententätigkeit für Pro Haut e. V. Co-Autorenvertrag mit dem Georg Thieme Verlag. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, in der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung sowie in der European Academy of Dermatology and Venereology. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Kristian Reich	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Biogen Idec, Centocor, Wyeth, Pfizer, Merck, Leo, Norvartis, Essex Pharma, Intendis, Abbott, Celgene und Medac. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Biogen Idec, Centocor, Wyeth, Pfizer, Merck, Leo, Norvartis, Essex Pharma, Intendis, Abbott, Celgene und Medac. Teilnahme an klinischen Studien mit Honorar von den Firmen Biogen Idec, Centocor, Schering Plough, Abbott, Norvartis, Celgene und Leo. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der European Academy of Dermatology and Venereology, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates von PsoBest und Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des Psoriasis Bundes e.V. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.

Thomas Rosenbach	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Merck Serono, Wyeth, Essex Pharma, Abbott, Janssen-Cilag und Leo. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Merck Serono, Wyeth, Essex Pharma, Abbott, Janssen-Cilag, Leo, Biogen Idec, Intendis, Immedis, Horn GmbH und Medical Training. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Im Bundesverband der Deutschen Dermatologen und im Deutschen Psoriasis-Bund. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Stefanie Rosumeck	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Berthold Rzany	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Wyeth und Essex Pharma bis zum Jahr 2009. Förderung der Stiftungsprofessur durch die Firmen Wyeth und Biogen Idec von 2008 bis 2010. Erstellung einer Übersichtsarbeit zur Erhaltungstherapie bei Psoriasis vulgaris im Auftrag der Firma Wyeth im Jahr 2010. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Adel Sammain	Gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.
Martin Schlaeger	Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und im Berufsverband der Deutschen Dermatologen. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Gerhard Schmid-Ott	Honorierter Vortrag für die Firma Pfizer zum Thema „Somatopsychische und psychosomatische Aspekte des Schmerzes“ am 15.09.2010 in Detmold. Zugehörigkeit zur Medizinischen Hochschule Hannover. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Michael Sebastian	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Wyeth und Janssen-Cilag. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Wyeth, Janssen-Cilag, Biogen Idec und Leo. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Wolfram Sterry	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Pfizer, Wyeth, Serono, Schering-Plough und Allmiral. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Pfizer, Wyeth, Serono, Schering-Plough und Allmiral. Stellvertretender Leiter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und stellvertretender Leiter der Leitlinienkommission des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Volker Streit	Berater bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat für die Firmen Abbott, Wyeth und Leo. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften für die Firmen Abbott, Wyeth und Leo. Mitglied in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und im Berufsverband der Deutschen Dermatologen. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.
Tobias Weberschock	Mitglied im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierter Medizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und im Guidelines International Network. Hieraus ergeben sich nach Meinung des Autors keine Interessenkonflikte.

Die Dokumentation und Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte erfolgte mit dem Standardformular „Erklärung über Interessenkonflikte“ der AWMF. Die ausgefüllten Formulare sind online, auf der Webseite <http://www.psoriasis-leitline.de> einsehbar. Durch die Vielfältigkeit der Zusammensetzung der Leitliniengruppe wurde davon ausgegangen, dass sich mögliche Interessenkonflikte gegenseitig ausbalancieren.

Glossar

Adhärenz	Bezeichnet die Einhaltung der gemeinsam von Patient und Arzt erstellten Therapiekonzeptes.
Biologics	Umgangssprachliche Kurzform für „Biological Products“ (deutsch: Biologikum), jedes/r Virus, therapeutische Serum, Toxin, Antitoxin, Impfstoff, Blut, Blutbestandteil oder Blutderivat, Allergen, oder analoges Produkt, welches für die Prävention, Behandlung oder Heilung menschlicher Erkrankungen oder Verletzungen eingesetzt werden kann (Abschnitt 21 C.F.R. § 600.3 des sogenannten „Code of Federal Regulations“ (C.F.R.) der FDA).
Clearance	Bezeichnet die vollständige Rückbildung der Hautveränderungen.
Dermatitis solaris	Eine entzündliche Rötung der menschlichen Haut durch kurzweilige UV-Strahlung.
Evidenz (evidence)	Im Lateinischen steht „evidencia“ eigentlich für die „Augenscheinlichkeit“. Im Kontext der Evidenzbasierten Medizin leitet sich der Begriff jedoch von dem englischen Wort „evidence“ (Nachweis, Beweis) ab und bezieht sich auf die Informationen aus klinischen Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.
Firstline	Therapieoption der 1. Wahl.
Head-to-head-trial	Studie mit direktem Vergleich zweier Therapieformen.
Idiosynkrasie	Angeborene oder erworbene, z. T. schwer verlaufende Überempfindlichkeiten schon beim ersten Kontakt gegen bestimmte, von außen zugeführte Stoffe, aber auch akustische oder visuelle Reize sowie Personen oder Gegenstände, die nicht durch eine Reaktion des Immunsystems hervorgerufen werden, sondern durch Fehl-/Nichtfunktion defekter oder Fehlen intakter Enzyme.
Intention-To-Treat-Analyse (ITT)	Analyse-Technik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben.
Katamnese	Bericht über eine Krankheit nach deren Beendigung und weitere Beobachtung des Patienten.
Loading Dose	Die initiale hohe Dosis eines Medikaments, um im Gewebe und Flüssigkeiten schnell eine effektive Konzentration zu erreichen.
Number Needed to Treat (NNT)	Die NNT gibt wieder, wie viele Patienten mit einer bestimmten Behandlung therapiert werden müssen, um im Vergleich zu einer anderen Behandlung (häufig Standardmethode oder Placebo) einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen bzw. ein zusätzliches negatives Ereignis zu vermeiden.
Off-Label-Use	Einsatz eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung durch das BfArM.
Psoriasis vulgaris	Synonym mit Psoriasis en plaque bzw. Plaque-Psoriasis.
Randomisierung	Unter Randomisierung versteht man die Zuteilung von Personen zur Interventions- oder Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip, um nicht bekannte, personengebundene Störgrößen gleichmäßig zu verteilen.
Rebound	Bezeichnet das rasche, verstärkte Wiederauftreten einer Erkrankung nach Therapieende.
Relapse	Bezeichnet den Verlust von ≥ 50 % der initial durch die Therapie erzielten Besserung (deutsch: Rückfall).
Secondline	Therapieoption der 2. Wahl.
Verblindung	Geheimhaltung der Gruppenzuordnung (Therapie oder Kontrolle) vor Patienten, Studienärzten, Pflegepersonal oder Auswertern, die an einer Studie teilnehmen.

Literatur

- 1 Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 533–7.
- 2 Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, Mrowietz U. [Psychosocial consequences of psoriasis - an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. *Hautarzt* 2005; 56: 466–72.
- 3 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401–7.
- 4 Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 136–9.
- 5 Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 581–3.
- 6 Zaghoul SS, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Archives of Dermatology* 2004; 140: 408–14.
- 7 Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2006; 20: 370–9.
- 8 Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 803–6.
- 9 Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1337–42.
- 10 Berger K, Ehlken B, Kugland B, Augustin M. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 511–8.
- 11 Traupe H, Robra BP. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2002: 1–15.
- 12 Radtke MA, Augustin M. Economic considerations in psoriasis management. *Clin Dermatol* 2008; 26: 424–31.
- 13 Nast A, Augustin M, Boehncke WH, Klaus J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Weisenseel P, Rzany B. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of psoriasis vulgaris - Update: „Therapeutic options“ and „Efalizumab“. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 65–6.
- 14 Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111–38.
- 15 Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 Suppl 2: S1–126.
- 16 Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5 Suppl 3: 1–119.
- 17 Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987–1019.
- 18 Van Zuiden Communications (Hrsg.). Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. 2003.
- 19 Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351–64.
- 20 Augustin M. Pharmako-Ökonomische Angaben. Stand Juli 2010.
- 21 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147–51.
- 22 Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 258–62.
- 23 Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1040–7.
- 24 Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Archives of Dermatological Research* 2006; 298: 309–19.
- 25 Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekblom A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225–30.
- 26 Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735–41.
- 27 Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2007; 157: 68–73.
- 28 Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of

- mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology* 2007; 143: 1493–9.
- 29 Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research* 2006; 298: 321–8.
- 30 Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 271–6.
- 31 Gerdes S, Mrowietz U. Impact of comorbidities on the management of psoriasis. *Curr probl dermatol* 2009; 38: 21–36.
- 32 Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2010; 24: 885–92.
- 33 Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 233–5.
- 34 Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, Traupe H, Mössner R, Reis A, Burkhardt H. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*–857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 2056–64.
- 35 Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *American Journal of Human Genetics* 2007; 80: 273–90.
- 36 Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, Timms K, Gutin A, Abkevic V, Burden AD, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC, Nestle FO. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; 122: 201–6.
- 37 Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 496–509.
- 38 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Dauden E, Gisondi P, Iversen L, Kemeny L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaeert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research* 2010.
- 39 Schoffski O, Augustin M, Prinz J, Rauner K, Schubert E, Sohn S, Reich K. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 209–18.
- 40 Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 62–7.
- 41 Rychlik R, Rusche H, Augustin M. Systematik der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2004; 9: 245.
- 42 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010; 162: 633–6.
- 43 Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; 216: 366–72.
- 44 Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 812–8.
- 45 Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 125–35.
- 46 Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke M, Augustin M. Cost Effectiveness of Biologic Therapy in Remission Induction of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology* in press.
- 47 Augustin M, Peeters P, Radtke M, Moehling U, Lapp C. Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. A comparison of calcipotriol/betamethasone (Daivobet/Dovobet/Taclonex) once daily and a morning/evening non-fix combination of calcipotriol and betamethasone. *Dermatology* 2007; 215: 219–28.
- 48 Augustin M, Radtke M, van Engen A, Ruedig C, Lapp C, Moehling U. Pharmacoeconomic model of topical treatment options of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 329–38.
- 49 Anonymous. Salicylsäure zur topischen Anwendung. *Bundesanzeiger*. 19.06.1990, Korrektur 20.09.1990 (korrigierte Fassung in ZrvA Dez 1990).
- 50 Augustin M, Wulf A, Schloebe A, Zschocke I. Expertise zu Wirksamkeit und Nutzen von Harnstoff in der Therapie chronischer Hautkrankheiten. *Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Hamburg, 2004.
- 51 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 5. Edition. Springer, Berlin, 2005.
- 52 Camisa C. *Handbook of Psoriasis*. 2. Edition. Blackwell, Oxford, 2004.
- 53 Christophers E, Mrowietz U, Sterry W. *Psoriasis - auf einen Blick*. 1. Edition. Blackwell, Berlin, 2002.
- 54 Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie*. 2. Edition. Springer, Berlin, 2004.
- 55 Katsambas AD, Lotti TM. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2. Edition. Springer, Berlin, 2003.

- 56 Korting HC, Sterry W. Therapeutische Verfahren in der Dermatologie. 1. Edition. Blackwell, Berlin, 2001.
- 57 Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 16–24.
- 58 Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, Coulson I. Treatment of Skin Disease. 1. Edition. Mosby, London, 2002.
- 59 Müller-Oerlinghausen. Arzneimittelverordnungen. Im Auftrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Dt. Ärzteverlag, Köln, 2003.
- 60 Niedner R, Ziegenmeyer J. Dermatika. 1. Edition. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1992.
- 61 Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. 2. Edition. Springer, Berlin, 2002.
- 62 Traupe H, Hamm H. Pädiatrische Dermatologie. 1. Edition. Springer, Berlin, 1999.
- 63 Van de Kerkhof P. Textbook of Psoriasis. 2. Edition. Blackwell, Oxford, 2003.
- 64 Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 260–2.
- 65 Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 353–6.
- 66 Ross SD, Schachter RK. A randomized comparison of three conventional modes of treatment of psoriasis of the scalp. *Cutis* 1981; 28: 438–9.
- 67 Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol* 1968; 48: 123–7.
- 68 Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, Christophers E. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992–6.
- 69 Remitz A, Reitamo S, Erkko P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999; 141: 103–7.
- 70 Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101–2.
- 71 Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 742–3.
- 72 Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Vanveldhuisen P, Singer G, Lebwohl M. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 564–8.
- 73 Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, Zaias N, Chen DM, Parneix-Spake A, Hultsch T, Menter A. Pimecrolimus cream 1 % in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 731–8.
- 74 Anonymous. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. The European FK 506 Multicentre Study Group. *Arch Dermatol* 1996; 132: 419–23.
- 75 Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, Schuler W, Schulz M, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264–73.
- 76 O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992; 357: 692–4.
- 77 Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807–15.
- 78 Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Muller MR, Zsebo K, Lechner K, Valent P. Effects of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 389–99.
- 79 Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 350–9.
- 80 Schuller E, Oettel T, Bornhove E, Wetzel S, Wollenberg A. Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 137–43.
- 81 Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(–1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(–1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1005–12.
- 82 Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6 % salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 43–6.
- 83 Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC, Bieber T, Lahfa M, Rubins A, Wozel G, Lorette G. 0.3 % Tacrolimus gel and 0.5 % Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: Results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 29–33.
- 84 Martin Ezquerro G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 334–6.
- 85 Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Brautigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 351–3.
- 86 Mrowietz U, Falsafi M, Schroder JM, Christophers E. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol* 1992; 127: 382–6.
- 87 Schroder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 30–4.
- 88 Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, Eftychis HA, Findlay GH, Wooten MW, Nel AE. Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *Br J Dermatol* 1987; 117: 405–18.

- 89 Fisher LB, Maibach HI. The effect of anthralin and its derivatives on epidermal cell kinetics. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 338–41.
- 90 Gottlieb AB, Khandke L, Krane JF, Staiano-Coico L, Ashinoff R, Krueger JG. Anthralin decreases keratinocyte TGF- α expression and EGF-receptor binding in vitro. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 680–5.
- 91 Kemeny L, Michel G, Arenberger P, Ruzicka T. Down-regulation of epidermal growth factor receptors by dithranol. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 37–40.
- 92 Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Burger PM, Goos M. Cyclosporin A, FK506 and dithranol after tyrosine-specific protein phosphorylation in HaCaT keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 304–9.
- 93 Lebowitz M. Anthralin. *Dermatol Ther* 1999; 11: 8–13.
- 94 Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin* 1995; 13: 817–33.
- 95 Goodfield MJ, Hull SM, Cunliffe WJ. The systemic effect of dithranol treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 295–7.
- 96 Monastirli A, Georgiou S, Pasmazi E, Sakkis T, Badavanis G, Drinas D, Sagriotis A, Tsambaos D. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 246–51.
- 97 Agrup G, Agdell J. A comparison between Antraderm stick (0.5 % and 1 %) and dithranol paste (0.125 % and 0.25 %) in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pract* 1985; 39: 185–7.
- 98 de Mare S, Calis N, den Hartog G, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The relevance of salicylic acid in the treatment of plaque psoriasis with dithranol creams. *Skin Pharmacol* 1988; 1: 259–64.
- 99 Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 133–9.
- 100 Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000; 201: 139–45.
- 101 Mahrlé G, Schulze HJ. [The effect of initial external glucocorticoid administration on cignolin treatment of psoriasis]. *Z Hautkr* 1990; 65: 282, 85–7.
- 102 Prins M, Swinkels OQ, Bouwhuis S, de Gast MJ, Bouwman-Boer Y, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Dithranol in a cream preparation: disperse or dissolve? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 273–9.
- 103 Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 214–8.
- 104 Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, de Boo T, Gerritsen MJ, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 2002; 146: 621–6.
- 105 Thune P, Brolund L. Short- and long-contact therapy using a new dithranol formulation in individually adjusted dosages in the management of psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 172: 28–9.
- 106 Van de Kerkhof PC, Green C, Hamberg KJ, Hutchinson PE, Jensen JK, Kidson P, Kragballe K, Larsen FG, Munro CS, Tillman DM. Safety and efficacy of combined high-dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology* 2002; 204: 214–21.
- 107 van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Swinkels OQ, Kucharekova M, de Rie MA, de Vries HJ, Damstra R, Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, van Neer P, Lijnen RL, Kunkeler AC, van Hees C, Haertlein NG, Hol CW. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol* 2006; 155: 800–7.
- 108 Agarwal R, Saraswat A, Kaur I, Katare OP, Kumar B. A novel liposomal formulation of dithranol for psoriasis: preliminary results. *J Dermatol* 2002; 29: 529–32.
- 109 Mork NJ, Austad J, Brolund L. An open, parallel groups, study of the importance of thoroughness of application in the treatment of psoriasis with a dithranol cream (Micanol). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 172: 23–4.
- 110 Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Haydey RP, Klaber MR, Murray SJ, Rogers S, Jurgensen HJ. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 266–71.
- 111 Hausteil UF, Lohrisch I. Irritant potential of dithranol. *Dermatologica* 1986; 173: 288–93.
- 112 Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds: I. Estimation with chamber testing and contact thermography. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979; 59: 125–32.
- 113 Schiavi ME, Belletti B, Seidenari S. Ultrasound description and quantification of irritant reactions induced by dithranol at different concentrations. A comparison with visual assessment and colorimetric measurements. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 272–7.
- 114 Burden AD, Muston H, Beck MH. Intolerance and contact allergy to tar and dithranol in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 185–6.
- 115 Rotstein H, Baker C. The treatment of psoriasis. *Med J Aust* 1990; 152: 153–64.
- 116 Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 8–13.
- 117 Chuang TY, Samson CR. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis - A multicentre, randomized, double-blinded study. *J Dermatol Treat* 1991; 2: 63–6.
- 118 Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby AJ. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 131–5.

- 119 Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05 % in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 185–92.
- 120 Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, Brody NI, Garcia CJ, Lowe NJ, Medansky RS, Roth HL, Shavin JS, Swinyer LJ. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1 %/salicylic acid 5 % ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat* 1998; 9: 151–6.
- 121 Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lowson D, Mascaro JM, Murphy GM, Stymne B. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389–93.
- 122 Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, Edwards L, Breneman DL, Piacquadio DJ, Guzzo CA, Monroe EW. Mometasone furoate 0.1 %-salicylic acid 5 % ointment versus mometasone furoate 0.1 % ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20: 283–91.
- 123 Lowe N, Feldman SR, Sherer D, Weiss J, Shavin JS, Lin YL, Foley V, Soto P. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 158–64.
- 124 Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, Kaufmann R, Rogers S, van de Kerkhof PC, Hanssen LI, Tegner E, Burg G, Talbot D, Chu A. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48–54.
- 125 Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, Swinyer LJ, Safley CF, Brodell RT, Yu K. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 348–54.
- 126 Bagatell F. Management of psoriasis: A clinical evaluation of the dermatological patch, Actiderm registered trade mark, over a topical steroid. *Adv Therap* 1988; 5: 291–96.
- 127 Beutner K, Chakrabarty A, Lemke S, Yu K. An intra-individual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05 % spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 357–60.
- 128 Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis* 2004; 74: 201–6.
- 129 Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. The use of 0.25 % zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0.05 % foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 79–82.
- 130 Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 637–41.
- 131 Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, Feldman SR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05 % foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002; 41: 269–74.
- 132 Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1 %-salicylic acid 5 % ointment twice daily versus fluocinonide 0.05 % ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther* 1997; 19: 701–9.
- 133 Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05 % spray to calcipotriene 0.005 % betamethasone dipropionate 0.064 % ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 52–7.
- 134 Pacifico A, Daidone R, Peris K. A new formulation of an occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1 % in the treatment of mild to moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 153–7.
- 135 Peharda V, Gruber F, Prpic L, Kastelan M, Brajac I. Comparison of mometasone furoate 0.1 % ointment and betamethasone dipropionate 0.05 % ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol Croatica* 2000; 8: 223–6.
- 136 Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol* 2009; 15: 135–8.
- 137 Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05 % versus betamethasone dipropionate ointment 0.05 % in moderate-severe plaque-type psoriasis. *Dermatology* 1993; 186: 129–32.
- 138 Stein LE, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 303–7.
- 139 Svensson AR, Gisslen H, Nordin P, Gios I. A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992; 52: 390–96.
- 140 Tabolli S, Alessandrini L, Didona B, Di Pietro C, Gisondi P, Rota L, Sampogna F, Abeni D. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 304–8.
- 141 Weston WL, Fennessey PV, Morelli J, Schwab H, Mooney J, Samson C, Huff L, Harrison LM, Gotlin R. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 532–5.
- 142 Fabry H, Yawalkar SJ. A comparative multicentre trial of halometasone ointment and fluocortolone plus fluocortolone caproate ointment in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res* 1983; 11 Suppl 1: 26–30.
- 143 Lee CS, Koo J. The efficacy of three class I topical synthetic corticosteroids, fluocinonide 0.1 % cream, clobetasol 0.05 % cream and halobetasol 0.05 % cream: a Scholtz-Dumas bioassay comparison. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 751–5.
- 144 Grupper C. The chemistry, pharmacology and use of tar in treatment of psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ: *Psoriasis: Proceeding of International Symposium*, 1971: 347–56.

- 145 Frost P, Horwitz SN, Caputo RV, Berger SM. Tar gel-phototherapy for psoriasis. Combined therapy with suberythemogenic doses of fluorescent sunlamp ultraviolet radiation. *Arch Dermatol* 1979; 115: 840–6.
- 146 Andrys C, Borska L, Pohl D, Fiala Z, Hamakova K, Krejssek J. Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy. *Arch Dermatol Res* 2007; 298: 479–83.
- 147 Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 351–7.
- 148 Belsito DV, Kechijian P. The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol* 1982; 118: 319–21.
- 149 Diette KM, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Role of ultraviolet A in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 441–7.
- 150 LeVine MJ, Parrish JA. The effect of topical fluocinonide ointment on phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 157–9.
- 151 Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen bei Einwirkung krebserzeugender Arbeitsstoffe. *Arbeitsmed, Sozialmed, Präventivmed* 1982; 17: 228–38.
- 152 Lee WR, Alderson MR, Downes JE. Scrotal cancer in the north-west of England, 1962–68. *Br J Ind Med* 1972; 29: 188–95.
- 153 Diette KM, Momtaz TK, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Psoralens and UV-A and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1169–73.
- 154 Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140 Suppl 54: 18–23.
- 155 Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Gibson JR, Walker PS. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05 % and 0.1 % applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 760–7.
- 156 Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1 % gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 95–102.
- 157 Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 210–2.
- 158 Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S43–6.
- 159 Poulin YP. Tazarotene 0.1% gel in combination with mometasone furoate cream in plaque psoriasis: a photographic tracking study. *Cutis* 1999; 63: 41–8.
- 160 Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 212: 235–7.
- 161 Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974–80.
- 162 Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol* 1998; 160: 209–18.
- 163 Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Springborg J. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 316–23.
- 164 Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, Fleming C, Estebanz JL, Hanssen LI, Persson LM. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1167–73.
- 165 Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind trial. *Dermatology* 2004; 209: 308–13.
- 166 Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1 % gel once daily plus mometasone furoate 0.1 % cream once daily versus calcipotriene 0.005 % ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther* 2000; 22: 1225–38.
- 167 Korver JE, Vissers WH, van Rens DW, Pasch MC, van Erp PE, Boezeman JB, van De Kerkhof PC. A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br J Dermatol* 2007; 156: 130–7.
- 168 Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, Martini P, Peris K, Peserico A, Chimenti S. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 361–5.
- 169 Zhu X, Wang B, Zhao G, Gu J, Chen Z, Briantais P, Andres P. An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 microg/g ointment vs. calcipotriol 50 microg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 466–72.
- 170 Austad J, Bjerke JR, Gjertsen BT, Helland S, Livden JK, Morken T, Mork NJ. Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 19–24.
- 171 Perez A, Chen TC, Turner A, Raab R, Bhawan J, Poche P, Holick MF. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 238–46.
- 172 White S, Vender R, Thaci D, Haverkamp C, Naeyaert J-M, Foster R, Martinez Escibano JA, Cambazard F,

- Bibby A. Use of calcipotriene cream (Dovonex Cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex). *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 177–84.
- 173 Abe M, Syuto T, Hasegawa M, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Daily versus intermittent application of high-concentration tacalcitol ointment in combination with low-dose cyclosporin for psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2006; 33: 108–11.
- 174 Brazzelli V, Barbagallo T, Prestinari F, Rona C, De Silvestri A, Trevisan V, Borroni G. Non-invasive evaluation of tacalcitol plus puva versus tacalcitol plus UVB-NB in the treatment of psoriasis: „right-left intra-individual pre/post comparison design“. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 755–60.
- 175 Cassano N, Miracapillo A, Coviello C, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Treatment of psoriasis vulgaris with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by different formulations of calcipotriol. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 227–33.
- 176 Ezquerria GM, Regana MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 449–50.
- 177 Abe M, Ishibuchi H, Syuto T, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporin administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2007; 34: 290–3.
- 178 Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 110–4.
- 179 Leibold M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 447–50.
- 180 Holzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. [Recommendations for phototherapy and photochemotherapy]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 985–97.
- 181 Ramsay CA, Schwartz BE, Lawson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology* 2000; 200: 17–24.
- 182 Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of highly concentrated saline spa water baths followed by UVB compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Altern Complement Med* 2007; 13: 725–32.
- 183 Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa water baths followed by ultraviolet B (UVB) compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1027–37.
- 184 De Leeuw J, Van Lingen RG, Both H, Tank B, Nijsten T, Martino Neumann HA. A comparative study on the efficacy of treatment with 585 nm pulsed dye laser and ultraviolet B-TL01 in plaque type psoriasis. *Dermatol Surg* 2009; 35: 80–91.
- 185 Ring J, Kowalzik L, Christophers E, Schill WB, Schopf E, Stander M, Wolff HH, Altmeyer P. Calcitriol 3 microg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 495–9.
- 186 Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 256–9.
- 187 Petroski JW. Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 207–10.
- 188 Serwin AB, Wasowicz W, Chodyncka B. Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor-alpha receptor type 1, and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B. *Nutrition* 2006; 22: 860–4.
- 189 Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514–22.
- 190 Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 132–7.
- 191 Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 285–9.
- 192 Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. A randomised comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 728–32.
- 193 Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 202–6.
- 194 Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 836–42.
- 195 Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Prinz Vavricka M, Burg G, Lauchli S. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213: 134–9.
- 196 Kaur M, Oliver B, Hu J, Feldman SR. Nonlaser UVB-targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 200–3.
- 197 Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, Ochsendorf F, Thaci D, Boehncke WH, Krutmann J, Kaufmann R, Podda M. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 734–9.
- 198 Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; 291: 1207–11.

- 199 Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 94–7.
- 200 Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 909–13.
- 201 Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 701–8.
- 202 Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM, Vasily DB, Morison WL. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 900–6.
- 203 Arnold WP, van Andel P, de Hoop D, de Jong-Tieben L, Visser-van Andel M. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001; 145: 352–4.
- 204 Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 2007; 143: 586–96.
- 205 Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 661–6.
- 206 Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 417–22.
- 207 Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; 10: 217–20.
- 208 Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 111–4.
- 209 Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 392–5.
- 210 Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsman H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 256–9.
- 211 Vongthongsri R, Konschitzky R, Seeber A, Treitl C, Honigsman H, Tanew A. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-PUVA therapy for chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 627–31.
- 212 Barth J, Dietz O, Heilmann S, Kadner H, Kraensel H, Meffert H, Metz D, Pinzer B, Schiller F. [Photochemotherapy by 8-methoxypsoralen and UVA in psoriasis vulgaris – clinical experiences in 5 dermatological departments of GDR (author's transl)]. *Dermatol Monatsschr* 1978; 164: 401–7.
- 213 Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22: 50–5.
- 214 Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralen-ultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol* 2000; 39: 865–7.
- 215 Park YK, Kim HJ, Koh YJ. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 1988; 15: 68–71.
- 216 Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T, Skillings A, Scharf MJ, Cropley TG, Hosmer D, Bernhard JD. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med* 1998; 60: 625–32.
- 217 Robertson DB, McCarty JR, Jarratt M. Treatment of psoriasis with 8-methoxypsoralen and sunlight. *South Med J* 1978; 71: 1345–9.
- 218 Fleischer AB, Jr., Clark AR, Rapp SR, Reboussin DM, Feldman SR. Commercial tanning bed treatment is an effective psoriasis treatment: results from an uncontrolled clinical trial. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 170–4.
- 219 Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: A randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 351–54.
- 220 Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 748–54.
- 221 Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH, Jr. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1074–7.
- 222 Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, Gibson JR. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 821–8.
- 223 McBride SR, Walker P, Reynolds NJ. Optimizing the frequency of outpatient short-contact dithranol treatment used in combination with broadband ultraviolet B for psoriasis: a randomized, within-patient controlled trial. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1259–65.
- 224 Vella Briffa D, Rogers S, Greaves MW, Marks J, Shuster S, Warin AP. A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3: 339–47.
- 225 Rogers S, Marks J, Shuster S, Briffa DV, Warin A, Greaves M. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1979; 1: 455–8.
- 226 Parker S, Coburn P, Lawrence C, Marks J, Shuster S. A randomized double-blind comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110: 215–20.
- 227 Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598–606.

- 228 Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106–15.
- 229 Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 549–57.
- 230 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558–66.
- 231 Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M. Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2008; 21 Suppl 2: S15–20.
- 232 Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, Bianchi L, Chimenti S. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 269–75.
- 233 van Lingen RG, de Jong EM, Berends MA, Seyger MM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Good clinical response to anti-psoriatic treatment with adalimumab and methotrexate does not inflict a direct effect on compartmentalization of T-cell subsets: a pilot study. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 284–7.
- 234 Vena GA, Galluccio A, De Simone C, Mastrandrea V, Buquicchio R, La Greca S, Dattola S, Puglisi Guerra A, Donato L, Cantoresi F, De Pita O, Pezza M, M DA, Vernaci R, Miracapillo A, Valenti G, Cassano N. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to Adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: the Aphrodite project. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 227–33.
- 235 Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 411–6.
- 236 Muller W, Herrmann B. [Influence of cyclosporin A on psoriasis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1047.
- 237 Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; 139: 88–95.
- 238 Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Ronnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhof P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151 Suppl 69: 3–17.
- 239 Mrowietz U. Cyclosporin in der Dermatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- 240 Powles AV, Baker BS, McFadden J, Rutman AJ, Griffiths CE, Fry L, Valdimarsson H. Intraleisional injection of cyclosporin in psoriasis. *Lancet* 1988; 1: 537.
- 241 Powles AV, Baker BS, McFadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intraleisional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 148–9; discussion 49–50.
- 242 Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993; 14: 69–74.
- 243 Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002; 205: 383–8.
- 244 Hashizume H, Ito T, Yagi H, Takigawa M, Kageyama H, Furukawa F, Hata M, Shirahama S, Tanaka M, Higashishiba T, Machida H, Tsushima T, Matsushita K. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2007; 34: 430–4.
- 245 Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 286–90.
- 246 Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, Beard A, Puvanarajan L, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 643–51.
- 247 Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 78–88.
- 248 Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H, Ishibashi Y, Horikoshi T, Ozawa A, Sugai J, Ohkido M. Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 341–43.
- 249 Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsanis G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1203–8.
- 250 Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, Rocher LL, Wheeler S, Hamilton TA, Parish TG, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multi-dose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277–84.
- 251 Elder CA, Moore M, Chang CT, Jin J, Charnick S, Nedelman J, Cohen A, Guzzo C, Lowe N, Simpson K, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 865–75.
- 252 Engst R, Huber J. [Results of cyclosporin treatment of severe, chronic psoriasis vulgaris]. *Hautarzt* 1989; 40: 486–9.
- 253 Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD, Cattaneo A, Ippolito F. Cyclosporine versus etretinate: Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology* 1993; 187: 8–18.

- 254 Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116–21.
- 255 Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose ciclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1242–7.
- 256 Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Methotrexate versus ciclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658–65.
- 257 Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral ciclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 366–75.
- 258 Levell NJ, Shuster S, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of ciclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 65–9.
- 259 Meffert H, Brautigam M, Farber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg/kg) ciclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 137–41.
- 260 Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of ciclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 145: 438–45.
- 261 Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G, Pigatto PD. Effectiveness of ciclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 91–7.
- 262 Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guillhou JJ, Thomas P, Amblard P, Belaich S, de Belilovsky C, de la Brassinne M, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose ciclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 68–74.
- 263 Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with ciclosporin A. *Br J Dermatol* 1989; 121: 71–4.
- 264 Lago E, Carneiro S, Cuzzi T, Magalhaes G, Cassia F, Pessanha F, Ramos-Silva M. Clinical and immunohistochemical assessment of the effect of ciclosporin in keratinocytes and dermal dendrocytes in psoriasis. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 15–21.
- 265 Ohtsuka T. The correlation between response to oral ciclosporin therapy and systemic inflammation, metabolic abnormality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 545–50.
- 266 Stinco G, Lautieri S, Valent F, Patrone P. Cutaneous vascular alterations in psoriatic patients treated with ciclosporine. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 152–4.
- 267 Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A, Wolff K. Ciclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 641–7.
- 268 Franchi C, Cainelli G, Frigerio E, Garutti C, Altomare GF. Association of ciclosporine and 311 nm UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17: 401–6.
- 269 Vena GA, Cassano N, Loconsole F, Malara G, Sciarrone C, Puglisi Guerra A. Sequential treatment of psoriasis with infliximab followed by ciclosporin. Preliminary results of an open-label prospective study. *G Ital Dermatol Venereol* 2006; 141: 221–5.
- 270 Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and ciclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 480–3.
- 271 Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol* 2004; 150: 741–6.
- 272 Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, Saihan EM, Chalmers RJ, Barker JN, Allen BR, Griffiths CE. Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 279–82.
- 273 Kokelj F, Torsello P, Plozzer C. Calcipotriol improves the efficacy of ciclosporine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 143–6.
- 274 Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358: 1042–5.
- 275 Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, Lamarque V, Dubertret L. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with ciclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211–6.
- 276 Agnew KL, Bunker CB. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with ciclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 113–4.
- 277 van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combe-male P, Neumann MH, Chalmers RJ, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 84–9.
- 278 Etehadhi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146–51.
- 279 Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D, D'Auria L, Fazio M, Ameglio F. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11: 115–8.
- 280 Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264–72.

- 281 Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478–86.
- 282 Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627–32; discussion 32.
- 283 Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014–22.
- 284 Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304–12.
- 285 Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29–35.
- 286 van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Bousuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1177–85.
- 287 Berends MA, Driessen RJ, Langewouters AM, Boezeman JB, Van De Kerkhof PC, De Jong EM. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 76–83.
- 288 Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol* 2009; 29: 210–4.
- 289 Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, Miracapillo A, Pezza M, Vena GA. Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 225–9.
- 290 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1345–9.
- 291 Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, Stevens SR. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598–603.
- 292 van Lingen RG, Korver JE, van de Kerkhof PC, Berends MA, van Rens DW, Langewouters AM, Boezeman JB, Seyger MM, de Jong EM. Relevance of compartmentalization of T-cell subsets for clinical improvement in psoriasis: effect of immune-targeted antipsoriatic therapies. *Br J Dermatol* 2008; 159: 91–6.
- 293 Campanati A, Goteri G, Simonetti O, Ganzetti G, Giuliodori K, Giuliano A, Sabato S, Stramazotti D, Gullini E, Dusi D, De Blasio S, Fabris G, Offidani A. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 371–7.
- 294 Costanzo A, Mazzotta A, Papoutsaki M, Nistico S, Chimenti S. Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 187–9.
- 295 Koc E, Tunca M, Akgul EO, Akar A, Kurt Y, Kurumlu Z, Erbil K, Kilic S. Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol* 2009; 36: 191–6.
- 296 Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, Yang YC, Chiou CF, Dann F, Stevens SR. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 245–53.
- 297 Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, Johannesson A, Clareus B, Skov L, Mork G, Walker S, Qvitzau S. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 495–501.
- 298 Klareskog L, Moreland LM, Bohen SB. Global safety and efficacy of up to five years of etanercept (Enbrel) therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44.
- 299 Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW. Etanercept (Enbrel) monotherapy for more than 5 years in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 533.
- 300 Holman J, Wallis WJ, Sabath DF. Tuberculosis reports with etanercept (Enbrel) therapy. *Ann Dis Rheum* 2002; 61.
- 301 Fachinformation Wyeth. aktuelle Version.
- 302 Lebwohl M, Gottlieb A, Wallis WJ, et al. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 2792.
- 303 Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med* 2005; 11: 43–8.
- 304 Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geysen J. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 19–23.
- 305 Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ, Zomerdijk TP, Van Den Oudenrijn AC, Noz KC, Rademaker M, Van De Meide PH, Van Dissel JT, Thio B. Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br J Dermatol* 2003; 148: 444–51.
- 306 Zhu K, Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by

- fumaric acid esters. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 203–8.
- 307 Asadullah K, Schmid H, Friedrich M, Randow F, Volk HD, Sterry W, Docke WD. Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation – explanation for adverse and therapeutic effects in psoriasis? *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 623–30.
- 308 de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijk TP, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2067–74.
- 309 Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G, Funk R, Goos M. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol* 1998; 139: 390–5.
- 310 Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1383–8.
- 311 Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, Wassilew SW, Horn T, Kreysel HW, Lutz G, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 977–81.
- 312 Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S, Ziegler J. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 46–53.
- 313 Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 769–71.
- 314 Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 2387–91.
- 315 Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U. [Efficacy and safety profile of fumaric acid esters in oral long-term therapy with severe treatment refractory psoriasis vulgaris. A study of 83 patients]. *Hautarzt* 1996; 47: 190–6.
- 316 Bayard W, Hunziker T, Krebs A, Speiser P, Joshi R. [Peroral long-term treatment of psoriasis using fumaric acid derivatives]. *Hautarzt* 1987; 38: 279–85.
- 317 Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 23–6.
- 318 Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 456–60.
- 319 Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, Langendijk PN, van Dijk E. Systemic therapy with fumaric acid derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 601–8.
- 320 Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 363–9.
- 321 Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 603–11.
- 322 Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150–7.
- 323 Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534–42.
- 324 Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–74.
- 325 Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 381–6.
- 326 Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–7.
- 327 Cassano N, Puglisi Guerra A, Malara C, Loconsole F, Galluccio A, Pezza M, Vena GA. Re-induction as a possible alternative modality of dose escalation of infliximab: a prospective evaluation in a small series of psoriatic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 647–50.
- 328 Lemme G, Campanati A, Paolinelli M, Offidani A. Diffuse psoriasis plaque type and infliximab: our experience and review of literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2007; 142: 9–14.
- 329 Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 886–91.
- 330 Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31 e1–15.
- 331 Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullstrom E, van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1462–6.
- 332 Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159: 527–36.
- 333 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a

- randomised phase III trial. AT-TRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932–9.
- 334 Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 280–94.
- 335 Bianchi L, Bergamin A, de Felice C, Capriotti E, Chimenti S. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 736–7.
- 336 Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224–31.
- 337 Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, Antoniou C, Ioannides D. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 453–6.
- 338 Fachinformation essex pharma. aktuelle Version.
- 339 Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951; 221: 176–82.
- 340 Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett* 2000; 6: 1–2; 5.
- 341 Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; 103: 33–8.
- 342 Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478–85.
- 343 van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Termorshuizen F, van de Kerkhof PC. Interruption of long-term methotrexate treatment in psoriasis. Evaluation of clinical course and laboratory parameters after discontinuation and reintroduction of weekly oral methotrexate. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 393–6.
- 344 Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 466–9.
- 345 Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000951.
- 346 van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huijzinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte LB. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1515–24.
- 347 Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1169–74.
- 348 Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, Hroch M, Chladkova J, Martinkova J, Vavrova J, Beranek M. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 347–55.
- 349 Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 295–300.
- 350 Hroch M, Chladek J, Simkova M, Vaneckova J, Grim J, Martinkova J. A pilot study of pharmacokinetically guided dosing of oral methotrexate in the initial phase of psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 19–24.
- 351 Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970; 140: 345–55.
- 352 Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1013–8.
- 353 Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate - ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 758–62.
- 354 Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 46–51.
- 355 Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 204–10.
- 356 Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during long-term methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Dan Med Bull* 1978; 25: 208–11.
- 357 Newman M, Auerbach R, Feiner H, Holzman RS, Shupack J, Migdal P, Culubret M, Camuto P, Tobias H. The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment. Improvement in liver abnormalities after cessation of treatment. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1218–24.
- 358 Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90: 711–6.
- 359 Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, Morison WL, Prystowsky JH, Roenigk HH, Jr., Shupack JL, Silverman AK, Weinstein GD, Yocum DE, Zanolli MD. Proceedings of the Psoriasis Combination and Rotation Therapy Conference. Deer Valley, Utah, Oct. 7–9, 1994. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 315–21.
- 360 Said S, Jeffes EW, Weinstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol* 1997; 15: 781–97.
- 361 Boffa MJ, Chalmers RJ, Haboubi NY, Shomaf M, Mitchell DM. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995; 133: 774–8.
- 362 Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, Colwell SJ, Eastwood BJ. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from

- obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can J Gastroenterol* 1996; 10: 369–75.
- 363 Nyfors A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 3. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1977; 85: 511–8.
- 364 Robinson JK, Baughman RD, Auerbach R, Cimisi RJ. Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. Consideration of liver biopsies at regular intervals. *Arch Dermatol* 1980; 116: 413–5.
- 365 Warin AP, Landells JW, Levene GM, Baker H. A prospective study of the effects of weekly oral methotrexate on liver biopsy. *Br J Dermatol* 1975; 93: 321–7.
- 366 Zachariae H, Grunnet E, Sogaard H. Liver biopsy in methotrexate-treated psoriatics—a re-evaluation. *Acta Derm Venereol* 1975; 55: 291–6.
- 367 Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H. Methotrexate induced liver cirrhosis. Studies including serial liver biopsies during continued treatment. *Br J Dermatol* 1980; 102: 407–12.
- 368 Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica* 1983; 167: 260–1.
- 369 Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2769–73.
- 370 Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1297–301.
- 371 Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, Hoting E. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 458–68.
- 372 Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, Hjorth N, Lauharanta J, Mork NJ, Reunala T, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 35–40.
- 373 Ledo A, Martin M, Geiger JM, Maron JM. Acitretin (Ro 10–1670) in the treatment of severe psoriasis. A randomized double-blind parallel study comparing acitretin and etretinate. *Int J Dermatol* 1988; 27: 656–60.
- 374 Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 176–7.
- 375 Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 655–62.
- 376 Elias KM, Laurence A, Davidson TS, Stephens G, Kanno Y, Shevach EM, O'Shea JJ. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat3/Stat5 independent signaling pathway. *Blood* 2008; 111: 1013–20.
- 377 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovs-kaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256–60.
- 378 Sabat R, Wallace E, Endesfelder S, Wolk K. IL-19 and IL-20: two novel cytokines with importance in inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 601–12.
- 379 Gollnick HP, Dummmler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 799–810.
- 380 Caca-Biljanovska NG, V'Lckova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J* 2002; 43: 707–12.
- 381 Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088–93.
- 382 Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2009; 145: 387–93.
- 383 Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, Beani JC, Boulanger A, Claudy A, Frenk E, Guilhou JJ, Grosshans E, Merot Y, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988; 177: 218–24.
- 384 Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 107–12.
- 385 Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mev-litoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 589–93.
- 386 Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 436–42.
- 387 Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica* 1989; 178: 88–92.
- 388 Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 22–4.
- 389 Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 591–4.
- 390 Gronhoj Larsen E, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164–9.
- 391 Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, Geiger JM. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 598–602.
- 392 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–74.

- 393 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–84.
- 394 Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunynetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633–40.
- 395 Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther* 2003; 16: 132–40.
- 396 Cohen AD, Shapiro J, Michael D, Hodak E, Van-Dijk D, Naggan L, Vardy DA. Outcome of “short-term” Dead Sea climatotherapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 90–1.
- 397 Harari M, Novack L, Barth J, David M, Friger M, Moses SW. The percentage of patients achieving PASI 75 after 1 month and remission time after climatotherapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1087–91.
- 398 Kushelevsky AP, Harari M, Hristakieva E, Shani J. Climatotherapy of psoriasis and hypertension in elderly patients at the Dead-Sea. *Pharmacol Res* 1996; 34: 87–91.
- 399 Schmid-Ott G. Depth psychology-founded psychotherapy of psoriatic patients. Treatment of a patient with chronic recidivating psoriasis vulgaris. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 112–6.
- 400 Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Schork NJ, Gorr SK, Ellis CN, Voorhees JJ. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1989; 11: 166–73.
- 401 Augustin M, Amon U, Bullinger M, Gieler U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 76–82.
- 402 De Korte J, Mombers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1221–7; discussion 27.
- 403 Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 751–6.
- 404 Schmid-Ott G, Keins P, Fartasch M, Ring J, Lob-Corzilius T, von Rügen U, Wolf P. Atopic eczema prevention program in childhood and adolescence - a model project of the German government. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 179–82.
- 405 Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, Koch H, Lamprecht F, Kapp A, Werfel T. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 171–7.
- 406 Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 458–65.
- 407 Tausk F, Whitmore SE. A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom* 1999; 68: 221–5.
- 408 Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
- 409 Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 853–5.
- 410 Ilknur T, Akarsu S, Aktan S, Ozkan S. Comparison of the effects of pulsed dye laser, pulsed dye laser + salicylic acid, and clobetasole propionate + salicylic acid on psoriatic plaques. *Dermatol Surg* 2006; 32: 49–55.
- 411 Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 960–6.
- 412 Trott J, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. The effectiveness of PUVA treatment in severe psoriasis is significantly increased by additional UV 308-nm excimer laser sessions. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 55–60.
- 413 Martin-Ezquerria G, Sanchez-Regana M, Umbert-Millet P. Optimization of narrow-band uvb with a 5 % oleic acid cream in the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 290–2.
- 414 Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, Bloch PH. Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 241–4.
- 415 Lotti T, Tripo L, Grazzini M, Krysenka A, Buggiani G, De Giorgi V. Focused UV-B narrowband microphototherapy (Bioposrin). A new treatment for plaque psoriasis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 383–5.
- 416 Peroni A, Gisondi P, Zanoni M, Girolomoni G. Balneotherapy for chronic plaque psoriasis at Comano spa in Trentino, Italy. *Dermatol Ther* 2008; 21 Suppl 1: S31–8.
- 417 Halevy S, Giryas H, Friger M, Suke-nik H. Dead sea bath salt for the treatment of psoriasis vulgaris: A double-blind controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 237–42.
- 418 Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: a combination. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 687–90.
- 419 Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 325–8.
- 420 ul Bari A, Ifitikhar N, ber Rahman S. Comparison of PUVA and UVB therapy in moderate plaque psoriasis. *J Pak Assoc Dermatol* 2005; 26–31.
- 421 Serwin AB, Chodynicka B. Soluble tumour necrosis factor-alpha receptor type 1 as a biomarker of response to phototherapy in patients with psoriasis. *Biomarkers* 2007; 12: 599–607.
- 422 Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992; 1: 46–51.
- 423 Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; 1: 853–7.
- 424 Kaur J, Sharma VK, Sethuraman G, Tejasvi T. Comparison of the efficacy of psoralen ultraviolet A with narrow-band ultraviolet B phototherapy for

- the treatment of chronic plaque psoriasis in patients with skin types IV and V. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 513–5.
- 425 Torras H, Aliaga A, Lopez-Estebanz JL, Hernandez I, Gardeazabal J, Quintanilla E, Mascaro JM. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 98–103.
- 426 Valbuena MC, Hernandez O, Rey M, Sanchez G, de Quintana LP. Twice- vs. thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: a randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 126–9.
- 427 Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, Perez A, Chew AL, Powell AM, Wain M, Barker JN. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 160–9.
- 428 Vena GA, Cassano N, Agnusdei CP, Bellini M, Calabretta S, Centofani S, Cervadoro G, Coviello C, Curia S, Dattola S, de Caro C, del Brocco L, Donato L, Favero L, Ferrari A, Gianfaldoni R, Liguori G, Loconsole F, Lopreiato R, Malara G, Massimino SD, Nannipieri A, Pettinato M, Postiglione D, Postorioni C, Pronesti ME, Provenzano E, Puglisi Guerra A, Ricciuti F, Ruggiero G, Scudero A, Spitaleri S, Trinca Armati F, Valenti G, Vernaci R, Verrina F, Zagni GF, Zappala F. Treatment of psoriasis vulgaris with calcipotriol betamethasone dipropionate combination followed by calcipotriol and assessment of the adjuvant basic use of urea-based emollients. *Eur J Inflamm* 2005; 3: 37–41.
- 429 Magliocco MA, Pandya K, Dombrowskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1 % versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 115–8.

Anlage 1: Einschlusskriterien der Leitlinie

Auszug aus dem Literaturbeurteilungsf formular (LBF)

A. Ein/Ausschluss von einem Artikel:

Dies ist ein Vorscreening. Wenn der Artikel nicht eingeschlossen wird, werden auch nicht Qualität und Ergebnisse beurteilt.

1. Erstautor + Jahreszahl:

.....

2. Sprache:

.....

3. Art der Studie: prospektive Studie? (nein → Studie fällt raus) ja nein

Soweit nicht beschrieben ist, dass es sich um eine prospektive Studie handelt, fällt die Studie ebenfalls raus.

4. Erhaltungstherapiestudie ohne Zwischenergebnisse < 16 Wochen? (ja → Studie fällt raus) ja nein

Induktions- u. Erhaltungstherapiestudie

4. a. Sequenzielle Therapie? (nur bei Kombi-Therapie anzugeben) ja nein

5. Ausschließlich Erwachsene? (nein/k. A. → Studie fällt raus) ja nein/k. A.

6. Art der Psoriasis: ≥ 75 % chronische Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris)? (nein/k. A. → Studie fällt raus)

ja nein/k. A.

Falls der Psoriatistyp nicht erwähnt wird, darf die Studie nicht eingeschlossen werden.

Die Wirksamkeitsdaten für die chronische Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) müssen dargestellt sein, um eine separate Auswertung zu erlauben.

7. Schweregrad der Hautveränderungen: (keine Angaben → Studie fällt raus)

leicht moderat schwer k. A.

Der Schweregrad muss aufgeführt sein. Da in der Leitlinie auch topische Therapien besprochen werden, werden auch Studien, die Patienten mit einer ‚leichten Psoriasis‘ untersuchen, eingeschlossen.

8. Art der Therapie? (Kombination → Studie wird nicht als Monotherapiestudie extra bewertet, sondern unter Rubrik Kombinations- oder sequenzielle Therapien!)

Monotherapie Kombinationstherapie keine eindeutige Zuordnung möglich

Dieses Kriterium muss strikt eingehalten werden. Wenn die Co-Medikation nicht angegeben wird, fällt die Studie raus.

9. Dosierung plausibel? (nein → Studie fällt raus) ja nein

Grenzen der üblichen Dosierung sind folgende:

Ganzkörper-PUVA: maximal viermal pro Woche (nur orale PUVA)

Methotrexat: maximal 25 mg pro Woche

Ciclosporin: maximal 5 mg KG/d (Sandimmun®, Neoral®)

10. Angabe der Patientenzahl, die eine totale Remission oder Remission größer als 75 % erreichen? (nein → Studie fällt raus)

ja nein

Systemische Therapie:

Totale Remission ≥ 90 % Verbesserung im Vergleich zum Ausgangsbefund. Sobald keine Definition über eine Totalremission im Artikel gegeben wird, dann kann davon ausgegangen werden, dass von einer Remission von ≥ 75 % die Rede sein könnte. Dies muss dann dazu ergänzt werden. In den Resultaten werden zwei Sparten ausgenommen: Remission ≥ 75 % und Remission ≥ 90 %.

Topische Therapie:

Ist ein objektivierbares Effektmaß angegeben, aus dem eine Abschätzung der Wirksamkeit ersichtlich ist (PASI, TSS, PGA, TLA, BSA)? Hier geht es nicht um die Bewertung der Wirksamkeit sondern darum, dass Wirksamkeitsdaten angegeben sind.

11. Anmerkungen:

Artikel fällt in die Kategorie:

Review

Safety-Studie

Artikel soll im Freitext zitiert werden:

ja

nein

12. Weitere Kommentare:

.....

Anlage 2: Maßnahmen zum Ausschluss einer Tuberkulose (Schema) modifiziert nach Diel et al. [235]

1. Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppression • andere Risikofaktoren für TB • frühere LTBI/TB • (berufliche) TB-Kontakte • Herkunft • BCG-Impfstatus • THT/IGRA-Status • Vergleichs-Thorax Röntgenaufnahmen
2. Klinische Untersuchung	
3. Röntgenthorax in zwei Ebenen ggf. CT-Thorax	Bei röntgenologischen Zeichen einer durchgemachten, aber un- bzw. unzureichend behandelten TB ohne Anhalt für Aktivität, unabhängig vom Ergebnis eines IGRA-Tests: <ul style="list-style-type: none"> • chemopräventive Therapie mit Isoniazid (INH) über neun Monate
4. IGRA-Test	<i>IGRA negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> • in der Regel keine Chemoprävention <i>IGRA positiv:</i> <ul style="list-style-type: none"> • nach Ausschluss einer behandlungsbedürftigen TB: chemopräventive Therapie mit Isoniazid (INH) über neun Monate
Ergänzender THT	Wenn trotz eines negativen IGRA-Tests frühere enge Exposition gegenüber einem Patienten mit infektiöser Lungen-TB anamnestisch plausibel ist und wenn BCG-Impfung unter Berücksichtigung der Impfpolitik im jeweiligen Herkunftsland des Patienten unwahrscheinlich ist. Oder wenn IGRA-Test auch in der Wiederholung unbestimmbar ist. <ul style="list-style-type: none"> • positiver THT bestimmt weiteres Vorgehen
Ggf. bakteriologische Untersuchung	

LTBI = Latente tuberkulöse Infektion, TB = Tuberkulose, THT = Tuberkulin-Hauttest, IGRA = "Interferon-Gamma Release Assay"

Der Interferon- γ Gamma Release Assay (IGRA) beruht auf dem Nachweis von INF- γ , welches von T-Lymphozyten sezerniert wird, die im Rahmen einer aktuellen oder früheren Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sensibilisiert wurden.

Die beiden in Deutschland kommerziell erhältlichen IGRA-Tests basieren auf der direkten Messung der IFN- γ -Konzentration im Vollblut (QuantiFERON-TB[®] Gold In-Tube, Fa. Cellestis, Australien; QFT) bzw. der Bestimmung der Zahl IFN- γ -sezernierender T-Lymphozyten aus isolierten peripheren mononukleären Zellen (PBMC; T-SPOT.TB[®], Fa. Oxford-Immunitec, Großbritannien) [235].

In der Regel werden beide oder mindestens einer der Tests von Routinelaboren angeboten oder die Proben werden vom Labor dann entsprechend weitergeleitet. Für den QuantiFERON-TB[®] Gold In-Tube (QFT)-Test werden drei antigenbeschichtete Spezialröhrchen benötigt, die vom jeweiligen Labor bezogen werden können.

Für den T-Spot.TB-Test werden 8 ml, bei Kindern mind. 2–4 ml, frisches, heparinisiertes Vollblut benötigt, das entweder in Vacutainer-Cell-Preparation-Röhrchen oder in Standard-Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen werden können. Das Untersuchungsmaterial muss nach der Probennahme ausgiebig geschüttelt werden. Bei beiden Tests kann der Transport der Proben bei Raumtemperatur erfolgen (QuantiFERON-TB[®] innerhalb von 16 h, T-Spot.TB-Test innerhalb von 8 h).

Zur Möglichkeiten der ambulanten Abrechnung siehe Beschluss der Arbeitsgemeinschaft Ärzte/Ersatzkassen anstelle der 255. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) vom 24. September 2010 zur Aufnahme der Gebührenordnungsposition 32670 in den Abschnitt 32.3.7 des Kapitels 32 der E-GO (Beschluss-Nr. 930) mit Wirkung zum 1. Januar 2011, Dtsch Arztebl 2010; 107(42): A-2069 / B-1801 / C-1773. Zur stationären Abrechnung vergleiche OPS Code 1930.0.

Anlage 3: Literaturtabellen - online unter www.psoriasis-leitlinie.de verfügbar