

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Zillikens  
in Zusammenarbeit mit dem  
PsoriSol Therapiezentrum GmbH in Hersbruck  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. habil. U. Amon

**Ergebnisqualität einer dermatologischen Fachklinik:  
Outcome der stationären Versorgung von Patienten  
mit Psoriasis vulgaris**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
Volkang Prugovečki  
aus Offenbach am Main

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Amon
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Grabbe

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2006

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.12.2006

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

*Meinen Eltern*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	GRUNDLAGEN ZUR PSORIASIS	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Genetik	2
1.1.4	Pathogenese	4
1.1.5	Provokationsfaktoren	6
1.1.6	Klinik	8
1.1.6.1	Psoriasis vulgaris	8
1.1.6.2	Pustulöse Psoriasis	9
1.1.6.3	Psoriatische Erythrodermie	9
1.1.6.4	Psoriatische Nagelveränderungen	10
1.1.6.5	Osteoarthropathia psoriatica	10
1.1.7	Histologie	11
1.2	SCHWEREGRADBESTIMMUNG DER PSORIASIS	12
1.2.1	PASI-Score	12
1.2.2	Andere Einteilungen	13
1.3	THERAPIE DER PSORIASIS	16
1.3.1	Topische Therapie	17
1.3.1.1	Adjuvante Wirkstoffe und pflegende Externa	17
1.3.1.2	Dithranol	18
1.3.1.3	Vitamin D <sub>3</sub> -Analoga	18
1.3.1.4	Retinoide	21
1.3.1.5	Kortikosteoride	21
1.3.2	Systemische Therapie	22
1.3.2.1	Fumarsäurederivate	22
1.3.2.2	Methotrexat	23
1.3.2.3	Ciclosporin A	24
1.3.2.4	Systemische Retinoide	25
1.3.2.5	Biologics	26
1.3.3	Phototherapie	28
1.3.3.1	Grundlagen	28
1.3.3.2	UVB-Phototherapie	30

1.3.3.3	Photochemotherapie (PUVA)	32
1.3.3.4	Balneophototherapie	37
1.3.4	Kombinationstherapie und sequenzielle Therapie	38
1.3.5	Psychosoziale / psychosomatische Betreuung	40
1.3.6	Prävention und Schulung	41
1.3.7	Patientenversorgung	42
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG DER ARBEIT</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK</b>	<b>45</b>
3.1	KLINIK	45
3.2	PATIENTEN	45
3.2.1	Anzahl der Patienten	45
3.2.2	Alter der Patienten	45
3.3	METHODIK	47
3.3.1	Datenerhebung	47
3.3.2	Therapieangebote in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie	47
3.3.3	Statistische Methoden	48
3.4	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	48
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>49</b>
4.1	Aufenthaltsdauer	49
4.2	Familienanamnese	50
4.3	Erstmanifestationsalter	51
4.4	Häufigkeit früherer stationärer Aufenthalte in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie	52
4.5	Einweiser	53
4.6	Entfernung vom Wohnort zur Klinik	55
4.7	PASI bei stationärer Aufnahme	56
4.8	PASI bei stationärer Entlassung	56
4.9	Vergleich des PASI bei Aufnahme und Entlassung	57
4.10	Lichttherapie	58
4.11	Interne Therapie	61
4.12	Externe Therapie	62

4.13	Patientenschulungen und psychologische Therapieangebote	63
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>65</b>
5.1	Patienten	65
5.2	Externe Therapie	68
5.3	Interne Therapie	69
5.4	Phototherapie	69
5.5	Psychologische Therapie und Patientenschulungen	72
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>89</b>
	Abbildungsverzeichnis	89
	Tabellenverzeichnis	90
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>92</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 GRUNDLAGEN ZUR PSORIASIS

### 1.1.1 Definition

Die Psoriasis (Schuppenflechte) ist eine häufige, genetisch determinierte, meist chronisch-rezidivierend verlaufende und durch typische Hautveränderungen gekennzeichnete, manchmal mit Gelenkbeteiligung einhergehende entzündliche Dermatose. Der Begriff Psoriasis entstammt dem griechischen Wort „psora“, was in etwa Ausschlag oder Krätze bedeutet (60). Der Begriff wird bereits seit dem Altertum für trockene, raue und schuppige Flechten verwendet. Die Psoriasis wurde über Jahrhunderte mit der Lepra gleichgesetzt. Willan und Bateman beschrieben Anfang des 19. Jahrhunderts erstmals psoriatische Effloreszenzen und stellten die nach ihrer Meinung zusammengehörende, nicht kontagiöse Krankheitsgruppe den lepraartigen und venerischen Flechtenformen gegenüber. Ferdinand von Hebra, der Schüler von Karl von Rokitanski war, charakterisierte die Psoriasis als selbständige Entität (208) mit den typischen Effloreszenzen an den bekannten Prädispositionsstellen sowie ihrem chronisch-rezidivierenden Verlauf.

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Psoriasis in westlichen Ländern wird mit etwa 2 % angegeben (23, 44, 143). Die Psoriasis zählt bei uns somit zu einer der häufigsten Hauterkrankungen. Es gibt allerdings sowohl ethnische wie geographische Unterschiede. In den Tropen und Subtropen ist die Erkrankung viel seltener als in Europa. Verglichen mit den nördlichen Ländern in Europa zeigen die südlichen Länder Europas eine geringere Prävalenz. Für die USA wird eine Prävalenz von ca. 4,6 % angegeben, wobei nur 0,7 % der schwarzen Amerikaner an einer Psoriasis leiden (23). Weiße Kaukasier erkranken am häufigsten, gelbe und schwarze Rassen weniger häufig und bei roten Rassen (Eskimos, südamerikanische Indianer) kommt die Psoriasis so gut wie nicht vor (208). Die Häufigkeitsraten variieren zwischen 0 % auf Samoa, wo die Psoriasis nicht vorkommt und 11,8 % für die Arctic-Kasach'ye, eine isolierte Bevölkerungsgruppe, wo fast jeder zehnte Bewohner an einer Psoriasis leidet. Dies bedeutet eine Gesamtzahl von ca. 5 Millionen Menschen in Europa und 7 Millionen in den USA (196) sowie von ca. 2,5 Millionen in Japan, die von der Psoriasis betroffen sind. Die Inzidenz der Psoriasis in den USA beträgt knapp 60 Personen auf 100 000 Einwohner (23). In Deutschland leiden etwa 1,6 Millionen Menschen an einer Psoriasis. Schätzungen zufolge liegt die

Inzidenz der Psoriasis in Deutschland zwischen 50 000 und 65 000 neuen Fällen jährlich. Internationale epidemiologische Studien sprechen dafür, dass hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind (182). Der Anteil der Psoriasispatienten in deutschen dermatologischen Kliniken beträgt ca. 6 bis 8 % (57).

Die Psoriasis kann während des gesamten Lebens, also vom frühen Säuglings- bis zum hohen Erwachsenenalter auftreten. Allerdings sind sehr frühe oder späte Erstmanifestationen selten. Henseler und Christophers konnten zeigen, dass man entsprechend dem Alter bei Erstmanifestation zwei Typen der Psoriasis unterscheiden kann.

Die Typ-I-Psoriasis ist dadurch gekennzeichnet, dass sie vor dem 40. Lebensjahr auftritt und einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 16. und 21. Lebensjahr hat, wobei Frauen früher erkranken (Gipfel im 16. Lebensjahr) als Männer (Gipfel im 22. Lebensjahr) (24). Etwa drei Viertel aller Psoriatiker gehören dem Typ I an (24). Die Familienanamnese ist hier meist positiv (44 % haben an Psoriasis erkrankte Eltern) und die Patienten zeigen einen schwereren Krankheitsverlauf mit ausgedehnteren psoriatischen Effloreszenzen und einer höheren Rezidivrate als die Typ-II-Psoriatiker (23).

Die Typ-II-Psoriasis zeichnet sich durch einen Beginn nach dem 40. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen der 5. und 6. Lebensdekade mit einem Gipfel für Frauen im 60. Lebensjahr und für Männer im 57. Lebensjahr sowie einer meist negativen Familienanamnese aus. Die psoriatischen Effloreszenzen der Typ-II-Psoriatiker sind eher plaqueförmig konstant und neigen kaum zu Rezidiven.

### 1.1.3 Genetik

Es gibt keinen Zweifel darüber, dass die Psoriasis eine genetisch determinierte Erkrankung ist. Der genaue Vererbungsmodus ist noch unklar. Am wahrscheinlichsten ist die Psoriasis eine polygene bzw. multifaktoriell vererbte Erkrankung mit einer Vielzahl krankheitsverursachender Allele, die auf mehreren Chromosomen lokalisiert sind.

Berechnungen aus Deutschland geben für die Normalbevölkerung das allgemeine Risiko an einer Psoriasis zu erkranken mit etwa 2 % an, wenn weder Eltern noch Geschwister betroffen sind. Ist ein Elternteil, aber kein Geschwisterkind betroffen, beträgt das Risiko, an einer Psoriasis zu erkranken, 14 %, sind beide Elternteile betroffen, sogar 41 %. Ist ein Geschwisterkind betroffen, aber kein Elternteil, beträgt das Risiko für ein weiteres Kind für eine Psoriasis 6 % (10). Skandinavische Analysen ergaben das kindliche Erkrankungsrisiko von 15 % im Falle der Psoriasis-erkrankung eines Elternteils, von 75 % im Falle der



Psoriasis-erkrankung beider Elternteile und von 20 % im Falle der Psoriasis-erkrankung eines Geschwisterkindes bei hautgesunden Eltern.

Untersuchungen der Psoriasis aus dem dänischen Zwillingsregister zeigten eine Konkordanzrate zwischen 60 und 70 % für monozygote Zwillinge und von 15 % für dizygote Zwillinge. Kirby und Griffiths (88) zitieren für dizygote Zwillinge eine Konkordanzrate von 25 %. In Australien fand man mit 35 % für monozygote Zwillinge und 12 % für dizygote Zwillinge niedrigere Konkordanzraten. Interessant ist die Beobachtung, dass sich bei konkordanten monozygoten Zwillingen der Erkrankungsbeginn, die Verteilung und die Schwere der Erkrankung sehr ähnelten, was den Einfluss genetischer Faktoren mehr als wahrscheinlich macht. Die Konkordanzraten erreichen allerdings nicht 100 %, was dafür spricht, dass neben der genetischen Disposition weitere Faktoren für die Manifestation einer Psoriasis notwendig sind.

Zwischen der Psoriasis und bestimmten HLA-Antigenen (z.B. Cw 6, B 13, B 57, DR 7) ist eine Assoziation gefunden worden. Das HLA-System wird durch das Chromosom Nummer 6 kodiert, wobei der genaue Genlocus 6p21.3 ist. Hier befindet sich der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC), welcher die Gene für das HLA-System beinhaltet. Somit werden ein für die Psoriasis verantwortliches Hauptgen oder mehrere Gene auf dem Chromosom 6 vermutet und mit PSORS1 (Psoriasis Susceptibility) bezeichnet (10). Bislang wurden auf mehreren Chromosomen Empfänglichkeits-Loci gefunden, die für die Ausbildung einer Psoriasis verantwortlich sind (142). Mögliche für eine Psoriasis-erkrankung kodierende Geneorte finden sich z.B. auf den Chromosomen 17q, 4q und 1q sowie auf 16q und 20p (88). Sie wurden mittlerweile in die Gen-Datenbank MIM unter der Bezeichnung PSORS2, PSORS3 usw. vorläufig aufgenommen (76). Zu ihnen gehören die Geneorte PSORS1 (für psoriasis susceptibility locus) auf Chromosom 6p21.3, PSORS2 auf 17q24-q25, PSORS3 auf 4qter, PSORS4 auf 1cen-q21, PSORS5 auf 3q21, PSORS6 auf 19p13, PSORS7 auf 1p35-p34, PSORS8 auf 16q12-q13 und PSORS9 auf Chromosom 4q31 (143, 144). Schätzungen zufolge trägt PSORS1 30 bis 50 % zur genetischen Prädisposition der Psoriasis bei (144).

Typ-I-Psoriatiser sind zu 85 % HLA Cw 6-positiv und zu 70 % DR 7-positiv, wohingegen aber nur 14 % der Typ-II-Psoriatiser HLA Cw 6-positiv und nur 30 % DR 7-positiv sind (23). Gudjonsson und Mitarbeiter (66) untersuchten 369 HLA-C-positive Patienten mit familiärer Psoriasis und verglichen die klinischen Daten der Patienten mit HLA-Cw6 mit denen, die andere HLA-C-Typen trugen. Patienten, die Cw6-positiv waren hatten ein niedrigeres Erstmanifestationsalter. Cw6-positive Frauen hatten einen früheren Krankheitsbeginn als Cw6-positiv Männer, aber solche Unterschiede wurden bei den Cw6-negativen Patienten

nicht gefunden. Cw6-positive Patienten hatten großflächigere Plaques, einen schwereren klinischen Verlauf als alle anderen, eine höhere Inzidenz von Köbner-Phänomenen und sie berichteten häufiger über eine Verschlechterung ihrer Psoriasis während oder nach Racheninfektionen. Demgegenüber kamen dystrophische Nagelveränderungen und Psoriasisarthritis-artige Beschwerden häufiger bei Cw6-negativen Patienten vor.

Mallon und Mitarbeiter (113) fanden durch Untersuchungen an 29 Patienten mit einer Psoriasis guttata, dass 100 % der Untersuchten das Cw\*0602 Allel trugen verglichen mit nur 20 % der Kontrollpersonen. Mallon und Mitarbeiter (114) konnten in einer anderen Arbeit zeigen, dass das HLA-Cw\*0602 Allel beim Männern und Frauen mit einer Typ I Psoriasis im Vergleich zur Typ II Psoriasis signifikant erhöht war.

#### 1.1.4 Pathogenese

An der Entstehung der Psoriasis sind Keratinozyten, T-Lymphozyten, antigenpräsentierende Zellen, Endothelzellen und Mastzellen beteiligt (25). Die Psoriasis wird heute im Wesentlichen als T-Zell-vermittelte, organspezifische Immunerkrankung angesehen, wobei der genaue Pathomechanismus noch nicht vollständig bekannt ist (25, 57).

Das Vorliegen von aktivierten T-Lymphozyten in entzündlichen Psoriasisinfiltraten, die Assoziation mit bestimmten HLA-Haplotypen, die therapeutische Wirksamkeit von immunsuppressiven Medikamenten wie beispielsweise Ciclosporin A, Kortikosteroiden oder Methotrexat oder monoklonalen T-Zell-hemmenden CD4+-Antikörpern sowie der psoriasisprovozierende Effekt bestimmter Immunstimulanzien sind Hinweise dafür, dass immunologische Pathomechanismen an der Entstehung der psoriatischen Hautveränderungen wesentlichen Anteil haben (15, 143).

Durch Biopsien aus läsionaler und periläsionaler Haut von Psoriatikern weiß man, dass bei Psoriasispatienten das Zytokinprofil von Th1-Zellen überwiegt (25, 185).

Psoriatiker besitzen einen relativ hohen Prozentsatz an epidermalen CD8- und CD4-Zellen, die IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-2 produzieren, aber nur wenige Zellen, die IL-4 und IL-10 exprimieren (9, 25, 139).

Koga und Mitarbeiter konnten IFN- $\gamma$  produzierende und sezernierende epidermale T-Zellen in läsionalen Gebieten (90), CD4+- und CD8+-T-Zellen in den dermalen Papillen und der Epidermis psoriatischer Läsionen und IFN- $\gamma$ -positive Zellen in den Infiltraten der dermalen Papillen und in der Epidermis nachweisen.

Untersuchungen in psoriatischen Entzündungsläsionen zeigten in der frühen Erkrankungsphase das Vorkommen von vorwiegend CD4-positiven T-Helfer-Zellen in der

Dermis und von CD8-positiven zytotoxischen T-Supressor-Zellen in der Epidermis (25, 99). Die meisten der T-Lymphozyten im Hautinfiltrat sind CD45RO-positiv und produzieren bestimmte Zytokine, die ihrerseits eine direkte Wirkung auf Keratinozyten haben. Die wichtigsten dieser Zytokine sind Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), Granulozyten-Makrophagenkoloniestimulierender Faktor (GM-CSF), Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und zahlreiche Interleukine wie zum Beispiel das Interleukin 1 (IL-1) und 8 (IL-8) (25, 33). In Munro'schen Mikroabszessen bei Psoriatikern sowie in Kogoj'schen Pusteln bei der Psoriasis pustulosa wurden IL-8-positive Neutrophile nachgewiesen (30). Keratinozyten sind in der Lage, durch gewisse externe Reize wie etwa Verletzungen oder Druck bestimmte proinflammatorische Substanzen zu produzieren. Psoriatische Keratinozyten weisen eine deutlich erhöhte Menge des durch IFN- $\gamma$  induzierbaren anti-apoptotischen Proteins Bcl-x sowie eine erhöhte Expression der ICAM-1 Adhäsionsmoleküle auf (15, 57). TNF- $\alpha$  führt zur vermehrten Expression von proinflammatorischen Zytokinen sowie des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1) und des vaskulären Zelladhäsionsmoleküls 1 (VCAM-1) (115). Bei Patienten mit einer akuten Psoriasis fanden sich höhere Plasmaspiegel von sICAM-1 als bei Kontrollpersonen (98).

Durch diese komplexen immunologischen Interaktionen erklären sich Akanthose und Hyperkeratose bei der Psoriasis. Die Aktivierung neutrophiler Granulozyten und die Migration in die Epidermis, wo sie als so genannte Munro'sche Mikroabszesse histologisch verifizierbar sind (15), kommen unter anderem durch IL-8-Sekretion zustande. In den veränderten Papillarkörpern der psoriatischen Haut exprimieren Endothelzellen unter anderem das Adhäsionsmolekül E-Selektin, das dazu beiträgt, dass neutrophile Granulozyten und auch Lymphozyten in die Haut einwandern können (25). Die Tatsache der durch Streptokokkeninfektionen getriggerten Psoriasis guttata legt die Vermutung nahe, dass mikrobielle Superantigene, wie z.B. Streptokokkentoxine, eine wesentliche Rolle dabei spielen. Den Beweis für durch Superantigene ausgelöste Psoriasis liefert das SCID-Mausmodell (25). Hierbei wird klinisch normale Haut von Psoriasis-Patienten auf so genannte SCID-(immundefekte) Mäuse transplantiert. Den SCID-Mäusen werden dann menschliche Blutlymphozyten und Superantigene injiziert, worauf sich im Transplantat psoriasiforme Veränderungen zeigen (25, 200). Severe combined immunodeficiency-(SCID)-Mäuse besitzen weder eigene T- noch B-Lymphozyten und haben daher eine Immuntoleranz gegenüber humanen immunkompetenten Zellen.

Interleukin-18 (IL-18) ist ein Zytokin, das die Produktion von IFN- $\gamma$  in T-Zellen und NK-Zellen induziert. Die IL-18 Produktion ist in psoriatischer läsionaler Haut erhöht (135).

IL-10 hemmt die Antigenpräsentation, die Produktion von Entzündungsmediatoren (z.B. TNF- $\alpha$ ) und stimuliert die Produktion antiinflammatorischer Mediatoren (6).

Dass die reduzierte Expression von IL-4 und IL-10 bei Psoriatikern (5, 25, 44, 139) ein wichtiger pathogenetischer Faktor ist, beweist die Besserung psoriatischer Hautveränderungen und die deutliche Reduktion des PASI durch Gabe von rekombinantem IL-4 bzw. IL-10 (3, 4, 52, 181).

Zusammenfassend sind also Hinweise auf T-Zell-vermittelte Autoimmunität bei Psoriasis vermehrt aktivierte T-Zellen (CD4 und CD8) im entzündlichen Infiltrat, die Expression von HLA-DR und ICAM-1 auf Keratinozyten, die Aktivierung durch zum Beispiel Streptokokkeninfekte, möglicherweise durch Superantigene bedingt, die Verschlechterung nach Gabe von IFN- $\gamma$  oder IL-2 und die weitgehende Abheilung nach Gabe von IL-2-Fusionstoxin, anti-CD4-Antikörpern, IL-10, Ciclosporin oder Tacrolimus (24).

#### 1.1.5 Provokationsfaktoren

Neben der genetischen Disposition und dem damit verbundenen endogenen Eruptionsdruck bedarf es bestimmter auslösender Faktoren, um eine latente Psoriasis manifest werden zu lassen. Eine Vielzahl von endogenen und exogenen so genannten Provokationsfaktoren ist bekannt, die zu solch einem Sichtbarwerden der Psoriasis führen können.

Sowohl lokale wie systemische Infektionen können Psoriasisläsionen auslösen. Hierbei spielen so genannte bakterielle Superantigene eine entscheidende Rolle (16). Eine Infektion mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken insbesondere der oberen Luftwege (Streptokokkenangina) ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Ursache für eine Psoriasis guttata (16, 132, 179, 207).

Eine Vielzahl von Arzneimitteln kann eine Psoriasis provozieren. Hierzu zählen vor allem Betablocker, Lithiumsalze, Antimalaria-Medikamente (Chloroquin), ACE-Hemmer, nicht-steroidale Antiphlogistika und bestimmte Antibiotika wie etwa Tetrazykline (133, 184). Bis zu 18 % der Psoriasispatienten erleiden eine Exazerbation ihrer Erkrankung nach einer Antimalariatherapie (197).

Die bekannteste Form der physikalischen Provokation einer Psoriasis ist der isomorphe Reizeffekt oder das so genannte Köbner-Phänomen. Hierbei kommt es zum Entstehen von neuen Psoriasis-effloreszenzen an mechanisch irritierter oder vorgeschädigter Haut. Physikalische Auslöser können UV-Bestrahlungen, Verbrennungen, Erfrierungen, chronische mechanische Reizungen (etwa berufsbedingt), operative Eingriffe, und Verletzungen im

weitesten Sinne wie z.B. Schnitt- oder Bisswunden, Insektenstiche, Piercing, Tätowierungen oder Venenpunktionen sein (133).

Irritative Lokaltherapien mit toxischen Substanzen, Verätzungen, aber auch topische Antipsoriatika sind als chemische Provokationsfaktoren bekannt.

Starke seelische Belastungen können eine Psoriasis hervorrufen. In einer Untersuchung an Soldaten und Zivilisten im Bosnien-Krieg in den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts fand sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von stressbedingten Lebensereignissen und dem Schweregrad der Psoriasis (176). Mehrere Untersuchungen wiesen einen Zusammenhang zwischen stressigen Lebensereignissen und dem Auftreten einer Psoriasis auf (72, 132). Zachariae und Mitarbeiter (206) stellten bei einer Befragung von 5795 Mitgliedern der Nordischen Psoriasisvereinigung und 702 durch skandinavische Dermatologen oder Universitätskliniken rekrutierten Patienten fest, dass 71 % bzw. 66 % angaben, ihre Psoriasis würde sich durch Stress verschlimmern und 35 % aus jeder Gruppe gaben an, dass der Beginn ihrer Erkrankung in Zeiten persönlicher Sorgen und von Stress lag. Raucher und Ex-Raucher, die täglich 15 oder mehr Zigaretten rauchten, haben ein höheres Risiko für eine Psoriasis als Nichtraucher (129). Insbesondere zeigt sich eine enge Verwandtschaft zwischen Rauchern, die mehr als 15 Zigaretten pro Tag konsumieren und den pustulösen Psoriasisformen (131).

Raucher tragen ein etwa zweifach höheres Risiko, an Psoriasis zu erkranken als Nichtraucher und bei männlichen Patienten mit Psoriasis fällt ein überdurchschnittlicher Alkoholkonsum auf (182).

Da vermehrter Alkoholkonsum zu erhöhten Werten für TGF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-6 führt, könnte Ethanol auch einen Einfluss auf das psoriatische Zytokinnetzwerk in vivo haben und dadurch die Verschlechterung der Erkrankung bei Alkoholkonsum von Psoriasispatienten erklären (134).

Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Psoriasis und dem Body-Mass-Index (BMI) sowie eine signifikante inverse Relation zwischen der Psoriasis und dem Verzehr von Karotten, Tomaten, frischen Früchten und dem Index der Beta-Karotin-Aufnahme (130).

### 1.1.6 Klinik

Entsprechend dem klinischen Bild unterscheidet man verschiedene Manifestationsformen der Psoriasis.

#### 1.1.6.1 Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist mit etwa 85 bis 90 % die häufigste Manifestationsform der Schuppenflechte (24, 182). Hierbei unterscheidet man den akut-exanthematischen vom chronisch-stationären Typ. Die akut-exanthematische Form tritt meist in Zusammenhang mit Infekten der oberen Luftwege mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken auf. Es kommt zum initialen Auftreten von sehr kleinen bis linsengroßen, geröteten punktförmigen Papeln („pre pin point-Papeln“) und später zu größeren, allenfalls nur leicht schuppigen Papeln („pin point-Papeln“) häufig am gesamten Integument, weshalb diese Form auch als Psoriasis guttata bezeichnet wird. Bei der chronisch-stationären Form finden sich kreisrunde, scharf begrenzte, rote, flache oder erhabene, einzeln stehende oder großflächig konfluierende Herde mit typischer silbrig-weißer, groblamellöser Schuppung, was als erythematö-squamöse Plaques bezeichnet wird. Es sind aber auch girlandenförmige, landkartenartige (großflächige Geographica-Variante) oder ringförmige Formen (chronisch nummuläre Form) bekannt. Die Effloreszenzen befallen bevorzugt die Streckseiten der Extremitäten (vor allem Ellenbogen und Knie), den Bauchnabel, die Lumbosakralregion, die Rima ani, den behaarten Kopf und die Stirn-Haar-Grenze, die so genannten Prädilektionsstellen. Wegen der typischen Hautveränderungen spricht man auch von Plaque-Psoriasis. Löst man die oft nur locker haftenden silbrig-weißen Schuppen und hebt sie ab, ähneln sie Kerzenwachs („Kerzentropfphänomen“). Darunter sieht man ein glänzendes Epithel („Phänomen des letzten Häutchens“). Werden mehrere Schuppenlagen entfernt, kommt es durch die oberflächlich liegenden und leicht verletzbaren Papillenspitzen zu einer punktförmigen Blutung („Auspitz-Phänomen“ oder „Phänomen des blutigen Taus“). Sind nicht die typischen Prädilektionsstellen betroffen, sondern die intertriginösen Räume (Axillen, Submamärregion, Inguinalregion), Genitalregion, Handinnenflächen und Fußsohlen, so spricht man von einer Psoriasis inversa. Der Befall der Kopfhaut (Psoriasis capitis) kommt bei ca. 50 % aller Psoriasispatienten vor (25, 57). Er kann auch isoliert vorkommen, wobei es zur Ausbildung einzelner Plaques, zum subtotalen oder totalen Befall mit Übergreifen auf die Stirn-Haar-Grenze und die Ohren kommen kann.

### 1.1.6.2 Pustulöse Psoriasis

Man unterscheidet primäre, mit Pustelbildung einhergehende Psoriasisvarianten von bereits bestehenden, bei denen es im Rahmen einer akuten Psoriasisexazerbation zum Auftreten von Pusteln kommt. Es gibt sowohl lokalisierte wie generalisierte Formen der pustulösen Psoriasis.

Bei der Psoriasis cum pustulatione kommt es insbesondere im Randbereich von exanthematischen Psoriasisefloreszenzen zu schnell auftretenden, sterilen Pusteln.

Bei der Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris (Typ Barber-Königsbeck) finden sich in den Handinnenflächen und an den Hohlfüßen und seitlichen Fußkanten meist einzelnstehende Pusteln auf gerötetem Grund, die schmerzhaft sein können. Es kann aber auch zum großflächigen Befall beider Handflächen und Fußsohlen kommen. Der klinische Verlauf wird durch den Einfluss von Nikotin wesentlich verschlechtert und die Rezidivneigung ist bei Rauchern wesentlich höher als bei Nichtrauchern (25). Bei der Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau), die ebenfalls zu den akral lokalisierten pustulösen Psoriasisformen gerechnet wird, kommt es im Bereich der distalen Phalangen und der Nagelregion an Fingern oder Zehen zu konfluierenden Pusteln, was zum Nagelverlust führen kann.

Zu den generalisierten Formen der pustulösen Psoriasis werden die pustulöse Psoriasis im Rahmen einer akuten Exazerbation einer nummulären oder chronisch-stationären Plaque-Psoriasis und die generalisierten primär pustulösen Psoriasisformen gerechnet. Hierzu zählen die Psoriasis pustulosa generalisata (Typ Zumbusch), die Impetigo herpetiformis bei Schwangeren und das Erythema anulare centrifugum cum pustulatione (Typ Bloch), eine subakute anuläre Psoriasisform. Die Psoriasis pustulosa generalisata geht mit einer deutlichen Reduktion des Allgemeinbefindens einher und kann in eine generalisierte Erythrodermie übergehen und stellt gemeinsam mit ihr die schwerste Verlaufsform einer Psoriasis dar.

### 1.1.6.3 Psoriatische Erythrodermie

Hierbei ist das gesamte Integument entzündlich verändert. Es kommt zu einer generalisierten Rötung mit in der Regel fehlender oder kaum vorhandener Schuppung. Es besteht eine generalisierte unspezifische Lymphknotenschwellung und meist ein ausgeprägtes allgemeines Krankheitsgefühl. Bei längerer Dauer kann es infolge der katabolen Stoffwechsellage, des reduzierten Allgemeinbefindens und der reduzierten Immunitätslage sogar zum Tod kommen.

#### 1.1.6.4 Psoriatische Nagelveränderungen

Bei etwa 30 bis 50 % der Psoriasispatienten bestehen Nagelveränderungen (57). Am häufigsten finden sich so genannte Tüpfelnägel mit bis zu stecknadelkopfgroßen, grubchenförmigen Einsenkungen in der Nagelplatte. Der psoriatische „Ölfleck“ entsteht durch kleine subunguale Psoriasisherde, die mit einem gelblich-bräunlichen Farbton durch den Nagel schimmern. Bei ausgeprägten subungualen Hyperkeratosen kann es zur Abhebung und Dystrophie des Nagels kommen, was als psoriatischer „Krümel Nagel“ bezeichnet wird. Häufig assoziiert ist eine Onychomykose.

#### 1.1.6.5 Osteoarthropathia psoriatica

Die Begriffe Arthritis psoriatica, Psoriasis arthropathica und Psoriasisarthropathie wurden auf einer Konsensus-Konferenz 1990 in Jena durch den Begriff der Osteoarthropathia psoriatica ersetzt.

Bei Psoriasispatienten kann es neben Hautveränderungen als Ausdruck einer Systembeteiligung zu Gelenksbeschwerden kommen. Etwa 5 bis 10 % aller Psoriasispatienten entwickeln eine Osteoarthropathia psoriatica (57). Bei etwa 75 % dieser Patienten gehen die psoriatischen Effloreszenzen der Gelenkbeteiligung voraus, bei etwa 15 % tritt die Arthritis zuerst auf und bei den restlichen 10 % treten sie gleichzeitig auf. Andere Untersuchungen fanden, dass arthritische Verläufe der kutanen Beteiligung in bis zu einem Viertel der Fälle vorausgehen, gleich häufig wie die synchrone Manifestation. Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Bei diesen Patienten findet sich außerdem eine Assoziation mit dem HLA-System, z.B. mit HLA-Cw6. Etwa 20 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis an den Extremitäten sind HLA-B27 positiv und ca. 70 % der Patienten mit Beteiligung des Achsenskelettes (25). Der klinische Verlauf der Arthropathien ist von dem der Hautveränderungen weitgehend unabhängig.

Die Klassifizierungen der Osteoarthropathia psoriatica nach Knopf bzw. Schilling beinhalten beide eine umfangreiche Subklassifikation. Die asymmetrische Oligoarthritis ist mit ca. 70 % der Fälle die häufigste Form der Osteoarthropathia psoriatica (57).

Klinisch findet sich bei den Patienten zu Beginn der Erkrankung eine Morgensteifigkeit meist asymmetrisch verteilter einzelner Gelenke und Besserung durch zunehmende Bewegung. Bei der Osteoarthropathia psoriatica sind vornehmlich die kleinen Gelenke an Händen und Füßen, die großen Gelenke an den Extremitäten, das Achsenskelett und die Iliosakralgelenke befallen. Im Bereich der Hände kommen drei typische klinische Formen vor: Beim Befall distaler Interphalangealgelenke kommt es zu schmerzhaften und bewegungseingeschränkten



Schwellungen der Fingerendglieder. Weiterhin findet sich der Befall im Strahl, wobei die Schwellung meist des gesamten Fingers mit Auftreibungen im Bereich der Gelenke den Begriff der „Wurstfinger“ prägte. Schließlich kommt es bei der schwersten Form der Osteoarthropathia psoriatica, der mutilierenden Form, zur Zerstörung der Interphalangealgelenke und des Knochens mit Verkürzung und Destruktion der Finger.

#### 1.1.7 Histologie

Bei der Psoriasis vulgaris findet sich histopathologisch eine auf das vier- bis sechsfache akanthotisch verbreiterte Epidermis mit Verlängerung der Reteleisten und kolbig aufgetriebenen Enden. Die einzelnen Zellen der Epidermis sind zudem vergrößert. Die Mitoseaktivität in den Zellen der Basalschicht ist auf etwa das achtfache erhöht, woraus ein von durchschnittlich 457 Stunden auf 37 Stunden reduzierter Zellzyklus resultiert. Über den Papillenspitzen mit einem teilweise interzellulären Ödem findet sich eine verdünnte Epidermis. Die gestörte Zellausdifferenzierung führt zu einer quantitativen Vermehrung der Hornzellbildung im Sinne einer Proliferationshyperkeratose und gleichzeitig zu einer Verminderung der Qualität der Hornzellen, was als Parakeratose bezeichnet wird. Dies führt zum Nebeneinander von sowohl kernhaltigen wie kernlosen Hornschichten. In der parakeratotisch veränderten Hornschicht finden sich an der Grenze zum Stratum spinosum eingewanderte neutrophile Granulozyten, was als Munro'scher Mikroabszess bezeichnet wird. Das Stratum granulosum ist deutlich verschmälert oder fehlt ganz. Im Stratum papillare finden sich langausgezogene Papillen, die ödematös verändert sind und häufig ein perivaskuläres chronisch-entzündliches Infiltrat aufweisen. Das histologische Korrelat der in Psoriasis-effloreszenzen sichtbaren Rötung sind im Papillarkörper stark erweiterte und geschlängelte Kapillaren (so genannte cotton balls). Außerdem ist die Durchlässigkeit dieser Kapillaren erhöht, weshalb es zur Exsudation von Proteinen und Exozytose, also Austritt von Entzündungszellen, in die Dermis und Epidermis kommt. Bei der Untersuchung des zellulären Infiltrates in psoriatischen Effloreszenzen wurden neben neutrophilen Granulozyten und Mastzellen zahlreiche aktivierte T-Lymphozyten gefunden, wobei in der Epidermis vorwiegend zytotoxische CD8-positive T-Zellen und in der oberen Dermis hauptsächlich CD4-positive T-Helfer-Zellen gefunden wurden.

## 1.2 SCHWEREGRADBESTIMMUNG DER PSORIASIS

### 1.2.1 PASI-Score

Im Jahre 1978 publizierten Fredriksson und Pettersson einen neuen Index zur Schweregradbestimmung der Psoriasis (42). Der PASI-Score (Psoriasis Area and Severity Index) ist der Summenindex aus Schweregrad und befallener Hautoberfläche. Da der PASI ein Index ist, wird er nicht in Prozent, sondern als Absolutwert angegeben. Berechnet wird er nach folgendem Schema: % Körperoberfläche x (Erythem + Infiltration + Schuppung) x befallene Oberfläche der vier Körperregionen Kopf, Rumpf, obere Extremität und untere Extremität. Hierbei erhalten stets der Kopf einen Wert von 0,1 (10 % der Körperoberfläche), der Rumpf 0,3 (30 % der Körperoberfläche), die oberen Extremitäten 0,2 (20 % der Körperoberfläche) und die unteren Extremitäten 0,4 (40 % der Körperoberfläche). Für jede dieser Körperregionen werden das Erythem, die Infiltration und die Schuppung beurteilt. Die hierzu verwendete Bewertungsskala reicht von 0 für fehlende Beteiligung, über 1 für leichte, 2 für mäßige, 3 für starke und 4 für sehr starke Beteiligung. Schließlich wird der Anteil der befallenen Körperoberfläche des in vier Regionen eingeteilten Körpers mit dem Punktwert 1 (Flächenbefall < 10 %), 2 (10 - < 30 %), 3 (30 - < 50 %), 4 (50 - < 70 %), 5 (70 - < 90 %) und 6 (90 - < 100 %) bewertet (57). Aus diesen Angaben wird der PASI-Score berechnet, der einen maximalen Wert von 72 haben kann.

Somit errechnet sich für die schwerste denkbare Psoriasis folgender PASI:

$$\text{Kopf:} \quad 0,1 \times (4 + 4 + 4) \times 6 = 0,1 \times 12 \times 6 = 7,2$$

$$\text{Rumpf:} \quad 0,3 \times (4 + 4 + 4) \times 6 = 0,3 \times 12 \times 6 = 21,6$$

$$\text{Obere Extremitäten:} \quad 0,2 \times (4 + 4 + 4) \times 6 = 0,2 \times 12 \times 6 = 14,4$$

$$\text{Untere Extremitäten:} \quad 0,4 \times (4 + 4 + 4) \times 6 = 0,4 \times 12 \times 6 = 28,8$$

$$\Sigma \text{ schwerster PASI} = 72,0$$

Der PASI ist nach Gollnick und Bonnekoh (57) der im klinischen Alltag am häufigsten verwendete und am praktikabelsten erscheinende Index zur Schweregraderfassung für die chronisch-stationäre Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ.

Ein PASI unter 10 spricht für eine leichte, zwischen 10 und 15 für eine mittelschwere und über 15 für eine schwere Psoriasis (57).

### 1.2.2 Andere Einteilungen

Neben dem PASI sind in der Literatur weitere Methoden zur Evaluation der Krankheitsaktivität beschrieben worden.

Fleischer und Mitarbeiter (37) entwickelten ein strukturiertes PASI-ähnliches Instrument zur Selbstbewertung der Erkrankungsschwere bei Psoriasis, den self-administered PASI (SAPASI). Ermittelt werden Rötung, Dicke und Schuppung einer durchschnittlichen Läsion. Der resultierende „Patienten-PASI“ weist eine enge Korrelation mit dem durch Fachkräfte erhobenen PASI auf. Feldmann und Mitarbeiter (33) konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem SAPASI und dem durch Fachpersonal erhobenen PASI für die Körperoberfläche, das Erythem, die Infiltration und die Schuppung finden.

Christophers (23) stellt eine Bewertung des Schweregrades der Psoriasis vor, die die Parameter Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, läsionale Aktivität und Rezidivhäufigkeit einschließt und jeweils mit leicht, mittel oder schwer bewertet. Das besondere hierbei ist die Berücksichtigung des Psoriasis-Typs (I oder II), der jeweils einen Multiplikator erhält. Nach diesem Bewertungssystem wird eine Gesamtpunktzahl von 10 bis 75 erreicht.

Nach Lowe erfolgt eine Einteilung der klinischen Psoriasisefloreszenzen Erythem, Schuppung und Induration auf einer Skala, die jeweils von 0 bis 3 reicht (109).

Mason und Mitarbeiter (117) führten neben dem PASI zwei Bewertungsscores als übliche Beurteilungsindices für den Erfolg von Psoriasis-Therapien an. Der Total Severity Score (TSS), der den Punktwert 0 bis 12 ergibt, beinhaltet das Erythem, die Schuppung und die Infiltration sowie den Juckreiz. Den PASI sieht er als Weiterentwicklung des TSS. Der Investigator Assessment of Global Improvement (IAGI) beurteilt auf einer 6- oder 7-Punkte-Skala, ob die Psoriasisefloreszenzen sich verschlechtert haben oder abgeheilt sind.

Der Psoriasis Disability Index (PDI) besteht aus 15 krankheitsspezifischen Fragen, die auf einer 4-Punkte-Skala mit 0 bis 3 bewertet werden. Der Gesamtpunktwert (zwischen 0 und 45) erfragt den Einfluss der Erkrankung auf das tägliche Leben und die Aktivitäten der Befragten im vergangenen Monat, wie etwa die Nutzung öffentlicher Bäder. Kent und al-Abadie (82) führten eine Studie mit Psoriasispatienten und anderen hautkranken Personen durch und verwendeten den PDI, der zwei Subskalen beinhaltet, eine, die die meisten Aspekte der alltäglichen Aktivität betrifft und die andere, die spezifische Situationen der Umwelt, wie etwa die Benutzung öffentlicher Einrichtungen, betrifft.

Gupta und Gupta (67) entwickelten den Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI), der im Gegensatz zum PDI, der den Einfluss der Psoriasis auf spezifische Aspekte des täglichen

Lebens misst, den Grad des durch die Psoriasis bedingten subjektiven Stresses innerhalb des vergangenen Monats misst. Der PLSI besteht aus 15 Punkten, die verschiedene Aspekte von Psoriasis-bezogenem Stress abdecken. Der PLSI-A Score ermittelt die Zahl der von den Befragten positiv bewerteten Punkte innerhalb des vergangenen Monats (0 bis 15). Der PLSI-B Score spiegelt den Grad des Stresses der Befragten für jeden dieser Punkte wider, wobei die Bewertungsskala von 0 bis 3 reicht und sich somit eine mögliche Gesamtpunktzahl von 0 bis 45 ergibt (205). Der PLSI ist für die Erfassung psychischer Auswirkungen von Hauterkrankungen bedeutungsvoll. Da bislang keine deutsche Übersetzung dieses Fragebogens vorlag, erstellten Schmid-Ott und Mitarbeiter mit dem „Psoriasis-Alltagsstress-Inventar“ (PAI) eine deutsche Fassung des PLSI (160). Schmid-Ott und Mitarbeiter (159) entwickelten den „Fragebogen zum Erleben von Hautbeschwerden“, der die fünf Punkte Selbstbeachtung, Rückzug, Ablehnung, Gelassenheit und Verbergung erhebt, um die Stigmatisierungserfahrungen von Psoriasispatienten zu unterscheiden.

Finlay und Mitarbeiter (35) beschrieben den Sickness Impact Profile (SIP) für die Psoriasis. Mit dem SIP lässt sich der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Bewältigung täglicher im beruflichen und privaten Leben auftretender Probleme der Krankheit beurteilen (57).

Kirby und Mitarbeiter (87) entwickelten ein neues Bewertungssystem für die Psoriasis, den Salford Psoriasis Index (SPI). Der SPI beinhaltet die gegenwärtige klinische Ausbreitung der Psoriasis basierend auf dem PASI, einem Score der die psychologische Einschränkung bewertet und drittens die Ausprägung in der Vergangenheit entsprechend der Behandlungsanamnese. Die Autoren setzen den Begriff SPI gleich mit signs, psychosocial disability und interventions und halten den SPI für einen wichtigen, ganzheitlichen Marker der Psoriasis schwere.

Faust und Mitarbeiter (32) stellten den Dermatology Index of Disease Severity (DIDS) zur Erfassung der Erkrankungsschwere von entzündlichen Hauterkrankungen vor. Sie entwickelten diesen Index an Psoriasispatienten und Dermatitispatienten, wobei die Erkrankungsschwere auf einer Skala von 0 (= kein Hinweis auf klinische Erkrankung) bis 5 (= schwere Erkrankung) reicht.

Schließlich gibt es eine Vielzahl von Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität von Psoriasispatienten, wie etwa die norwegische Version des Quality of Life Scale (QOLS-N) (193), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) oder den Illness Perception Questionnaire (IPQ), den Dermatology Life Quality Index (DLQI) (34), den Marburger Hautfragebogen (MHF) oder den Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität bei Dermatosen (FLQA-d).

Der Freiburger Fragebogen zur Lebensqualität bei Dermatosen (FLQA-d) umfasst 54 Fragen, die den folgenden sechs Skalen zugeordnet werden: Körperliches Befinden, Alltags- und Berufsleben, Sozialleben, psychisches Befinden, Therapie der Erkrankung sowie Zufriedenheit. Erhoben werden ferner vier visuell-analogue Skalen zu den Bereichen globale Hautbeschwerden, allgemeiner Gesundheitszustand, Gesundheitszustand bezüglich der Haut sowie allgemeine Lebensqualität (8).

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) wurde aus mehreren "disability"-Indizes entwickelt. Es handelt sich um ein Messinstrument zur Erfassung des Einflusses von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität (204). Er besteht aus zehn Fragen, die als Gesamtscore gewertet oder den folgenden sechs Dimensionen zugeordnet werden können: Symptome, tägliche Aktivitäten, Freizeit/Sport, Arbeit/Schule, Beziehungen, Therapie (8).

Der Marburger Hautfragebogen (MHF) ist ein etablierter, weit verbreiteter Fragebogen zur Bewältigung chronischer Hauterkrankungen. Mit 51 Fragen in den Bereichen soziale Ängste, Hilflosigkeit, ängstlich-depressive Stimmung, Juckreiz und Kratzverhalten, Lebensqualität sowie Informationssuche erhebt er auch Teilbereiche von Lebensqualität (8).

Der Fragebogen Alltagsleben (ALLTAG) wurde zur Erfassung der allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität konzipiert. Er umfasst 40 Fragen, die den folgenden sechs Bereichen zugeordnet werden: Körper, Psyche, Sozialleben, Lebensfreude, Alltag, Medizinische Versorgung (8).

Koo und Mitarbeiter (94) entwickelten den Health Related Psoriasis Quality of Life (PQOL) Questionnaire, um die Lebensqualität von Psoriasispatienten zu bestimmen. Der PQOL enthält 41 Punkte in zwei Bereichen (psychosozial und physisch) und die Bewertungsskala reicht von 0 (bester Gesundheitsstatus) bis 10 (schlechtester Gesundheitsstatus).

Schließlich sei noch das von Schäfer und Mitarbeitern (156) entwickelte Deutsche Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DIELH) genannt.

### 1.3 THERAPIE DER PSORIASIS

Wegen der erblichen Disposition ist eine Heilung der Psoriasis im klassischen Sinne der lebenslangen Ausheilung nicht möglich. Ziel der Therapie ist es, die manifeste Psoriasis in ihre latente Form zu überführen und die Remissionen für einen möglichst langen Zeitraum zu stabilisieren. Für die Behandlung von Psoriasispatienten stehen eine Vielzahl von Medikamenten und Therapieverfahren zur Verfügung. An erster Stelle steht allerdings die Elimination von Provokationsfaktoren, wenn diese bekannt sind. Da stets versucht werden sollte, die jeweils am wenigste aggressive Therapie anzuwenden, sollte, wenn möglich, der Lokalthherapie stets der Vorrang gegeben werden. Die verschiedenen Therapieverfahren sollten kombiniert werden, um die Effektivität zu steigern und das Spektrum von möglichen unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren. Entsprechend den von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft verabschiedeten Leitlinien zur Psoriasis-Therapie (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/001 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) gehören hierzu: 1. Topische Therapie; 2. Systemische Therapie; 3. Phototherapie; 4. Klimatherapie; 5. Röntgenweichstrahltherapie; 6. Kombinationstherapie; 7. Sequenzielle Therapie; 8. Psychosoziale/psychosomatische Betreuung; 9. Nachbehandlung. Nach Abschluss eines Therapiezyklus sollte eine befundabhängige Nachbehandlung zum Beispiel in Form von pflegenden Externa erfolgen. Die regelmäßige und konsequente Hautpflege, die dem Hauttyp des Patienten angepasst sein soll, ist ein wichtiger Bestandteil der Psoriasistherapie (60), da durch die hautpflegenden Präparate nicht nur die gestörte Barrierefunktion der Haut wiederhergestellt, sondern auch das Auftreten neuer Hautveränderungen durch Reizungen wie Austrocknung verhindert wird. Neuerdings werden komplette Pflegeserien angeboten, die speziell für Psoriasispatienten entwickelt wurden.

### 1.3.1 Topische Therapie

#### 1.3.1.1 Adjuvante Wirkstoffe und pflegende Externa

Der Einsatz von Adjuvanzen als ergänzende und unterstützende Wirkstoffe spielt in der Kombinationstherapie der Psoriasis eine wichtige Rolle. Hierzu zählen vor allem Keratolytika, wie Salicylsäure, Harnstoff und teerhaltige Substanzen.

*Salicylsäure:* Die Salicylsäure wird in der Therapie der Psoriasis hauptsächlich wegen ihrer keratolytischen Wirksamkeit eingesetzt. Darüber hinaus erhöht sie die Wasserbindungskapazität der Haut, wirkt penetrationsfördernd, antibakteriell und antimykotisch. Zur Schuppenlösung bei der Psoriasis wird Salicylsäure normalerweise in Konzentrationen von 2 bis 5 % verwendet (57). Wegen der guten perkutanen Resorption kann es insbesondere bei Kindern zu Intoxikationen kommen.

*Harnstoff:* Harnstoff wirkt hygroskopisch, keratolytisch, proteolytisch, penetrationsfördernd, antipruriginös und geringgradig antiproliferativ (57). Sensibilisierungen in den gängigen Konzentrationen von 3 bis 10 % kommen nicht vor.

*Teer:* Teerpräparate werden heute für die Therapie der Psoriasis hauptsächlich aus Steinkohleteer gewonnen. Teer wirkt antiproliferativ, antiphlogistisch, antipruriginös und lichtsensibilisierend (57). An unerwünschten Nebenwirkungen sind der unangenehme Geruch, die Verfärbung der Haut und der Kleidung, die komedogene Wirkung, eine mögliche Kontaktdermatitis und die Kanzerogenität zu nennen. Eine Reihe epidemiologischer Studien weist auf das erhöhte Lungen- und Hautkrebsrisiko bei wiederholter lokaler Anwendung von Steinkohlenteerpräparaten hin (60). Die phototoxische Wirkung des Teers wurde erstmals 1913 von Lewin beschrieben (55). Epidemiologische Studien bei Menschen haben für die therapeutische Anwendung von Steinkohlenteer keine erhöhte Inzidenz von Hautkrebs gezeigt. In Kombination mit UV-Bestrahlung scheint die Karzinogenität von Steinkohlenteer potenziert zu sein (141).

*Pflegende Externa:* Der Einsatz hautreinigender und -pflegender Substanzen zur milden Keratolyse, Hydratisierung und Hautglättung ist ein wichtiger Bestandteil der externen Psoriasisstherapie und wirkt trockener und juckender Haut bei Psoriasispatienten entgegen.

### 1.3.1.2 Dithranol

Dithranol, das in Deutschland als Cignolin bezeichnet wird, wurde 1916 von Galewsky und Unna in die Psoriasisstherapie eingeführt (7, 152). Dithranol ist ein in wässrigem Milieu extrem instabiles Molekül, das in Anwesenheit von Licht und Luftsauerstoff rasch zu Danthron oxidiert, das keine antipsoriatische Wirkung aufweist sowie zu Dithranol-Dimeren, die für die typische unerwünschte Braunfärbung von Haut und Kleidung verantwortlich sind. Dithranol penetriert gut in die Haut. Es wirkt antiproliferativ, inflammatorisch, antimikrobiell sowie hemmend auf Chemotaxis und Aktivität von neutrophilen Granulozyten und Monozyten (15). Da Salicylsäure in Konzentrationen von 0,5 % bis 2 % den Abbau von Dithranol vermindern kann, wird sie auch wegen des keratolytischen und penetrationsfördernden Effekts dem Dithranol zugesetzt. Bei der klassischen Dithranoltherapie wird mit einer Konzentration von 0,05 % bis 0,2 % begonnen und bei ausbleibender Reizung der läsionalen und periläsionalen Haut stufenweise etwa alle zwei bis drei Tage mit 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 1 % und 2 % gesteigert. Daneben gibt es die Kurzkontakt-Therapie, die auch als „Minutentherapie“ bezeichnet wird. Hierbei werden die Psoriasisläsionen mit höher dosiertem Dithranol (0,1 % bis 3 %) für 10 oder 20 Minuten behandelt (152), je nach Verträglichkeit auch bis zu einer Stunde (136), danach abgewischt und abgewaschen. Eine bewährte Kombinationstherapie mit rascherem Ansprechen ist das so genannte Ingram-Schema (187) mit morgendlichem Teerbad, einer anschließenden UVB-Lichttherapie und anschließender Dithranol-Anwendung oder einer Dithranol-UVB311nm-Kombination alleine.

### 1.3.1.3 Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga

Unter Einstrahlung von UVB-Licht entsteht in der Haut Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>). Durch Hydroxylierungen entstehen das 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> bzw. das 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol). Calcitriol ist die biologisch aktivste Form des Vitamin D (57). Vitamin D wurde bereits vor über einem Jahrhundert in der Psoriasisstherapie eingesetzt. In einer von 1948 bis 1949 durchgeführten Studie mit Vitamin D<sub>2</sub> zeigte sich neben einer antipsoriatischen Wirksamkeit insbesondere eine starke toxische Wirkung (57). Die Entdeckung der Expression von Vitamin D Rezeptoren in menschlicher Haut sowie eine im Jahre 1985 von Morimoto und Kumahara veröffentlichte Kasuistik (124) über eine systemische Osteoporosetherapie mit 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> mit einer schnellen Abheilung von gleichzeitig bestehenden psoriatischen Hautveränderungen führten zu weiteren Wirksamkeitsstudien über Calcitriol



und zur Entwicklung neuer synthetischer Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga mit deutlich weniger ausgeprägten calciotropen Wirkungen bei gleich bleibend guter antipsoriatischer Wirkung.

Calcitriol (Silkis<sup>®</sup>) ist der aktive Metabolit des Vitamin D<sub>3</sub>. Die Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga Calcipotriol (Daivonex<sup>®</sup>, Psorcutan<sup>®</sup>) und Tacalcitol (Curatoderm<sup>®</sup>) haben durch Veränderungen an den Seitenketten des Cholesterolgerüsts eine deutlich geringere hormonelle Wirkung auf den Calciumstoffwechsel (97) und Phosphatstoffwechsel ohne Unterschied in der antipsoriatischen Wirkung. Calcitriol, Calcipotriol und Tacalcitol penetrieren gut in die Haut und werden resorbiert. Durch Bindung an einen Vitamin-D-Rezeptor (VDR) im Zellkern beginnt deren Wirkkaskade.

Die antipsoriatische Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga beruht vor allem auf der starken Hemmung der Keratinozytenhyperproliferation (15). Die Wirkung von Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga ist selektiv und hängt vom Differenzierungszustand der Keratinozyten ab (15). Bei schnell wachsenden, nicht differenzierten Keratinozyten, hemmen Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga die Zellproliferation. Bei hoch differenzierten, langsam wachsenden Keratinozyten, haben Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga hingegen eine proliferationsfördernde Wirkung (15). Weiterhin kommt es durch Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga zur Normalisierung der Keratinozyten-Differenzierung und zur Hemmung der Sekretion proinflammatorischer Zytokine über die Hemmung der Proliferation und Aktivierung von T-Zellen und die Hemmung der Differenzierung von Monozyten zu dendritischen antigenpräsentierenden Zellen (APC) (15).

*Calcipotriol:* Calcipotriol (Daivonex<sup>®</sup>, Psorcutan<sup>®</sup>) ist seit 1991 auf dem Markt (13). Die Konzentration von Calcipotriolpräparaten beträgt 50 µg / g. Die Anwendung auf die betroffenen Stellen erfolgt zweimal täglich für maximal 30 % der Körperoberfläche bzw. bis zu 100 g / Woche. Hautirritationen im Sinne von Brennen, Juckreiz oder Rötung kommen in bis zu 20 % vor. Calcipotriol ist wirksamer als die Cignolin-Minutentherapie, die Teerbehandlungen oder Tazaroten. Kragballe (97) fand, dass die zweimal tägliche Applikation von Calcipotriol effizienter ist als die Behandlung mit Betamethason-17-valerat und Dithranol. Auch Murdoch und Clissold (128) bestätigten den durch die Anwendung von Calcipotriol sehr guten therapeutischen Effekt bei relativ geringen Nebenwirkungen in der Psoriasisstherapie. Wall und Mitarbeiter (194) verglichen die Wirksamkeit von Calcipotriol mit Dithranol bei Patienten mit einer chronischen Plaque-Psoriasis. Die zweimal tägliche Anwendung von Calcipotriol führte zu einer besseren Abheilung oder Reduktion der Psoriasisefloreszenzen als die Anwendung einer dithranolhaltigen Creme. Auch die Bewertung der Lebensqualität war in der Calcipotriol-Gruppe deutlich besser.

*Tacalcitol:* Die Konzentration von Tacalcitol (Curatoderm<sup>®</sup>) beträgt 4,17 µg / g. Die Anwendung auf die betroffenen Stellen erfolgt einmal täglich für maximal 20 % der Körperoberfläche bzw. 70 g / Woche. Hautirritationen im Sinne von Brennen, Juckreiz oder Rötung kommen in bis zu 12 % vor. Tacalcitol ist in der Psoriasisbehandlung ähnlich effektiv wie Dithranol. Van de Kerkhof und Mitarbeiter (188) konnten zeigen, dass die Langzeittherapie mit einmal täglicher Anwendung von Tacalcitol-Salbe eine wirksame und sichere Behandlung bei Patienten mit chronischer Plaquesoriasis darstellt. Tacalcitol erwies sich als gut verträglich und sicher ohne negative Auswirkungen auf die Calcium-Homöostase. Auch bei Patienten mit großem Salbenverbrauch (bis zu 13 g pro Tag) zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf den Calciumstoffwechsel (50).

Veien und Mitarbeiter (190) verglichen die Effektivität von einmal täglicher Applikation von Tacalcitol Salbe mit zweimal täglicher Applikation von Calcipotriol Salbe. Hierbei erwies sich Calcipotriol als wirksamer und gleichermaßen gut verträglich.

In Kombination mit UV-Therapien zeigen topisch angewendete Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga eine Steigerung des Effekts einer UVB- und PUVA-Phototherapie. Wichtig ist, dass die D<sub>3</sub>-Derivate mindestens zwei Stunden vor der UV-Therapie aufgetragen werden, da es sonst zu deren Deaktivierung kommt.

*Calcitriol:* Die Konzentration von Calcitriol (Silkis<sup>®</sup>) beträgt 3 µg / g. Gemäß den Herstellerangaben erfolgt die Anwendung auf die betroffenen Stellen zweimal täglich für maximal 35 % der Körperoberfläche bzw. 210 g / Woche. Die Anwendung von Calcitriol in einer Dosis von 3 µg / g wird sehr gut vertragen (150). Irritation, Sensibilisierung, Phototoxizität und photoallergisches Potenzial fehlen und die systemische Adsorption bei Hautgesunden und Psoriatikern ist sehr gering (51, 96, 150). Langner und Mitarbeiter (105) verglichen die Wirksamkeit und Sicherheit von Calcitriol Salbe 3 µg / g und 15µg / g mit Betamethason-Valerat. Die Anwendung von 15 µg / g Calcitriol Salbe zeigte keinen besseren therapeutischen Effekt als die Formulierung mit 3 µg / g, hatte aber ein höheres Risiko für eine Hyperkalziurie. Die Effektivität der niedriger dosierten Calcitriol Salbe war mindestens genau so gut wie in der Kortikosteroid-Gruppe.

Ortonne und Mitarbeiter (138) verglichen die Sicherheit und Wirksamkeit von Calcitriol Salbe 3 µg / g und Calcipotriol Salbe 50 µg / g. Bei allen Personen kam es zu einer Befundbesserung. Allerdings waren die Nebenwirkungen in der Calcitriolgruppe signifikant weniger stark ausgeprägt als in der Calcipotriolgruppe.

#### 1.3.1.4 Retinoide

Tazaroten ist eine Substanz, die zur Gruppe der topischen Retinoide gehört und mit der Vitamin-A-Säure verwandt ist. Tazaroten wird in der Haut zum aktiven Metaboliten Tazarotensäure hydrolysiert. Tazaroten normalisiert die epidermale Differenzierung, wirkt antiproliferativ und vermindert die epidermale Entzündungsreaktion (15).

Tazaroten liegt in einer Zubereitung von 0,05 % und 0,1 % als Gel (Zorac<sup>®</sup>) vor (57). Tazaroten führt häufig zu Hautirritationen im Sinne von Juckreiz, lokalem Brennen oder Erythembildung, weshalb es nur auf maximal 10 % der Körperoberfläche appliziert werden darf (57). Die Kombination mit einem topischen Kortikosteroid hat einen additiven antipsoriatischen Effekt und mindert gleichzeitig die Irritation (7). Die antipsoriatische Wirksamkeit des Tazarotens wird ferner durch die Kombination mit UV-Licht erhöht.

#### 1.3.1.5 Kortikosteroide

Die Kortikosteroide werden gemäß ihrer Wirkungsstärke in die Klassen I bis IV eingeteilt, wobei die Klasse-I-Kortikosteroide die wirkungsschwächsten und die Klasse-IV-Kortikosteroide die wirkungsstärksten sind. Alle Kortikosteroide penetrieren nahezu vollständig in die Haut. Die topischen Glukokortikoide zählen zu den am häufigsten eingesetzten Therapeutika in der Psoriasisstherapie (15). Glukokortikoide wirken immunsuppressiv und antiinflammatorisch. Sie beeinflussen die Teilungsrate und das Migrationsverhalten von T-Zellen, haben einen anti-mitotischen Effekt auf Keratinozyten, wirken vasokonstriktorisch, inhibieren den Arachidonsäuremetabolismus, wirken membranstabilisierend und hemmen die Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Bei längerer Anwendung kann es neben systemischen Nebenwirkungen zu unerwünschten Wirkungen an der Haut kommen. Hierzu zählen Hautatrophie, Striae, Blutungen, akneiforme Reaktionen und zunehmend allergische Kontaktdermatitiden. Eine Glukokortikoid-Therapie sollte stets ausschleichend beendet werden, um ein Rebound-Phänomen zu vermeiden. Eine orale Glukokortikosteroidtherapie bei Psoriasis vulgaris ist grundsätzlich nicht zu empfehlen. Systemische Steroide sind zwar schnell wirksam, haben jedoch lediglich einen morbestatischen Effekt (60). Die Wirkung erschöpft sich rasch und höhere Dosierungen werden erforderlich. Nach dem Absetzen des Medikamentes kommt es gewöhnlich zu Rezidiven, die oft schwerer sind als der Ausgangsbefund (60). Böhmer und Zabel (13) weisen auf die relativ kurzen Remissionszeiten und das Phänomen der Tachyphylaxie hin.

### 1.3.2 Systemische Therapie

#### 1.3.2.1 Fumarsäurederivate

Fumarsäure wird im menschlichen Organismus nicht resorbiert und zeigt somit keine antipsoriatische Wirkung. Die besser lipidlöslichen Fumarsäureester und deren Salze entfalten nach oraler Gabe gute antipsoriatische Effekte (15). 1959 berichtete Schweckendiek über eine erfolgreich praktizierte Selbstbehandlung der Psoriasis mit Fumaraten. 1982 entwickelte Schäfer ein standardisiertes Behandlungsschema mit Fumarsäureestern. 1994 legten Altmeyer und Mitarbeiter eine Studie vor, die die signifikante therapeutische Wirksamkeit dieser Substanzgruppe belegte (2), woraufhin 1995 das Fumaderm<sup>®</sup> zur Therapie der schweren Psoriasis in Deutschland offiziell zugelassen wurde (106, 125).

Fumarsäureester werden im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Hauptmetabolit ist Monomethylfumarat, das zu 80 % über die Lunge als CO<sub>2</sub> abgeatmet wird.

Fumarsäureester haben eine antiproliferative Wirkung auf T-Lymphozyten und eine selektive immunmodulatorische Wirkung auf aktivierte T-Lymphozyten, was zu einer Normalisierung der gestörten TH1/TH2-Zytokinbalance bei der Psoriasis führt. Fumarsäureester hemmen die Reifung dendritischer APC und vermindern eine T-Zell-Stimulation. Zusätzlich sind eine Inhibition von IFN- $\gamma$  und eine erhöhte IL-10 Sekretion bekannt. Des Weiteren ist bekannt, dass Dimethylfumarat die Apoptose bei Keratinozyten und dendritischen Zellen induzieren kann (126).

Die Therapie mit Fumarsäureestern sollte entsprechend einem vorgegebenen Dosisschema einschleichend beginnen. Insgesamt rund 75 % der mit Fumarsäureestern behandelten Psoriasispatienten sprechen auf diese Therapie gut an (57). Bei etwa einem Viertel der Psoriasispatienten ist diese Therapieform wegen erheblicher Nebenwirkungen nicht durchführbar (57). Bei ca. 30 % der Patienten zeigt sich ein Flush etwa 30 Minuten bis sechs Stunden nach Tabletteneinnahme, der maximal eine halbe Stunde anhält (136). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfälle, Magenkrämpfe), die von ungefähr der Hälfte aller Patienten beschrieben werden, was in etwa 20 % aller Studien zum Therapieabbruch führte (136). Laborchemisch kann es zu einer Leukopenie kommen; liegt eine absolute Lymphopenie oder eine Proteinurie vor, muss die Therapie abgebrochen werden.

### 1.3.2.2 Methotrexat

Der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) wird in der Dermatologie zur Behandlung von schweren, therapierefraktären Psoriasisfällen eingesetzt, insbesondere auch bei der Osteoarthropathia psoriatica und der Psoriasis pustulosa.

Methotrexat wird nach oraler Gabe im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und bis zu 90 % des MTX werden innerhalb von 24 Stunden unverändert über die Nieren ausgeschieden. MTX und dessen Hauptmetabolit 7-Hydroxy-Methotrexat gelangen über einen aktiven Transport in die Zelle, wo sie in ihre Polyglutamate umgewandelt werden (15). Diese hemmen die Dihydrofolatreduktase und damit die Bildung von Tetrahydrofolsäure (die aktive Form der Folsäure). Dies führt zur Blockierung einer Vielzahl intrazellulärer folsäureabhängiger Reaktionen und in der Folge zu zytotoxischen und zytostatischen Effekten, wodurch sich die Wirkung des MTX erklären lässt. Bekannt ist eine Hemmung der Zellteilung von epidermalen Keratinozyten und mononukleären Entzündungszellen durch MTX, eine Verminderung der Chemotaxis von Monozyten sowie der Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch Neutrophile, die Hemmung der Aktivität von APC und eine erhöhte Adenosinkonzentration, was nicht nur zu verminderter Adhäsion von Neutrophilen und deren Emigration in entzündetes Gewebe führt, sondern auch zur gleichzeitigen Hemmung der Funktion und Proliferation von Lymphozyten (15).

Allgemein akzeptiert sind heutzutage zwei verschiedene Therapieschemata: 1. Die Stoßtherapie mit einmal wöchentlicher Gabe von MTX (oral, intravenös oder intramuskulär). 2. Die fraktionierte Therapie (so genanntes Weinstein-Frost-Schema oder Tripleddosis-Wochenschema), wobei die wöchentliche MTX-Dosis auf drei Einzelgaben im Abstand von jeweils 12 Stunden (oral) erfolgt. Die übliche maximale MTX-Dosis beträgt 25 mg pro Woche.

Die Indikation für eine MTX-Therapie muss im Hinblick auf das umfangreiche Nebenwirkungsprofil streng gestellt werden. Methotrexat ist hepatotoxisch (202). Am häufigsten finden sich pathologische Leberwerte und gastrointestinale Beschwerden. Meistens kommt es zu Nausea (ca. 60 %), Müdigkeit und Kopfschmerzen (ca. 30 %) und gastrointestinaler Symptomatik (ca. 30 %), die nach Absetzen des Medikamentes reversibel sind. Gaben von Folsäure während der Behandlung wurden zur Besserung der gastrointestinalen Symptomatik als hilfreich angesehen, ohne Minderung der therapeutischen Wirksamkeit. Methotrexat kann auch in niedriger Dosierung zur Agranulozytose oder Panzytopenie führen, die allerdings reversibel ist (153). Absolute Kontraindikation ist eine Schwangerschaft (202). Wegen möglicher Teratogenität sollten empfängnisverhütende

Maßnahmen auch nach Absetzen des Methotrexat bis zu vier Monaten beibehalten werden. Dies gilt auch für Männer, da unter Methotrexat Oligospermien und Spermien-Missbildungen beobachtet wurden (153). Relativ kontraindiziert ist die gleichzeitige Gabe von MTX mit Acitretin, Fumarsäurederivaten und Ciclosporin. In Kombination mit einer UV-Therapie ist das Risiko der Entwicklung von Präkanzerosen oder Plattenepithelkarzinomen erhöht. Zu empfehlen sind hingegen Kombinationen mit Vitamin D<sub>3</sub>-Derivaten, topischen Retinoiden und Harnstoff (57).

### 1.3.2.3 Ciclosporin A

Ciclosporin A ist ein aus elf Aminosäuren bestehendes Peptid (154), das aus Myzelien des Pilzes *Tolypocladium inflatum* Gams isoliert wurde. Es wird im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Abbau in der Leber ist Zytochrom-P-450-abhängig und die Ausscheidung erfolgt zu etwa 80 % biliär. Wegen seiner starken immunsuppressiven Wirkung wurde es in Deutschland 1983 als Sandimmun<sup>®</sup> für die Transplantationsmedizin zugelassen. Seit 1992 steht Ciclosporin A zur Behandlung der schweren Psoriasis vulgaris zur Verfügung. Da Ciclosporin in seiner ursprünglichen Galenik bei oraler Applikation nur zu etwa 40 % im Darmtrakt resorbiert wurde, entwickelte der Hersteller das Sandimmun Optoral<sup>®</sup> mit einer um etwa 30 % besseren Bioverfügbarkeit und brachte das Produkt 1997 auf den Markt. Die Resorption ist nicht mehr von der Nahrungszufuhr, Zusammensetzung der Nahrung und dem Gallefluss abhängig (153). Ciclosporin bindet am zytoplasmatischen Rezeptor Cyclophilin. Dieser Ciclosporin-Cyclophilin-Komplex bindet an Calcineurin und blockiert dessen Fähigkeit den Transkriptionsfaktor „NF-AT“ (nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen) zu aktivieren. Hiermit bleibt der Übertritt des NF-AT in den Nucleus und die Transkription des IL-2-Gens aus. Neben der geringen Inhibition auch anderer Zytokine hemmt Ciclosporin zusätzlich die Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren aus Mastzellen und beeinflusst Endothelzellen durch Verminderung der zuviel ausgebildeten Adhäsionsmoleküle, wodurch der Einstrom von Entzündungszellen in die Haut vermindert wird.

Ciclosporin ist zugelassen für die Behandlung der schweren Psoriasis vulgaris. Als schwer erkrankt gelten Patienten mit einem großflächigen Befall des Hautorgans, hoher Rezidivneigung und / oder einem ungenügenden Ansprechen auf topische Therapie. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen Nierenfunktionsstörungen (Ausnahme: nephrotisches Syndrom), therapieresistenter Hypertonus, schwere Infektionen und Malignome. Relative Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen sowie Schwangerschaft und Stillzeit (107).

Die Ciclosporin-Dosis beträgt heute zu Therapiebeginn 2,5 - 3,5 mg / kg Körpergewicht täglich, die Höchstdosis 5 mg / kg Körpergewicht täglich, wobei die Gesamtdosis auf täglich zwei Gaben verteilt werden sollte (153).

Während der Therapie sollte eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks und der Laborwerte erfolgen. Die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung betrifft die Nieren. Sowohl am Tubulussystem wie am Gefäßsystem kann es zu funktionellen, voll reversiblen und zu strukturellen, irreversiblen Schädigungen kommen. Dosisreduktionen sind erforderlich, sobald das Serumkreatinin 130 % des Ausgangswertes erreicht und die Maximaldosis von 5 mg / kg / Tag sollte eingehalten werden (116). Neben der Nephrotoxizität können eine Induktion oder Verstärkung einer Hypertonie, Hepatotoxizität und die Kanzerogenität bei der Langzeittherapie durch Immunsuppression auftreten.

Eine Ciclosporintherapie sollte im Allgemeinen nicht mit einer UV-Therapie (insbesondere PUVA), systemischen Retinoid-Therapie und Fumarat-Therapie kombiniert werden. Besondere Vorsicht muss bei Patienten mit einer vorausgegangenen MTX-Therapie gelten. Eine Kombination mit den meisten topischen Antipsoriatika (außer Teer) ist gut möglich.

García-Bustínduy und Mitarbeiter (46) stellten in ihrer retrospektiven Untersuchung die relativ hohe Sicherheit bei Langzeittherapie mit Ciclosporin A bei chronischer Plaque-Psoriasis unter regelmäßigem Patientenmonitoring (insbesondere Blutdruck und Kreatinin) fest.

#### 1.3.2.4 Systemische Retinoide

Etretinat war das erste orale synthetische Retinoid, welches die Psoriasis besserte. In den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde das Acitretin (Neotigason<sup>®</sup>) entwickelt und seit 1992 anstelle des Etretinat in der Psoriasis-Therapie eingesetzt (153). Die großen Vorteile der Retinoidtherapie sind der allgemein fehlende Rebound-Effekt nach Absetzen der Therapie und längere Remissionen.

Oral verabreichtes Acitretin wird bis zu 95 % enteral resorbiert und zum Großteil biliär ausgeschieden. Ein Teil des Acitretin wird zu Etretinat rückverestert, das vor allem im Fettgewebe gespeichert wird und eine Serumhalbwertszeit von über 120 Tagen besitzt (56). Dies macht wegen teratogener Wirkungen eine strenge Kontrazeption bis zu zwei Jahre nach Einnahme der letzten Dosis notwendig. Zur Steigerung der enteralen Aufnahme ist es notwendig, dass die Medikamente mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden.

Die Wirkung der Retinoide wird über zytoplasmatische Retinoidbindungsproteine sowie über nukleäre Retinoidrezeptoren vermittelt. Retinoide wirken sowohl immunsuppressiv als auch

immunstimulierend. Sie zeigen zusätzlich antiinflammatorische Effekte und bewirken eine herabgesetzte Produktion von IL-8 in Keratinozyten. Der vollständige und genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt.

Die Standarddosierung von Acitretin ist 0,5 - 1,0 mg / kg Körpergewicht / Tag. Die antipsoriatische Retinoidwirkung tritt allmählich ein, das Behandlungsergebnis stellt sich in der Regel erst nach mehreren Wochen ein und erreicht nach zwei bis drei Monaten sein Maximum.

Acitretin wird als Monotherapie hauptsächlich zur Behandlung von pustulösen und erythrodermischen Psoriasisformen eingesetzt. Die Kombination der Retinoide mit anderen topischen Antipsoriatika gehört zum Standard der Psoriasistherapie wegen der synergistischen Wirkung. Die Kombination von Acitretin und einer UV-Therapie führt zu einer schnelleren Abheilung der Psoriasis. Bergner und Mitarbeiter (12) verglichen bei Patienten mit einer generalisierten Psoriasis vulgaris vom chronisch-stationären Typ oder exanthematischer Psoriasis die Kombination von Acitretin mit UVB gegenüber Placebo-UVB. Der PSI („psoriasis severity index“), der Werte von 0 bis 36 annehmen kann, nahm in der Kombinationsgruppe um 79 % ab, in der Placebogruppe nur um 35 %. Tanew und Mitarbeiter verglichen eine Behandlung mit Acitretin in Kombination mit Psoralen plus UVA (Re-PUVA) mit einer PUVA Monotherapie und fanden bei der Kombination eine Abheilungsrate von 96 %, in der Monotherapiegruppe von nur 80 % (177).

Typische unerwünschte Nebenwirkungen sind Austrocknung von Haut und Schleimhäuten (Cheilitis sicca, Conjunctivitis sicca, Xerosis), Alopezie, Hyperlipidämie, okuläre Nebenwirkungen, Nebenwirkungen auf die Muskulatur (wie z.B. Myalgien) und das Skelettsystem, Teratogenität, Hepatotoxizität und benigner intrakranieller Hochdruck (180). Die wichtigste Nebenwirkung der Retinoide ist ihre Embryotoxizität bzw. die Teratogenität bei jüngeren Frauen. Die Antikonzeption muss während und zwei Jahre nach Beendigung der Behandlung eingehalten werden.

#### 1.3.2.5 Biologics

Da die Psoriasis eine immunologische T-Zell-vermittelte Erkrankung darstellt, werden derzeit neuartige biotechnologisch hergestellte Substanzen, so genannte Biologics entwickelt, die in die bei Psoriasis nachgewiesenen immunologischen Reaktionen eingreifen (127). Für die Behandlung der Psoriasis werden derzeit vor allem monoklonale Antikörper, rekombinante Zytokine und Fusionsproteine entwickelt, die entweder Mediatoren mit einer zentralen pro-inflammatorischen Funktion antagonisieren oder für die Interaktion von T-Zellen mit



Endothelzellen und / oder Antigen-präsentierenden Zellen bedeutsame Oberflächenmoleküle inhibieren (14). Die neuen immunologischen Therapiestrategien zielen im Wesentlichen auf: 1. eine Inhibition / Depletion von aktivierten T-Lymphozyten, 2. eine Hemmung der Antigenpräsentation und damit auf die Regulation der T-Zellaktivierung, 3. die Hemmung der Adhäsion inflammatorischer Zellen, 4. die Hemmung der Wirkung von proinflammatorischen Mediatoren, die aktivierte Immunzellen einschließlich der T-Zellen bilden, 5. die Applikation von antiinflammatorischen Zytokinen ab (44). Die Gaben erfolgen entweder intravenös oder subkutan. In der Bezeichnung dieser neuen Moleküle weist die Endung „-cept“ auf ein Fusionsmolekül und die Endung „-ab“ auf Antikörper hin (15, 199).

*Alefacept* (Amevive<sup>®</sup>) ist seit Januar 2003 in den USA und seit 2004 in Israel und der Schweiz für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis zugelassen (14, 199). Dieses Immunglobulin-Fusionsprotein greift durch Bindung an den CD2-Rezeptor (49) in die Interaktion zwischen der APC und der T-Zelle ein und inhibiert somit die T-Zell-Aktivierung. Krueger und Mitarbeiter (100) konnten in ihrer Studie zeigen, dass es unter der Gabe von Alefacept zu einer signifikanten und anhaltenden Besserung bei chronischer Plaque-Psoriasis bei guter Verträglichkeit kommt. Allerdings treten deutliche Effekte auf psoriatische Hautsymptome bei Behandlung mit Alefacept erst nach etwa acht bis zehn Wochen auf (14). Die Dosierung beträgt pro Behandlungszyklus von 12 Wochen 15 mg i.m. / Woche (199).

*Efalizumab* (Raptiva<sup>®</sup>) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das Lymphozytenoberflächenantigen CD11a bindet (49) und somit die T-Zell-Aktivierung, die T-Zell-Adhäsion an Endothelzellen und die T-Zell-Migration inhibiert. Die wöchentlichen subkutanen Gaben zeigen bereits ab zwei Wochen eine Besserung des Hautbefundes bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und es ist scheinbar zur Erhaltungstherapie bei niedriger Nebenwirkungsrate gut geeignet (22, 199).

*Etanercept* (Enbrel<sup>®</sup>) ist ein Fusionsprotein und hemmt als TNF- $\alpha$ -Inhibitor proinflammatorische Zytokine. Es ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen und der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (14, 199). Die empfohlene Dosierung beträgt 2 x 25 mg subkutan wöchentlich (199).

*Infliximab* (Remicade<sup>®</sup>) ist ein monoklonaler Antikörper und TNF- $\alpha$ -Inhibitor mit hoher therapeutischer Effektivität und schnellem Wirkeintritt, allerdings mit einer (Re-)Aktivierung von Infektionen (15). Die Induktionstherapie bei Psoriasis wird mit 3 - 5 mg / kg KG als i.v.-Infusion in Woche 0, 2 und 6 durchgeführt. Danach folgt als Erhaltungstherapie in der Regel alle acht bis zwölf Wochen eine weitere Infusion (199).

### 1.3.3 Phototherapie

#### 1.3.3.1 Grundlagen

Das ultraviolette (UV) Licht wird entsprechend der Wellenlänge eingeteilt in UVA- (400 - 315 nm), UVB- (315 - 290 nm) und UVC-Licht (290 - 100 nm) (80, 161). Die biologischen Wirkungen des UV-Lichtes sind abhängig von der Strahlenqualität (Wellenlänge), vom Strahlenfluss (Bestrahlungsstärke) und von der Strahlenmenge pro Fläche (Dosis).

Die auf die Haut auftreffende UV-Strahlung wird durch Chromophore absorbiert. Der erste Schritt eines photobiologischen Effektes ist die Absorption eines Photons durch ein Molekül im Gewebe. Dieses strahlenabsorbierende Molekül wird Chromophor genannt. Bei der Absorption des Photons wird die elektromagnetische Energie auf das Chromophor übertragen und das Photon verschwindet (80). Das Molekül befindet sich in einem energetisch angeregten Zustand. In diesem Zustand kann das Molekül die eigene chemische Struktur verändern und bildet damit ein Photoprodukt (80). Die im Gewebe vorkommenden absorbierenden Moleküle oder Chromophore schließen insbesondere DNS, aromatische Aminosäuren und 7-Dehydrocholesterol ein. Das bekannteste Chromophor für UVB ist die Kern-DNS (81). Die häufigsten Photoprodukte der DNS sind Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere. Unter diesen Pyrimidindimeren sind Thymindimere die häufigsten und sehr charakteristisch für eine UV-Einwirkung (80). Aus den Photoprodukten, hauptsächlich Pyrimidin-Dimeren (81), ergeben sich biologische Effekte wie DNA-Schäden, oxidativer Stress, Induktion verschiedener Proteine, Proliferationshemmung oder Expression neuer Oberflächenmoleküle (29).

Die Intensität der Wirkung der Phototherapie ist unter anderem abhängig vom Hauttyp des Patienten, dem verwendeten UV-Licht, der verwendeten Lichtdosis, der Häufigkeit früherer Phototherapien, zusätzlicher UV-Exposition oder Photosensibilisierung durch Anwendung die Lichtwirkung verstärkender Substanzen.

UV-Strahlungen beeinflussen das Zytokinprofil, verändern die Immunzytotoxizität der Haut und vernichten erkrankte Zellen durch Apoptose.

Während der UVB-Phototherapie fand man bei Psoriatikern erhöhte Werte für die Interleukine 1, 6, 8 und 10 im Serum bzw. in der Epidermis. Weiterhin wird durch UV-Licht TNF- $\alpha$  aus Mastzellen freigesetzt, und im peripheren Blut finden sich messbar erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel (162). Das TNF- $\alpha$  scheint für die Apoptose der Keratinozyten verantwortlich zu sein. Trefzer und Mitarbeiter (183) beschrieben die durch UVB-Bestrahlung hervorgerufene

transiente Hemmung der durch TNF- $\alpha$  induzierten ICAM-1 Expression durch humane Keratinozyten.

Die Bildung von IL-7 wird supprimiert, das für die Funktion dendritischer Langerhanszellen benötigt wird. In Zusammenschau dieser Erkenntnisse ergibt sich für die UV- und insbesondere die UVB-Strahlung ein immunsuppressiver Effekt auf der Ebene der antigenpräsentierenden Zellen in der Epidermis und Dermis, als auch auf Keratinozyten sowie direkt auf zirkulierende T-Zellen und über Freisetzung von Mediatoren, die wiederum auf T-Zellen einwirken (57, 81).

UVB-Strahlung wirkt direkt vor allem auf Keratinozyten und Langerhans-Zellen und UVA-Strahlung auf die tiefer gelegenen Strukturen wie Fibroblasten, dermale dendritische Zellen und Endothelzellen sowie auch auf die Haut infiltrierende Entzündungszellen wie etwa T-Zellen, Mastzellen und Granulozyten. Im Gegensatz zur UVB-Strahlung kommt es bei einer UVA-Bestrahlung zur Beeinflussung der Zytokinproduktion dermal gelegener Zellen, wie z.B. zur Hemmung der IFN- $\gamma$ -Produktion in humanen T-Helferzellen durch direkte UVA1-Wirkung (102).

UV-Strahlung ist in der Lage, apoptotischen Zelltod zu induzieren. UVA1-Bestrahlung (340 - 400 nm) führt durch Membranschädigungen sowohl zu sofortigen (weniger als vier Stunden) wie zu verzögerten (über 20 Stunden) apoptotischen Mechanismen, während UVB- und UVC-Bestrahlung über DNA-Schäden nur den verzögerten Mechanismus induziert (54). Der therapeutische Effekt einer 311-nm-UVB-Bestrahlung ist mit einer deutlichen Apoptose im T-Zellinfiltrat assoziiert (162).

UVA-Bestrahlung ist in der Lage, die ICAM-1 mRNA und somit die Proteinexpression zu erhöhen (61). UVB-Bestrahlung hemmt die Expression von ICAM-1 in humanen antigenpräsentierenden Zellen (62).

Keratinozyten sind die ersten zellulären Ziele für ultraviolette Strahlung in menschlicher Haut. IL-10, dessen Freisetzung aus Keratinozyten durch UV-Strahlung induziert wird, inhibiert die Fähigkeit von Langerhanszellen, Antigene zu präsentieren (162).

Krueger und Mitarbeiter (101) untersuchten die Wirkungen von UVB-Licht auf Keratinozyten und Leukozyten in psoriatischem Gewebe. Die Keratinozytenhyperplasie verringerte sich nach UVB-Bestrahlung um 70 %. Die Epidermisdicke wurde um 60 % reduziert. Durch Untersuchungen an Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass UVB-Bestrahlung antiproliferativ und zytotoxisch auf T-Zellen und Keratinozyten wirkt.

Walters und Mitarbeiter (195) fanden eine durch UVB-Bestrahlung hervorgerufene fehlende Produktion von IL-12 mRNA und eine reduzierte Produktion von IFN- $\gamma$  mRNA. Nach der

UVB-Bestrahlung verringerte sich die Häufigkeit lebensfähiger T-Zellen, die IFN- $\gamma$  produzierten deutlich. Dem gegenüber erhöhte sich die IL-4 mRNA während der UVB-Bestrahlung und die Zahl der IL-4 produzierenden Zellen stieg signifikant an. Die Autoren schlossen, dass therapeutisches UVB die Typ 1 Achse (proinflammatorisch) supprimiert (über IL-12, IFN- $\gamma$  und IL-8 definiert) und die proinflammatorische Zytokinproduktion selektiv reduzieren kann.

Sowohl nach UVB-Bestrahlung als auch nach PUVA kommt es zu Schädigungen der zellulären DNA, die zu einer transienten Hemmung der Zellproliferation führen. Bei der PUVA-Therapie kommt es in der zellulären DNA zur Ausbildung von Monoaddukten und bivalenten Interstrangphotoaddukten. Beide Reaktionsprodukte scheinen zur antiproliferativen Wirkung der PUVA-Therapie beizutragen. Die durch die PUVA-Therapie induzierte Hemmung der Zellproliferation ist proportional zur Zahl der PUVA-induzierten Photoaddukte (102).

#### 1.3.3.2 UVB-Phototherapie

Die UVB-Monotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil in der Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei einem Befall von mindestens 10 % der Körperoberfläche oder der disseminierten Guttata-Form und wenn die Anwendung topischer Antipsoriatika keinen Erfolg brachte. Bei der UVB-Monotherapie kommt neben dem Breitspektrum UVB seit 1984 (81) das Schmalspektrum UVB 311 nm zur Anwendung. Da das Aktionsspektrum des UV-Lichts bei der Psoriasis oberhalb der erythematischen Strahlung von 297 - 300 nm liegt, wurde eine nahezu monochromatische Schmalband-UVB-Fluoreszenzlampe (Philips TL-01) mit einem Emissionsmaximum bei 311 nm entwickelt. In Vergleich mit der klassischen UVA/B-Phototherapie und mit der Breitspektrumlampe (TL-12) zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des Schmalspektrums. Storbeck und Mitarbeiter (173) verglichen die Wirksamkeit eines neuen Schmalspektrum-UVB-Strahlers (Philips TL 01/100 W, 311nm) im Vergleich zur konventionellen UVB-Phototherapie. Bei 19 von 23 Patienten war der Einsatz des Schmalspektrum UVB-Lichts effektiver als mit dem eingesetzten Breitspektrum-UVB-Gerät. Üblicherweise erfolgt eine tägliche UV-Therapie. Das durch UVB-Licht provozierte Erythem erreicht nach 24 Stunden sein Maximum, weshalb vor der nächstfolgenden Behandlung die Dosis adaptiert werden kann. Cameron und Mitarbeiter (20) stellten fest, dass bei Patienten mit einer chronischen Plaque-Psoriasis unter der dreimal wöchentlichen Schmalspektrum UVB-Therapie psoriatische Hautveränderungen signifikant schneller abheilten als bei der zweimal wöchentlichen Behandlung.

Die häufigste frühe Nebenwirkung der UVB-Phototherapie ist eine phototoxische Reaktion, wobei aber eine geringe Dermatitis solaris als normal und therapeutisch effektiv angesehen wird. Als späte Nebenwirkungen sind die vorzeitige Hautalterung und am Wichtigsten die mögliche Induktion maligner Tumoren zu nennen. Tierexperimente weisen darauf hin, dass Schmalspektrum-UVB in der Maus schneller Hautkarzinome induziert als Breitspektrum-UVB (29). Es muss allerdings beachtet werden, dass bei einer Behandlung mit Schmalspektrum-UVB eine Psoriasis in der Regel schneller abheilt als bei einer Behandlung mit Breitspektrum-UVB. Die Behandlung mit Schmalspektrum-UVB ist besonders gut bei der Plaquesoriasis geeignet (29). Weitere negative Effekte der UVB-Phototherapie können eine Xerosis, intensiver Juckreiz oder akneiforme Dermatosen sein.

Ozawa und Mitarbeiter (140) fanden in psoriatischen Läsionen bei der Schmalspektrum UVB 312 nm-Bestrahlung eine stärkere Verringerung der T-Zellen als bei der Breitspektrum-Bestrahlung. Durch UVB 312 nm kam es zu einer Apoptose von T-Zellen in vitro und in vivo. Die Autoren vermuten, dass die Induktion der T-Zell-Apoptose der Hauptmechanismus sein könnte, durch den 312 nm UVB-Licht psoriatische Hautläsionen zur Abheilung bringt.

Nach UVB-Bestrahlung wurde in vivo eine deutlich gesteigerte IL-10-Expression in epidermalen Keratinozyten beobachtet (102). Bei der Psoriasis vulgaris kommt es auf der Oberfläche epidermaler Keratinozyten zu einer gesteigerten Expression des interzellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1). In gesunder Haut exprimieren Keratinozyten keine oder nur sehr wenige ICAM-1-Moleküle auf ihrer Oberfläche. Bei der Psoriasis kommt es jedoch durch Stimulation der Keratinozyten mit proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  oder TNF- $\beta$  zu einer Induktion der Expression ICAM-1-spezifischer mRNA und der ICAM-1-Proteinexpression. Es konnte gezeigt werden, dass die zytokininduzierte ICAM-1-Expression durch eine Bestrahlung der Keratinozyten mit subletalen Dosen von UVB-, aber auch UVA1-Strahlung gehemmt werden konnte. Analoge Befunde konnten auch in vivo erhoben werden. So ließ sich die durch intrakutane IFN- $\gamma$ -Injektion induzierte Keratinozyten-ICAM-1-Expression in menschlicher Haut durch eine vorhergehende Bestrahlung mit therapeutisch relevanten UVB-Dosen auf der mRNA- und Proteinebene hemmen. Zudem zeigte sich, dass die UVB-induzierte Hemmung der ICAM-1-Induzierbarkeit in diesen Zellen von transientser Natur war, da 24 Stunden nach einer UVB-Bestrahlung die Keratinozyten ICAM-1-Expression sowohl in kultivierten Keratinozyten als auch in UVB-bestrahlter Haut heraufreguliert werden konnte. Da eine erneut durchgeführte UVB-Bestrahlung mit einer Reinduktion der Hemmung der ICAM-1-Induzierbarkeit einherging, weisen diese

Beobachtungen darauf hin, dass zur Erzielung eines optimalen antientzündlichen Effektes repetitive UVB-Bestrahlungen erforderlich sind (102).

Für die UVB-induzierten immunmodulatorischen Effekte sind, ähnlich wie für UVB-induzierte antiproliferative Effekte, die Induktion von DNA-Schäden, insbesondere die Ausbildung von Thymidindimeren, ursächlich verantwortlich. Die nach UVB-Bestrahlung menschlicher Haut zu beobachtende Hemmung der durch IFN- $\gamma$ -Stimulation induzierten ICAM-1-Expression in Keratinozyten geht mit der Bildung von Thymidindimeren in der DNA dieser Zellen einher. Auch die UVB-induzierte Synthese des immunsuppressiv und antiinflammatorisch wirkenden Zytokins IL-10 beruht auf der Induktion von Thymidindimeren (102).

El-Ghorr und Norval (31) stellen in ihrer Arbeit fest, dass die Schmalspektrum UVB-Lampe TL01 (311 nm) ein zwei- bis dreifach höheres karzinogenes Risiko im Vergleich zum Breitspektrum-UVB hat. Hinsichtlich der Bestrahlungsdosis sei sie fünf- bis zehnfach weniger wirksam als Breitspektrum-UVB hinsichtlich Erytheminduktion, Hyperplasie, Ödem, Sonnenbrand-geschädigte Zellformationen und Abnahme von Langerhans Zellen in der Haut. Die TL01-Lampe hat einen größeren suppressiven Effekt als Breitspektrum-UVB auf die systemische Immunantwort, gemessen an der Zellaktivität von natürlichen Killerzellen, Lymphoproliferation und Zytokinantwort. Die TL01-Lampe ist weniger effektiv hinsichtlich der Reduktion epidermaler Antigenpräsentation, der Induktion dendritischer Zellmigration zum Lymphknoten, der die belichteten Stellen drainiert.

#### 1.3.3.3 Photochemotherapie (PUVA)

Bereits vor über 3000 Jahren wurden in Ägypten und Indien an Vitiligo erkrankte Personen mit photosensibilisierenden Pflanzenextrakten eingerieben und dem natürlichen Sonnenlicht exponiert (151). 1834 isolierte Kalkbrunner 5-Methoxypsoralen (5-MOP), 1911 isolierte Thoms 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und 1937 beschrieb Spät die chemische Struktur des 8-MOP. 1951 wurde die orale 8-MOP-Therapie mit damals verfügbaren künstlichen Strahlern zur Behandlung der Vitiligo beschrieben.

1974 wurde von Parrish, Fitzpatrick und Mitarbeitern dann erstmals die systemische Photochemotherapie, bestehend aus der peroralen Gabe des Photosensibilisators 8-MOP und nachfolgender UVA-Applikation (PUVA) zur Behandlung der schweren Psoriasis vulgaris eingeführt (170, 186). In den folgenden Jahren hat sich die PUVA-Therapie zu einer wichtigen und etablierten Behandlungsform der Psoriasis vulgaris entwickelt (78, 121, 198).

Die Zeit zwischen 8-MOP-Applikation und Beginn der UVA-Therapie wird als Präparationszeit bezeichnet (119).

Der Wirkmechanismus der Psoralene erklärt sich durch ihre Bindung an die DNA (vorwiegend an Adenosin und Thymin) von Keratinozyten, wobei sie sich in die DNA-Helix einlagern. Nach UV-Exposition bilden sich mit der DNA zwei Doppelbildungen des Psoralenmoleküls. Es resultieren Blockierungen der DNA-Polymerase, was zur verminderten oder behinderten DNA- und RNA-Synthese führt. Es kommt weiterhin über Ausbildung von Proteincrosslinks zu Membranschäden, zur Inaktivierung verschiedener Enzyme und zur Beschädigung des mikrosomalen P-450-Systems. Über die Bildung von Sauerstoffradikalen kommt es zu Veränderungen von Proteinen und Membranlipiden. Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme der Zahl und Funktion der Langerhanszellen und epidermalen und dermalen T-Lymphozyten, und periphere mononukleäre Blutzellen weisen nach einer PUVA-Therapie eine verminderte Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  auf.

Bei der klassischen, systemischen bzw. oralen PUVA-Therapie wird zwei Stunden vor der Lichttherapie mit UVA-Breitspektrumlampen mit einem Aktionsspektrum um 335 nm der Photosensibilisator 8-MOP in Form von Tabletten (Meladinine<sup>®</sup>) in einer Dosierung von 0,6 - 0,8 mg / kg Körpergewicht peroral verabreicht. Die orale Aufnahme von 8-MOP führt zu einer bis zu 24 Stunden andauernden Photosensibilisierung des gesamten Integuments und der Augen. Dies erfordert von den Patienten das konsequente Meiden von Sonnenexposition einschließlich dem Tragen einer UV-undurchlässigen Brille mit Seitenschutz (201). Diese Standard-PUVA-Therapie wird heutzutage meist als Kombinationstherapie mit anderen topischen oder systemischen Antipsoriasismedikamenten durchgeführt. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Re-PUVA (Retinoide + PUVA) die Zahl der Lichttherapien, die kumulative Dosis und die Gesamttherapiezeit signifikant reduziert werden (75).

Typische unerwünschte Wirkungen sind akute phototoxische, Dermatitis-solaris-ähnliche Reaktionen, die erst bis zu 72 Stunden nach erfolgter PUVA-Therapie auftreten. Nach Einnahme von 8-MOP kann es häufig zum Auftreten gastrointestinaler Beschwerden kommen. Die wichtigste Nebenwirkung ist allerdings das deutlich erhöhte karzinogene Risiko verglichen mit der Normalbevölkerung. Die Entwicklung nichtmelanozytärer Hauttumore wie aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome ist häufiger als das Entstehen von Basalzellkarzinomen (81). Bisher wurden nur wenige Fälle von malignen Melanomen bei Langzeit-PUVA-behandelten Psoriatikern beobachtet (81). All dies führte dazu, dass lokale Photochemotherapieverfahren entwickelt wurden.

Bei der Creme-PUVA-Therapie wird eine Creme-Formulierung des 8-MOP (0,15%ige Lösung) (136) auf befallene psoriatische Haut aufgetragen und einer anschließenden UVA-Therapie zugeführt. Sie ist ein effektives, sicheres, einfaches und kostengünstig durchführbares phototherapeutisches Verfahren, das sich auch sehr gut für den ambulanten Bereich eignet (167, 168).

1976 beschrieben Fischer und Alsins die PUVA-Bad-Therapie mit Trioxsalen-(TMP)-Bädern. 1986 wurde erstmals die PUVA-Bad-Therapie mit 8-MOP mit der systemischen PUVA-Therapie von Lowe und Mitarbeitern verglichen und ihr eine mindestens ebenso hervorragende Wirksamkeit wie der systemischen PUVA-Therapie bescheinigt, ohne dass jedoch die systemischen Nebenwirkungen auftraten (85).

Bei der Ganzkörper-Bade-PUVA-Therapie badet der Patient 20 Minuten lang in dem 0,003%igem (136) 8-MOP-haltigen Badewasser bei einer Temperatur von 37 °C. Niedrigere Temperaturen führen zu einer geringeren Photosensibilisierung (191). Die Psoralenkonzentration beträgt 0,5 - 1 mg / Liter Badewasser. Innerhalb von 15 bis 20 Minuten kommt es zur Verteilung der Psoralene in der gesamten Epidermis. Die UVA-Sensibilisierung der gebadeten Haut ist unmittelbar nach dem Vollbad am höchsten (148). Bereits nach zwei Stunden kommt es zu einem nahezu vollständigen Rückgang der Photosensibilität (148). Meffert und Mitarbeiter (120) fanden heraus, dass die mittlere MPD (minimale phototoxische Dosis) mit zunehmendem Intervall abnimmt und zwei Stunden nach topischer Applikation von 8-MOP minimal war. Die antipsoriatische Wirksamkeit hingegen erreichte bereits nach 15 Minuten ihr Maximum.

Die Vorteile der Bade-PUVA-Therapie sind das weitgehende Fehlen von Nebenwirkungen infolge der ausbleibenden systemischen Resorption des 8-MOP. Die gesteigerte Photosensitivität nach einer Bade-PUVA-Therapie, die nur die gebadeten Hautareale betrifft, normalisiert sich bereits nach drei Stunden weitestgehend (84). Dies und der Verzicht auf das Tragen von Schutzbrillen äußern sich in einer hohen Akzeptanz dieser Therapieform. Außerdem sind im Vergleich zur oralen PUVA deutlich geringere kumulative UVA-Dosen notwendig.

Collins und Rogers (26) verglichen bei Patienten mit einer chronischen Psoriasis vom Plaque-Typ die Bade-PUVA- mit der oralen PUVA-Therapie. In beiden Gruppen kam es zur signifikanten Reduktion der Ausbreitung der Hautveränderungen und des PASI. Allerdings war die kumulative UVA-Dosis bei der Bade-PUVA vierfach geringer als in der oralen PUVA-Gruppe sowie die Nebenwirkungen Erythem und Übelkeit. Die Bade-PUVA-Therapie eignet sich insbesondere auch für Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion,



denen eine orale PUVA-Therapie nicht zugänglich ist. Cooper und Mitarbeiter (27) konnten in ihrer vergleichenden Studie zeigen, dass die Bade-PUVA genauso oder sogar effektiver war als die orale PUVA und weniger als 50 % der Gesamt-UVA-Dosis benötigte. Snellman und Mitarbeiter (165) verglichen die kumulativen UV-Dosen und den Therapieerfolg von Bade-PUVA, Breitband UVB 311nm-Therapie und UVA/B-Kombinationstherapie. Die Autoren bewerten die Bade-PUVA wegen der außergewöhnlich niedrigen mittleren kumulativen UVA-Dosis als effektive und sichere Therapieoption. Löffler und Mitarbeiter (108) untersuchten in ihrer Studie die Veränderungen der physiologischen Hautparameter transepidermaler Wasserverlust (TEWL), Hautdurchblutung, Hautfarbe, Talgproduktion und Hautfeuchtigkeit während einer Bade-PUVA-Therapie mit anschließender UVA-Belichtung. Mit steigender Anzahl von Bade-PUVA-Sitzungen kam es vermehrt zu Schäden der Barrierefunktion der Haut. Der TEWL und die Hautdurchblutung nahmen zu, während die Hautfeuchtigkeit abnahm. Sator und Mitarbeiter (155) untersuchten den Einfluss einer Bade-PUVA-Therapie auf die Hautalterung, die als Hautatrophie mit Elastizitätsverlust und verlangsamter metabolischer Aktivität charakterisiert ist. Mittels Ultraschalluntersuchung wurde eine geringere Hautdicke als bei Kontrollpersonen ermittelt. Stern und Mitarbeiter (171) konnten bei mittels Langzeit-PUVA behandelten Patienten einen signifikanten dosisabhängigen Anstieg des Vorkommens klinischer aktinischer Hautalterationen feststellen. Die Bade-PUVA-Therapie kann mit der Schmalspektrum-UVB311nm-Therapie kombiniert werden, wobei es zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses verbunden mit einer deutlich kürzeren Therapiedauer kommt (19, 137). Nachteile der Bade-PUVA-Therapie sind der große zeitliche, räumliche und finanzielle Aufwand sowie das langfristig erhöhte Risiko des Auftretens von Malignomen (38). Als erwiesen gilt die krebsfördernde Wirkung des UVA in Verbindung mit Psoralenen. Durch UVA kommt es besonders häufig zu DNS-Einzelstrangbrüchen und DNS-Proteinquervernetzungen. Die Karzinogenität der PUVA-Behandlung bezüglich der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen konnte durch große epidemiologische Studien nachgewiesen werden (161). Maier und Mitarbeiter (112) untersuchten den Einfluss der kumulativen UVA-Dosis bei PUVA-Behandlung auf das Risiko der Entwicklung eines nichtmelanozytären Hauttumors. Bei 1,8 % der 496 untersuchten Psoriatiker entwickelte sich ein Plattenepithelkarzinom und bei 1,0 % ein Basalzellkarzinom. Die PUVA-Behandlung scheint nach dieser retrospektiven Untersuchung ein schwaches karzinogenes Potenzial für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen aber nicht von Basalzellkarzinomen zu haben. Stern und Lange (170) untersuchten an 1380 Patienten das Risiko der Entstehung von nichtmelanozytären Hauttumoren bei PUVA-Therapie nach fünf

bis zehn Jahren. Sie fanden ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Plattenepithel- und Basalzellkarzinome nach PUVA-Therapie. Bei der Evaluierung von 551 Psoriatikern fanden Forman und Mitarbeiter (38) zehn Jahre nach einer PUVA-Therapie in 2,4 % Basalzellkarzinome und in 1,6 % Plattenepithelkarzinome, was gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht ist. Die Plattenepithelkarzinome korrelierten mit der kumulativen UVA-Dosis.

Henseler und Mitarbeiter (77) stellten in der Europäischen PUVA-Studie fest, dass von 1643 Patienten nach einem Beobachtungszeitraum von 96 Monaten in 40 Fällen ein Plattenepithelkarzinom und in 23 Fällen ein Basalzellkarzinom gefunden wurde. Nahezu alle Tumorpatienten gaben allerdings eine frühere Exposition zu verschiedenen Karzinogenen vor der PUVA-Therapie an. Die Autoren konnten keine klinisch relevante Steigerung des Tumorrisikos durch die Kombination von Psoralenen mit UVA finden. Stern und Mitarbeiter (169) stellten in ihrer Arbeit fest, dass das Risiko, ein Plattenepithelkarzinom nach einer Hochdosis-PUVA-Therapie zu entwickeln um den Faktor 12,8 gegenüber einer Niedrigdosis-PUVA-Therapie erhöht war. Für das Basalzellkarzinom wurde kein dosisabhängiges Risiko gefunden. Hannuksela-Svahn und Mitarbeiter (74) konnten nach Bade-PUVA während des mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von 14,7 Jahren keine erhöhte Rate von Plattenepithelkarzinomen oder malignen Melanomen feststellen. Die Inzidenz aller nicht-kutanen Karzinome war nicht erhöht.

Hingegen zeigte sich für die orale 8-MOP plus UVA-Therapie und für den Einsatz von Retinoiden ein gesteigertes Risiko für Plattenepithelkarzinome (73).

Neben der Ganzkörper-Bade-PUVA kommt auch noch die Teilkörper-Bade-PUVA zur Anwendung; etwa bei ausschließlichem Befall von Händen und Füßen. Die Vorteile der PUVA-Hand-/Fuß-Bad-Therapie im Vergleich zur lokalen Creme-PUVA-Therapie liegen in der gleichmäßigeren Verteilung des Psoralens durch das Bad, der geringeren phototoxischen Wirkung und dem Fehlen der störenden, dauerhaften Hyperpigmentierungen, die nach Aufpinseln von Psoralen bei der Creme-PUVA regelmäßig beobachtet werden (85). Kerscher und Mitarbeiter (86) konnten bei Patienten mit palmoplantaren Hautveränderungen eine gute Effektivität der Bade-PUVA mit 8-MOP nachweisen und betonten die bessere Steuerbarkeit und fehlenden lokalen Nebenwirkungen im Gegensatz zur Creme-PUVA-Therapie sowie den vorteilhaften Kostenfaktor.

Bei der Dusch-PUVA-Therapie wird die Haut des Patienten mit Ausnahme des Kopf-Hals-Bereiches mit 3,4,5,-Trimethylpsoralen-haltigem Duschwasser kontinuierlich benetzt. Untersuchungen konnten zeigen, dass die Dusch-PUVA- eine der Bade-PUVA-Therapie

vergleichbare Photosensibilisierung bewirkt. Die Vorteile dieser Applikationsart gegenüber der herkömmlichen Bade-PUVA-Therapie sind eine geringere körperliche Belastung für den Patienten sowie eine Zeit-, Kosten- und Platzersparnis.

McKenna und Stern (118) untersuchten, welchen Einfluss eine PUVA-Behandlung auf die Lebensqualität hat. Frauen berichteten häufiger als Männer über Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Der Einfluss der Erkrankung nahm mit zunehmendem Alter ab.

Stern und Mitarbeiter (172) verglichen die jährlichen Behandlungskosten vor und nach Einführung der PUVA-Therapie und stellten eine Reduktion der Krankenhausverweildauer um 77 % nach Einführung der PUVA-Therapie fest. Insbesondere durch die PUVA-Therapie kam es zur Senkung der Aufenthaltsdauer, was sich deutlich positiv auf die Gesamtkosten auswirkte.

#### 1.3.3.4 Balneophototherapie

Diese auch Sole-Phototherapie genannte Behandlungsform der Psoriasis basiert auf der Erkenntnis, dass Salzbäder in Verbindung mit Sonneneinstrahlung eine Besserung psoriatischer Effloreszenzen bewirken. Die Solebad-Therapie mit nachfolgender künstlicher UV-Therapie bei Psoriasispatienten wurde in Deutschland 1974 erstmals durch Ständer etabliert (174). Untersuchungen konnten zeigen, dass durch das Solebad proentzündliche Faktoren aus der Haut von Psoriasispatienten herausgelöst werden, und dass die in der Sole gelösten Magnesiumionen eine antiinflammatorische Wirkung besitzen (57). Das Solebad steigert aber auch durch Mikrokristallbildung auf der Haut den Effekt des UV-Lichts.

Bei der Balneophototherapie kommen im Wesentlichen zwei Modelle zur Anwendung. Bei der einzeitigen (synchronen) Balneophototherapie liegt der Patient in einer mit Sole gefüllten Badewanne (20 bis 30 % Salzgehalt) und wird gleichzeitig mit UV-Licht behandelt. Bei der zweizeitigen (asynchronen) Balneophototherapie badet der Patient zunächst für 10 bis 15 Minuten in einem Sole-Bad, um sich anschließend einer UV-Behandlung zu unterziehen.

Die Balneophototherapie zählt heute zu den Standardverfahren in der Behandlung der Psoriasis und ist insbesondere für Patienten mit einem Befall von über 10 % der Körperoberfläche geeignet. Die Nebenwirkungen der Balneophototherapie können in drei Gruppen eingeteilt werden. Von dieser Therapieform ausgeschlossen sind Patienten mit stark gereizter, aufgerissener Haut und mit Infektionskrankheiten. Darüber hinaus Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, da es durch Vollbäder in warmem Wasser zur erheblichen Kreislaufbelastung kommen kann. Außerdem kann es bei der Balneophototherapie zu phototoxischen oder photoallergischen Reaktionen kommen (164). Schließlich ist der

während des Solebades auftretende entspannende Effekt zu berücksichtigen. Ständer und Mitarbeiter (166) berichten in ihrer retrospektiven Untersuchung über einen Zeitraum von 25 Jahren über die Erfahrung mit der Balneophototherapie in der Fachklinik in Bad Bentheim. Seit 1975 wurden dort über 66 000 Patienten mit Balneophototherapie behandelt und seit 1997 wird bei allen Psoriasispatienten der PASI-Wert bei Aufnahme und bei Entlassung zur Objektivierung des Behandlungsergebnisses bestimmt. Die Besserung des PASI bei 8151 Patienten, die seit 1997 einer Balneophototherapie zugeführt wurden, betrug 90,1 % im Vorher-Nacher-Vergleich. In einer anderen Untersuchung wurden von April 2000 bis März 2002 2917 stationäre Patienten ausgewertet. Durch Anwendung der Balneophototherapie kam es bei 94,2 % der 2031 Patienten, bei denen „keine ausreichende ambulante Behandlungsmöglichkeit“ als Einweisungsgrund angegeben wurde und bei 86,6 % von 414 wegen Therapieresistenz eingewiesenen Patienten zu einem Ansprechen dieser Therapieform.

#### 1.3.4 Kombinationstherapie und sequenzielle Therapie

Das Ziel von Kombinationstherapien ist die Wirkungssteigerung der einzelnen Therapieverfahren und die Reduktion von Nebenwirkungen.

Die *Okklusion* stellt ein physikalisches Verfahren in der Behandlung der Psoriasis dar. Psoriasis-effloreszenzen besserten sich unter Okklusiv- bzw. semipermeablen Hydrokolloidverbänden (43, 89). Die Okklusion führt zu einer Verminderung der Mitoserate (36) bzw. der Wachstumsfraktion der epidermalen Keratinozyten, normalisiert die Granularzellschicht, verhindert eine Parakeratose und erleichtert die Desquamation (11, 15, 59, 163). Die Wirkung von Kortikosteroiden wird durch Hydrokolloidverbände verstärkt (63, 175).

*Salicylsäurehaltige* Präparate werden häufig vor dem Einsatz der anderen topischen Antipsoriatika zur Keratolyse eingesetzt. Sie können auch mit allen systemischen und lichttherapeutischen Verfahren kombiniert werden.

*Teer* kann mit anderen topischen und systemischen Medikamenten sowie mit UVB-Licht kombiniert werden (so genanntes Goeckermann-Schema) (111, 187). Beim so genannten Ingram-Schema erfolgen nach einem Teerbad die Applikation von Dithranol und eine UVB-Therapie.

*Dithranol* wird häufig mit salicylsäurehaltigen Externa kombiniert. Bei starken Hautreizungen durch das Dithranol kann die Applikation eines Kortikosteroids erforderlich werden. Dithranol kann mit allen beschriebenen systemischen Antipsoriatika kombiniert werden.

*Vitamin D<sub>3</sub>-Analoga* können mit salicylsäure- und harnstoffhaltigen Externa kombiniert werden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es zu einer erhöhten kutanen Resorption und Inaktivierung der Vitamin D<sub>3</sub>-Derivate kommen kann, weshalb diese topischen Medikamente nicht zeitgleich anzuwenden sind. Vitamin D<sub>3</sub>-Derivate können mit allen beschriebenen systemischen Antipsoriatika und UV-Licht kombiniert werden.

*Retinoide* (Tazaroten) können zur Verminderung lokaler Irritationen und zur Wirkungsverbesserung mit Kortikosteroiden kombiniert werden (58). Tazaroten ist mit allen systemischen Antipsoriatika mit Ausnahme von Acitretin kombinierbar. Die Wirkung von Tazaroten kann durch eine vorherige Anwendung von UVB-Licht deutlich gesteigert werden (25, 57, 110).

*Kortikosteroide* können mit allen anderen externen und systemischen Medikamenten sowie Lichttherapieverfahren kombiniert werden. Hierdurch werden auch durch andere topische Medikamente hervorgerufene Hautirritationen gemildert.

*Fumarsäurederivate* können mit allen anderen topischen Antipsoriatika kombiniert werden. *Methotrexat* kann mit Vitamin D<sub>3</sub>-Derivaten, topischen Retinoiden und Harnstoff kombiniert werden. Die Kombination mit systemischen Antipsoriatika ist bis auf die Kombination mit Ciclosporin, für die eine sehr strenge Indikation gestellt werden muss, nicht geeignet. Ebenso sollte Methotrexat nicht mit UV-Licht kombiniert werden, da es unter Langzeittherapie zur Ausbildung von Präkanzerosen und malignen Hauttumoren kommen kann (57).

*Ciclosporin* kann mit allen topischen Antipsoriatika kombiniert werden. Zur Behandlung einer schweren Psoriasisform kann es mit Methotrexat kombiniert werden (so genannte „Rettungs-Therapie“) (25, 126). Eine Kombination mit UV-Licht sollte wegen des Risikos der Entstehung maligner Hauttumore durch die immunsuppressive Wirkung des Ciclosporins nicht durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Ciclosporin und PUVA die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen erhöht (187).

*Systemische Retinoide* (Acitretin) sind mit anderen topischen Antipsoriatika außer Tazaroten gut kombinierbar. Ein häufiges und etabliertes Kombinationsverfahren ist die so genannte „Re-PUVA“ (Retinoid + PUVA).

*UV-Phototherapien* können gut mit anderen Therapieverfahren kombiniert werden und führen zu Wirkungssteigerungen, einer Verkürzung der Bestrahlungsfrequenz und zu einer Verminderung der kumulativen UV-Dosis. Bereits 1925 beschrieb Goeckermann die Kombination von Steinkohlenteer und UV-Strahlung (55). Die Steigerung der Effektivität der Vitamin D<sub>3</sub>-Derivate Calcipotriol und Tacalcitol in Kombination mit UV-Licht sind hinreichend belegt (29, 57).

### 1.3.5 Psychosoziale / psychosomatische Betreuung

Über die Assoziation der Psoriasis mit psychologischen Faktoren besteht heute kein Zweifel (28, 64, 192). Gupta und Mitarbeiter benennen psychosoziale Faktoren als wichtig in der Entstehung und / oder Exazerbation einer Psoriasis in 40 bis 80 % der Fälle. Patientenselbsteinschätzungen zufolge ist psychologischer Stress in bis zu 60 % als Triggerfaktor für die Entstehung einer Psoriasis verantwortlich (40, 48). Psychosoziale Interventionen in der Therapie der Psoriasis verbesserten den Krankheitsverlauf (69). Gaston und Mitarbeiter fanden eine positive Korrelation zwischen der Schwere von Psoriasis-symptomen und psychologischem Stress und dem Einfluss von negativen Lebensereignissen. Sie kamen zu dem Schluss, dass Techniken zur Stressreduktion für bestimmte Psoriatiker eine Behandlungsform darstellen können (47, 48). Für den Psoriatiker steht häufig die Reaktion Anderer im Vordergrund (159). Wird ein Psoriatiker von seiner Umwelt auf seine sichtbaren Hautveränderungen angesprochen oder nur beobachtet, verstärkt dies das Gefühl der Stigmatisierung, der Ausgrenzung und des Andersseins. Gupta und Gupta (67) zeigten mittels des Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI) einen Zusammenhang zwischen Stress und Anzahl neuerkrankter Hautstellen. Ginsburg und Link (53) konnten einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Ablehnung durch die Umwelt aufzeigen. Diese Patienten fühlten sich vermehrt stigmatisiert, was sich auf das Berufsleben, einen erhöhten Alkoholkonsum und das vermehrte Aufsuchen psychiatrischer Hilfe auswirkte. Ramsay und O'Reagan (146) untersuchten bei Psoriatikern die sozialen und psychologischen Effekte der Psoriasis. Eine große Anzahl von Patienten vermied soziale Aktivitäten wie etwa Schwimmen oder Sport und 50 % der Befragten gaben an, dass die Psoriasis ihre sexuellen Beziehungen gehemmt habe. Richards und Mitarbeiter (149) stellten in ihrer Studie fest, dass psychologische Faktoren viel stärkere Determinanten für die Behinderung bei Psoriasispatienten als die Erkrankungsschwere, die Lokalisation der Hautveränderungen oder die Erkrankungsdauer sind. Fortune und Mitarbeiter (39) verglichen den Erfolg einer konventionellen Psoriasis-therapie mit einem interdisziplinären Therapieversuch (Psoriasis Symptom Management Programm (PSMP)-Gruppe). Das PSMP beinhaltete Patientenschulungen, in denen über medizinische und biologische Grundlagen der Psoriasis und Behandlungsmethoden aufgeklärt wurde, Stressreduktionstechniken, einschließlich autogenes Training und progressive Muskelrelaxation sowie kognitive Techniken, die darauf ausgerichtet waren, die Patienten zu befähigen, ihr tägliches Leben mit der Erkrankung und den Umweltreaktionen zu bewältigen.

In der PSMP-Gruppe zeigten sich bessere Ergebnisse für die untersuchten Scores PASI, Einschränkung der Lebensqualität, Angst, Depression und Stress im Vergleich zur ausschließlich konservativen Therapie. Die Autoren konnten zeigen, dass die Kombination aus konservativer und psychologischer Therapie einen gegenüber der konservativen Monotherapie überlegenen Behandlungserfolg zeigte.

Neben der für den Psoriatiker wichtigen Aufklärung und Information über seine Erkrankung ist die Verhaltensmedizin (79) in Form von psychosomatischer bzw. psychologischer Betreuung ein wichtiger therapeutischer Ansatz zur Bewältigung dieses Alltagsstresses (68). Insbesondere die verschiedenen Entspannungsmethoden, und hier insbesondere autogenes Training, sind dazu geeignet, dass sich der Psoriatiker entspannt, seine inneren Kräfte stärkt, mit sich eins wird. Dies führt dazu, dass diese Patienten sich selbst akzeptieren und sich und ihre Erkrankung verinnerlichen und annehmen. Eine Psychotherapie ist nur bei einem kleinen Teil der an Psoriasis erkrankten Menschen notwendig.

Lange und Mitarbeiter (104) zeigten an einer Untersuchung von Psoriasispatienten mittels Marburger Hautfragebogen (MHF) und Fragebogen zu gesundheitsbezogenen Kontrollüberzeugungen (GKÜ-S), dass eine kombinierte dermatologische und verhaltenstherapeutische stationäre Therapie subjektive Belastungen reduzieren konnte und zu signifikanten Verbesserungen des Hautstatus führte.

Zachariae und Mitarbeiter konnten bei einer Untersuchung an Psoriasispatienten, die innerhalb von zwölf Wochen an sieben Psychotherapiesitzungen teilnahmen zeigen, dass sich psychologische Interventionen auf die Aktivität einer Psoriasis positiv auswirken können (203).

Fortune und Mitarbeiter (41) untersuchten Strategien von Psoriasispatienten zum Umgang mit ihrer Erkrankung und verglichen sie mit denen anderer Erkrankungen. Die häufigsten Copingstrategien, die von Psoriasispatienten verwendet wurden, waren Akzeptanz, Planung, aktives Coping und positive Reinterpretation. Die seltensten waren Alkohol und nicht verschreibungsfähige Drogen, Religion und Verleugnung ihrer Situation.

### 1.3.6 Prävention und Schulung

An erster Stelle der Psoriasistherapie steht die Vermeidung von Risiko- und Provokationsfaktoren. Eine konsequente Hautpflege ist auch bei geringen Hauterscheinungen und im erscheinungsfreien Intervall wichtig, um neue Erkrankungsschübe hinauszuzögern oder abzumildern. Die Behandlung sollte stadiengerecht ablaufen und, wenn möglich, eine geeignete Kombinationsbehandlung aus verschiedenen Therapieformen beinhalten. Ein

Schwerpunkt der Tertiärprävention liegt in der Durchführung gezielter Schulungen für die Betroffenen (182).

Entsprechend den Leitlinien und Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e.V. vom November 1999 sind Patientenschulungen ein wichtiger Teil eines jeden Behandlungsplanes. Inhalt der Schulung sollen sowohl die möglichen Provokationsfaktoren sein, genetische Aspekte und Beratungen sowie die Erwartungen der Patienten an die Ergebnisse der Therapie und mögliche Wechselwirkungen zwischen Phototherapie, Arzneimitteln und Krankheiten (95).

Unter der Federführung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und in Abstimmung mit dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen wurden mit Konsens vom April 2000 Programme zur Schulung von Kindern und Erwachsenen mit Psoriasis verabschiedet. Übergeordnetes Ziel einer Schulung ist es, die Teilnehmer in die Lage zu versetzen, Inhalte und Hintergründe wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse und Therapien der Psoriasis zu verstehen, zu werten und für sich nutzen zu können (158). Die Durchführung der Schulung soll im interdisziplinären Team mit Dermatologen, Psychotherapeuten oder Ärzten für Psychotherapeutische Medizin und Diätassistenten oder Ökotrophologen erfolgen. Die bisherigen Erfahrungen mit Schulungen von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen zeigten, dass die meisten der Teilnehmer sie als nützlich einschätzten (158).

### 1.3.7 Patientenversorgung

In Deutschland werden jährlich ca. 20 000 stationäre Psoriasis-Behandlungen durchgeführt (182). Etwa die Hälfte der stationär betreuten Patienten wird nicht in Akutkrankenhäusern, sondern in Rehabilitationseinrichtungen versorgt. Im Jahre 1999 wurden in Akutkrankenhäusern 10 586 Krankenhausfälle (12,9 pro 100 000 Einwohner; 14,5 bei den Männern und 11,4 bei den Frauen) und, bei einer durchschnittlichen Verweildauer von rund 21 Tagen, ca. 221 545 Berechnungstage ausgewiesen (26 pro 100 000 Einwohner) (182). Während die Zahl der Fälle in den letzten Jahren ungefähr konstant geblieben ist, ist die Zahl der Berechnungstage wegen einer abnehmenden durchschnittlichen Verweildauer zurückgegangen (von 1994 auf 1999 um 8,5 %) (182). Betrachtet man die Alters- und Geschlechtsverteilung der Krankenhausfälle, so fällt ein Überwiegen der Frauen bei den Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis 24 Jahre auf, die sich durch ein früheres Erkrankungsalter bei Frauen erklären lässt. Auffällig ist jedoch, dass nach dem 24. Lebensjahr deutlich mehr Männer stationär versorgt werden (182). Nach Angaben der durch die



gesetzlichen Rentenversicherungen (GRV) getragenen Rehabilitationsmaßnahmen wurden im Jahre 2000 aufgrund einer Psoriasis 4042 stationäre medizinische und sonstige Leistungen zur Rehabilitation durchgeführt. Wie bei den Krankenhausbehandlungen überwiegen, bei nahezu gleichem Durchschnittsalter von ca. 43 Jahren, die Männer mit fast zwei Dritteln (2533) der Rehabilitationsleistungen. Die Rehabilitationsleistungen aufgrund einer Psoriasis entsprachen fast der Hälfte aller aufgrund von Krankheiten der Haut und der Unterhaut im Rahmen der GRV durchgeführten Rehabilitationsleistungen. Aus diesem Verhältnis kann die Gesamtzahl von Rehabilitationsbehandlungen aufgrund einer Psoriasis in Deutschland für das Jahr 2000 auf über 10 000 geschätzt werden. Für die Zahl der Pflēgetage in Rehabilitationseinrichtungen wird geschätzt, dass sie sich sowohl 1999 als auch 2000 in der Größenordnung von 280 000 Pflēgetagen bewegt (182).

## **2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, am Patientengut der PsoriSol Fachklinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck, die Ergebnisqualität einer interdisziplinär ausgerichteten Fachklinik für die Psoriasisbehandlung zu überprüfen.

Anhand der vorliegenden retrospektiven Untersuchung von Patienten mit einer Psoriasis vulgaris soll für ein ganzes Behandlungsjahr (1999) dargestellt werden, wie sich das Patientengut zusammensetzt, welche Therapieformen im klinisch-stationären Bereich zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden und in welchem Umfang ein interdisziplinärer Therapieansatz von den Patienten angenommen wird.

Die retrospektive Analyse soll schließlich unter Einbeziehung etablierter „outcomes measures“ Kriterien das therapeutische Ergebnis am Ende des stationären Aufenthaltes aufzeigen. Im Vergleich mit den derzeit allgemein gültigen und angewandten Therapieverfahren sollen Übereinstimmungen oder Unterschiede benannt und die Praktikabilität beurteilt sowie Schlüsse für mögliche neue oder ergänzende Therapieformen gezogen werden.

### 3 PATIENTEN UND METHODIK

#### 3.1 KLINIK

Das PsoriSol Therapiezentrum GmbH in Hersbruck ist eine Fachklinik für Dermatologie und Allergologie. Sie ist nach § 108 Abs. 3 SGB V als Akutkrankenhaus und nach § 111 SGB V als Rehabilitationseinrichtung zugelassen. Die Klinik verfügt über 160 Betten, aufgeteilt in 85 Akutbetten und 75 Betten für den Reha-Bereich. Den Patienten stehen insgesamt 66 Zwei-Bett-Zimmer und 29 Einzel-Zimmer mit Nasszelle zur Verfügung. Das PsoriSol Therapiezentrum ist eine Weiterbildungsstätte für Dermatologie und Allergologie sowie Lasermedizin. Der Ärztliche Direktor ist Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck. Im Sinne eines interdisziplinären Therapiezentrums arbeiten die verschiedensten Fachrichtungen – vom medizinisch-therapeutischen Bereich bis zur klinischen Psychologie, Ernährungswissenschaft und Kinderbetreuung – eng zusammen. Im Juni 1998 erfolgte die Zertifizierung der Klinik nach DIN EN ISO 9001 als erste eigenständige Hautklinik Deutschlands. Die Re-Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2000 erfolgte 2001 und 2004. Im Jahre 1999 wurde bei einer Fallzahl von 2523 eine Auslastung von 94,54 % (einschließlich Begleitpersonen) erreicht. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 18,4 Tage (145).

#### 3.2 PATIENTEN

Es wurden alle Patienten, die wegen einer Psoriasis vulgaris während des Jahres 1999 in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck zur stationären Behandlung aufgenommen wurden, in die Untersuchung einbezogen.

Im Jahre 1999 entfielen 17,3 % der zur Aufnahme führenden Diagnosen auf Erkrankungen aus dem psoriatischen Formenkreis (145).

##### 3.2.1 Anzahl der Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 722 Patienten evaluiert. Davon waren 307 Frauen (42,5 %) und 415 Männer (57,5 %).

##### 3.2.2 Alter der Patienten

In der Tabelle 1 sind das durchschnittliche Alter, der Median, der Modalwert, die Standardabweichung und die Streubreite des Alters mit dem minimalen und maximalen Alter der Gesamtheit der Patienten, der Frauen und der Männer in Jahren aufgeführt.

	Alle Patienten	Frauen	Männer
Mittelwert $\bar{x}$	45,35	45,91	44,93
Median $\tilde{x}$	44	44	44
Modalwert D	36	36	32
Standardabweichung SD	15,8	14,1	17,8
Minimales Alter	4	4	6
Maximales Alter	86	86	80

Tab. 1: Alter der Patienten in Jahren

Patientenanzahl insgesamt

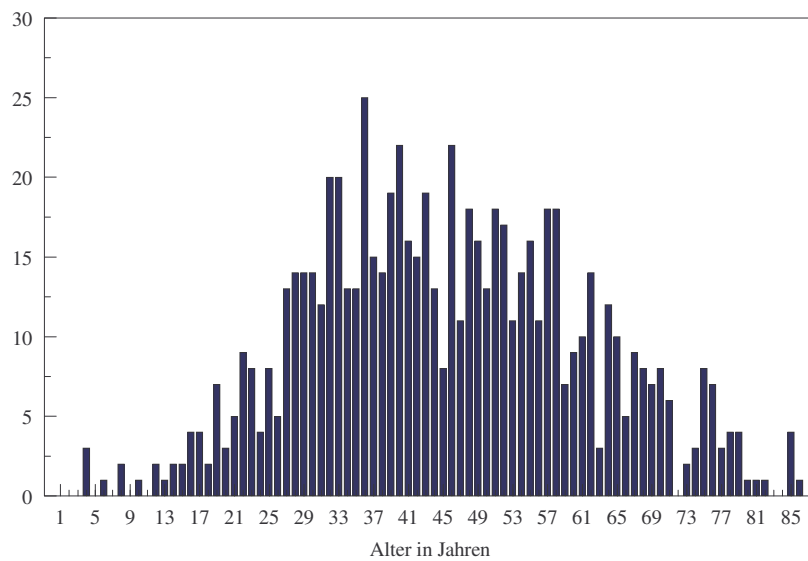


Abb. 1: Altersverteilung aller Patienten in Jahren

### 3.3 METHODIK

#### 3.3.1 Datenerhebung

Für jeden dieser Patienten wurde anhand einer Retrospektivanalyse der Patientenakten und der Therapiepläne das Geschlecht, das Alter bei stationärer Aufnahme, der Wohnort und die Entfernung vom Klinikstandort, die Dauer des Klinikaufenthaltes in Tagen, der einweisende Arzt, der Beginn der Erkrankung (Erstmanifestation), Informationen zur Familienanamnese, die Häufigkeit früherer stationärer Aufenthalte wegen der gleichen Erkrankung, frühere stationäre Aufenthalte in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie und der PASI am Tag der stationären Aufnahme und einen Tag vor der Entlassung aus der Klinik dokumentiert.

In einem nächsten Schritt wurde für die so ausgewählten Patienten die durchgeführte externe, interne und / oder Lichttherapie sowie die Teilnahme an den in der Klinik angebotenen freiwilligen diagnosespezifischen Informationsveranstaltungen und psychologischen Therapieangebote eruiert.

#### 3.3.2 Therapieangebote in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie

In der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie stehen Psoriasispatienten alle etablierten und bekannten externen und internen Therapieverfahren, die in der Einleitung der Arbeit beschrieben werden, ebenso wie die verschiedenen Lichttherapieformen zur Verfügung.

Zusätzlich werden Patientenschulungen und psychologische Therapieangebote (so genannte Trainings), die von Ärzten, Ökotrophologen und Psychologen gehalten werden, angeboten. Das so genannte Basistraining Psoriasis von zweimal einer Stunde wöchentlich bietet Psoriasispatienten die Möglichkeit, über die Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Klinik und verschiedene zur Verfügung stehende Therapieoptionen der Erkrankung informiert zu werden. Die Patienten werden regelmäßig aufgefordert, Fragen zu stellen oder eigene Erfahrungen einfließen zu lassen. Zusätzlich wird den Patienten nach Absolvierung der zwei Stunden des Basistraining Psoriasis ein von unserer Klinik herausgegebenes Skript, das den Titel „PsoriSol-Ratgeber für Psoriasis (Schuppenflechte)“ trägt, ausgehändigt. Darin können Patienten die wichtigsten Inhalte des Basistraining Psoriasis nachlesen. Weitere Informationsveranstaltungen zur Erkrankung und deren Umgang erhalten Patienten im so genannten Training Ernährung und Umfeld und in psychologischen Gesundheitstrainings, wie etwa in psychologischen Einzelgesprächen, Entspannungsübungen (progressive

Muskelrelaxation nach Jacobson) oder im so genannten Kratzkontrolltraining. Diese Therapieangebote sind freiwillig wahrzunehmen.

### 3.3.3 Statistische Methoden

In der Arbeit wurden der Median, also die Zahl, die in der Mitte einer Zahlenreihe liegt, der Mittelwert, der die Lage des mittleren Wertes einer Messreihe angibt, der Modalwert, der den häufigsten Wert einer Datengruppe liefert und die Standardabweichung, die die Streuung der Einzelergebnisse um den Mittelwert angibt, ermittelt.

Zur Untersuchung signifikanter Unterschiede statistischer Größen kamen die Tests für unabhängige Stichproben (Levene-Test der Varianzgleichheit und T-Test für die Mittelwertgleichheit), der ONEWAY ANOVA und der Post-Hoc-Test zur Anwendung.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Fachgruppe Mathematik des Fachbereiches Physikalische Technik / Informatik der Westsächsischen Hochschule Zwickau.

## 3.4 DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Die vorliegende Arbeit wurde unter Verwendung von Microsoft® Word 2000, einem Textverarbeitungsprogramm von Microsoft Office, von Microsoft® Excel 97, einem Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft Office, von Microsoft Equation Editor, von Freelance Graphics für Windows, einem Graphikprogramm der Lotus Development Corporation, sowie von SPSS 12.0 für Windows erstellt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug für alle Patienten mit Psoriasis 22,78 Tage, für Frauen 22,57 Tage und für Männer 22,94 Tage.

In der Tabelle 2 sind die durchschnittliche Aufenthaltsdauer, der Median, der Modalwert, die Standardabweichung und die Streubreite der Aufenthaltsdauer mit der minimalen und maximalen Aufenthaltsdauer der Gesamtheit der Patienten, der Frauen und der Männer in Tagen aufgeführt.

	Alle Patienten	Frauen	Männer
Mittelwert	22,78	22,57	22,94
Median	21	21	22
Modalwert	21	21	21
Standardabweichung	6,4	6,3	6,5
Minimale Dauer	3	3	3
Maximale Dauer	45	43	45

Tab. 2: Aufenthaltsdauer der Patienten in Tagen

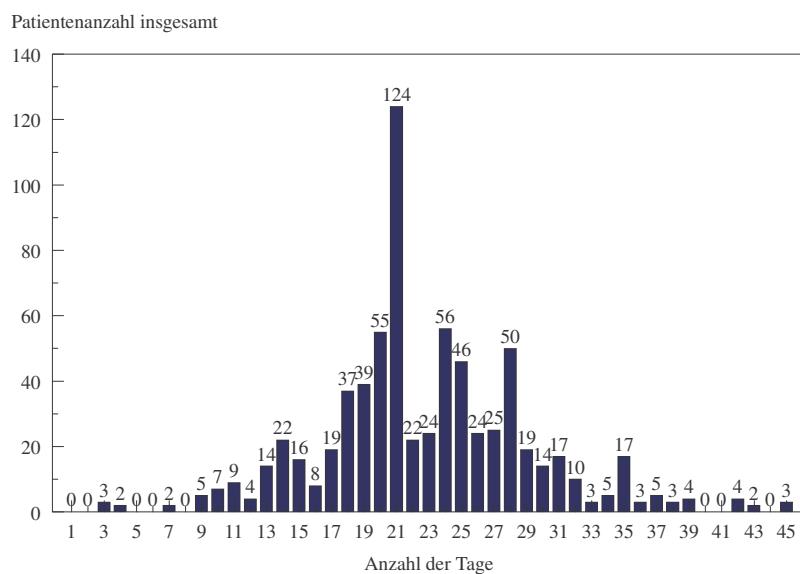


Abb. 2: Aufenthaltsdauer aller Patienten in Tagen

#### 4.2 Familienanamnese

Die Familienanamnese hinsichtlich einer Psoriasis vulgaris bei Familienmitgliedern war bei 326 aller Patienten positiv, bei 336 aller Patienten negativ, bei 24 aller Patienten fraglich positiv und bei 36 aller Patienten unbekannt.

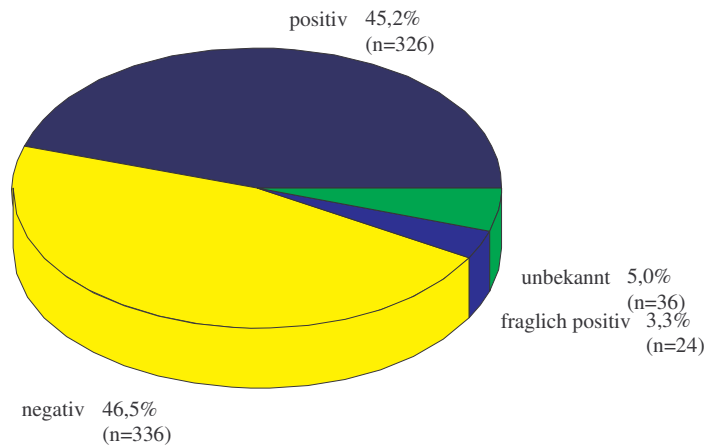


Abb. 3: Angaben zur Familienanamnese aller Patienten in Prozentzahlen (n= Absolutzahlen in Klammern)

In der Tabelle 3 ist die Familienanamnese der Frauen und Männer differenziert dargestellt.

Familien- anamnese	Frauen		Männer	
	Anzahl der Patientinnen	Anteil in %	Anzahl der Patienten	Anteil in %
Positiv	144	46,9	182	43,9
Fraglich positiv	10	3,3	14	3,4
Negativ	137	44,6	199	47,9
Unbekannt	16	5,2	20	4,8

Tab. 3: Angaben zur Familienanamnese für Frauen und Männer



### 4.3 Erstmanifestationsalter

Von den insgesamt 307 Frauen konnten 97 (31,60 %) keine Angaben zum Alter bei Erkrankungsbeginn machen. Insgesamt 210 Patientinnen konnten ihr Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung angeben, wobei die Spannweite zwischen 2 und 82 Jahre lag.

Von diesen 210 Patientinnen waren 158 (75,24 %) jünger als 40 Jahre und 52 Patientinnen (24,76 %) waren 40 Jahre oder älter beim erstmaligen Auftreten der Psoriasis.

Der Mittelwert der Erstmanifestation der 210 Patientinnen betrug 28,54 Jahre, der Median 24 Jahre, der Modalwert 18 Jahre und die Standardabweichung 17,59 Jahre.

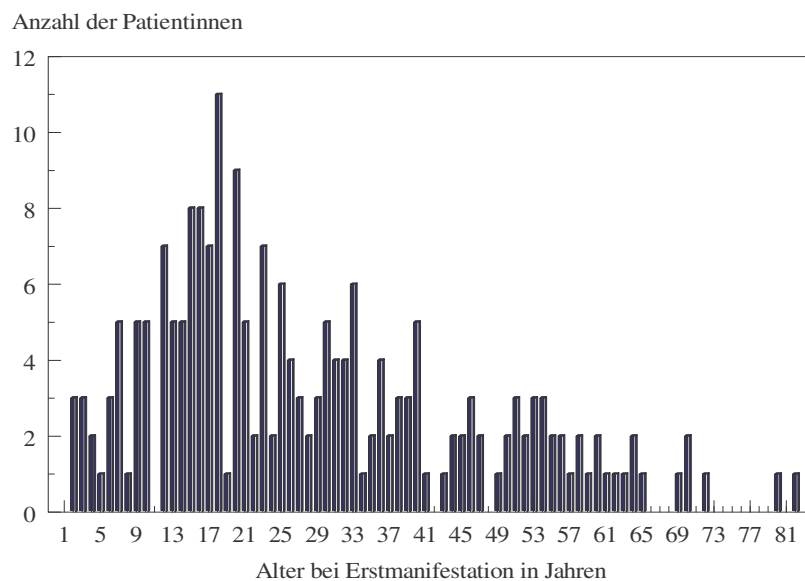


Abb. 4: Altersverteilung der weiblichen Patientinnen bei Krankheitsbeginn

Von den insgesamt 415 Männern konnten 145 (34,94 %) keine Angaben zum Alter bei Erkrankungsbeginn machen. Insgesamt 270 Patienten konnten ihr Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung angeben, wobei die Spannweite zwischen 1 und 70 Jahre lag.

Von diesen 270 Patienten waren 210 (77,8 %) jünger als 40 Jahre und 60 Patienten (22,2 %) waren 40 Jahre oder älter beim erstmaligen Auftreten der Psoriasis.

Der Mittelwert der Erstmanifestation der 270 Patienten betrug 28,50 Jahre, der Median 25 Jahre, der Modalwert 20 Jahre und die Standardabweichung 14,80 Jahre.

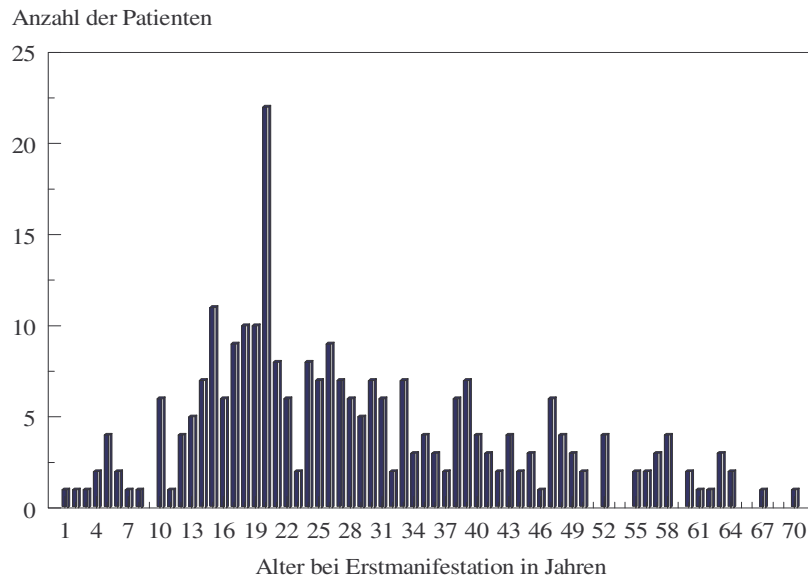


Abb. 5: Altersverteilung der männlichen Patienten bei Krankheitsbeginn

#### 4.4 Häufigkeit früherer stationärer Aufenthalte in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie

Von allen 722 Patienten wurden 306 Patienten bereits vor dem Erhebungszeitraum wegen ihrer Hauterkrankung in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie stationär behandelt (42,4 %). Hingegen wurden 416 aller Patienten vorher noch nicht in der Klinik stationär aufgenommen (57,6 %).

Von den 306 Patienten waren 144 Patienten bisher einmal, 69 Patienten zweimal, 33 Patienten dreimal, 19 Patienten viermal, 8 Patienten fünfmal, 14 Patienten sechsmal, 11 Patienten siebenmal, 5 Patienten achtmal und 3 Patienten neunmal in unserer Klinik.

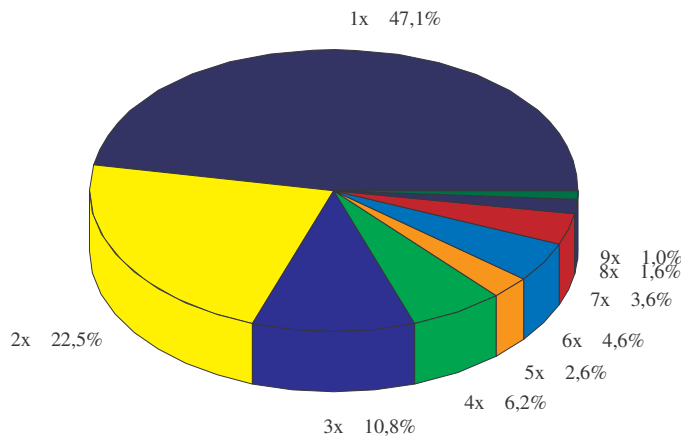


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung früherer stationärer Aufenthalte aller Patienten in domo in Prozentzahlen

In der folgenden Tabelle 4 ist der durchschnittliche PASI bei Aufnahme und Entlassung sowie die Veränderung in Prozent in Abhängigkeit vom Wiederholerstatus aufgezeigt.

	Anzahl der Patienten	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Veränderung in Prozent
Keine Wiederholer	416	21,85	1,82	91,67
Wiederholer	306	25,14	1,81	92,80

Tab. 4: Durchschnittlicher PASI bei Aufnahme und Entlassung sowie die Veränderung in Prozent in Abhängigkeit vom Wiederholerstatus

Es konnte ein signifikanter Unterschied der mittleren PASI-Werte bei Aufnahme in Abhängigkeit des Wiederholerstatus ( $p = 0,004$ ), aber kein signifikanter Unterschied der mittleren PASI-Werte bei Entlassung ( $p = 0,967$ ) gezeigt werden. Daraus ergeben sich insgesamt signifikante Unterschiede der mittleren PASI-Reduktion im Vergleich „erstmaliger stationärer Aufenthalt“ und „Wiederholerpatient“ ( $p = 0,003$ ).

#### 4.5 Einweiser

Von den 722 hier untersuchten und zur stationären Therapie eingewiesenen Patienten wurden 417 Patienten von einem Hautarzt eingewiesen, 201 von einem Allgemeinmediziner, 75 von einem praktischen Arzt, 23 von einem Internisten, 1 Patient von einem Kinderarzt, 1 Patient

von einem Psychiater, 1 Patient kam als Privatpatient ohne ärztliche Einweisung und 3 Patienten kamen aus anderen Gesundheitseinrichtungen in die Klinik.

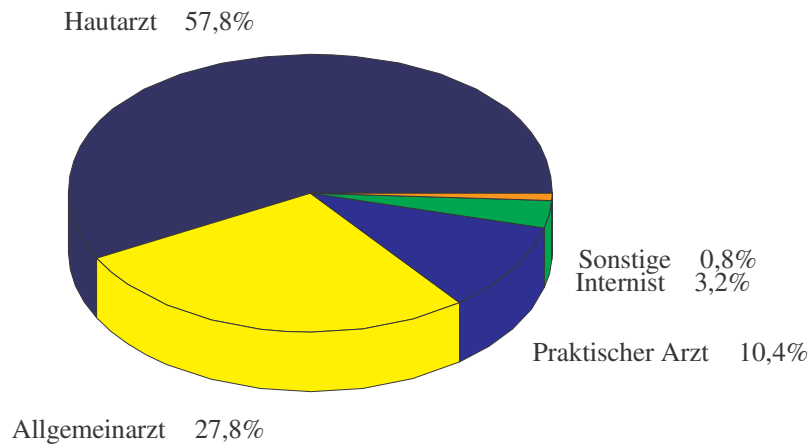


Abb. 7: Anzahl der Patienten in Prozentzahlen nach Fachrichtung der einweisenden Ärzte

In der Tabelle 5 sind der Mittelwert, der Median, der Modalwert, die Standardabweichung und die Streubreite mit den minimalen und maximalen Werten für den PASI bei Aufnahme und Entlassung sowie für die Aufenthaltsdauer abhängig davon, ob die stationäre Einweisung durch einen Hautarzt oder durch einen Nicht-Dermatologen erfolgt ist, aufgeführt.

	Einweiser: Dermatologen			Einweiser: Nicht-Dermatologen		
	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Aufenthaltsdauer in Tagen	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Aufenthaltsdauer in Tagen
Mittelwert	24,47	2,14	23,16	21,57	1,38	22,26
Median	21,6	0,8	22	18,4	0,5	21
Modalwert	9,6	0	21	14,4	0	21
Standardabweichung	15,33	4,05	6,46	14,39	2,40	6,35
Minimum	1,2	0	3	0,3	0	3
Maximum	72	36,8	45	69,6	19,6	45

Tab. 5: Vergleich des Aufnahme- und Entlassungs-PASI sowie der Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit von den Einweisern

In der Tabelle 6 ist der durchschnittliche PASI bei Aufnahme und Entlassung sowie die Veränderung in Prozentzahlen differenziert nach den Einweisungen durch Dermatologen und Nicht-Dermatologen aufgeführt.

Einweiser	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Veränderung in %
Dermatologen	24,47	2,14	91,26
Nicht-Dermatologen	21,57	1,38	93,60

Tab. 6: Vergleich des PASI bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von den Einweisern sowie Veränderung in Prozent

Im Vergleich der beiden Einweiser-Gruppen sind die Unterschiede der mittleren PASI-Werte bei Aufnahme ( $p = 0,010$ ) und Entlassung ( $p = 0,002$ ) sowie die mittlere PASI-Reduktion ( $p = 0,050$ ) signifikant.

#### 4.6 Entfernung vom Wohnort zur Klinik

Von den insgesamt 722 Patienten wohnten 259 im Umkreis bis zu 49 km von der Klinik entfernt, 272 bis zu 99 km, 44 bis zu 149 km, 48 bis zu 199 km, 37 bis zu 249 km, 22 bis zu 299 km, 18 bis zu 349 km, 17 bis zu 399 km, 1 bis zu 449 km, 1 bis zu 499 km, 2 bis zu 549 km und 1 Patient über 550 km Luftlinie von der Klinik entfernt.

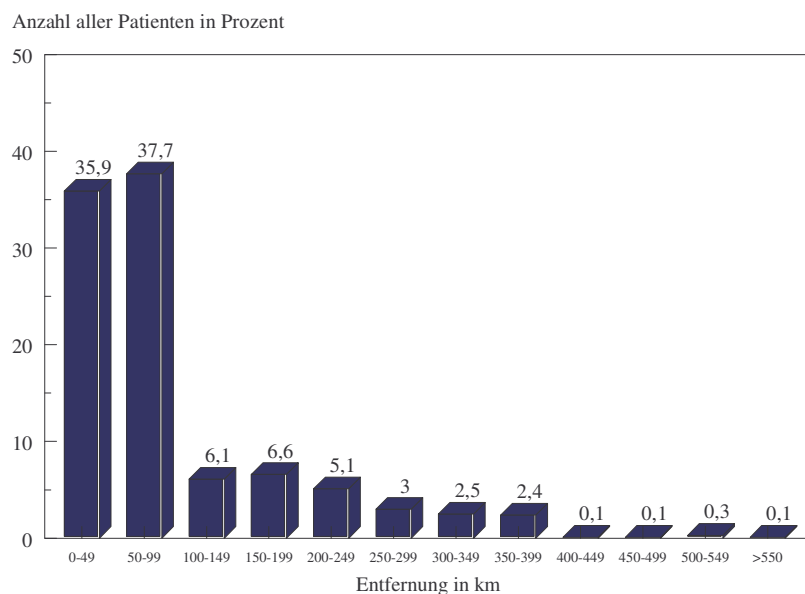


Abb. 8: Anzahl der Patienten in Prozentzahlen gemessen an der Entfernung des Wohnortes zur Klinik in Kilometern

#### 4.7 PASI bei stationärer Aufnahme

In der Tabelle 7 ist der durchschnittliche PASI bei Aufnahme, der Median, der Modalwert, die Standardabweichung und die Streubreite des PASI mit dem minimalen und maximalen Wert der Gesamtheit der Patienten, der Frauen und der Männer aufgeführt.

	Alle Patienten	Frauen	Männer
Mittelwert	23,25	21,53	24,52
Median	20,15	18,9	21,6
Modalwert	9,6	6	9,6
Standardabweichung	15,00	14,73	15,08
Minimaler PASI	0,3	0,3	1,2
Maximaler PASI	72	72	72

Tab. 7: PASI bei stationärer Aufnahme

#### 4.8 PASI bei stationärer Entlassung

In der Tabelle 8 ist der durchschnittliche PASI bei Entlassung, der Median, der Modalwert, die Standardabweichung und die Streubreite des PASI mit dem minimalen und maximalen Wert der Gesamtheit der Patienten, der Frauen und der Männer aufgeführt.

	Alle Patienten	Frauen	Männer
Mittelwert	1,82	1,84	1,80
Median	0,6	0,6	0,6
Modalwert	0	0	0
Standardabweichung	3,47	3,51	3,44
Minimaler PASI	0	0	0
Maximaler PASI	36,8	27,4	36,8

Tab. 8: PASI bei stationärer Entlassung

Der Entlassungs-PASI war bei 245 aller Patienten 0 (33,93 %) und bei 477 aller Patienten größer als 0 (66,07 %).

Der Entlassungs-PASI war bei 98 Patientinnen 0 (31,92 %) und bei 209 Patientinnen größer als 0 (68,08 %).

Der Entlassungs-PASI war bei 147 Patienten 0 (35,42 %) und bei 268 Patienten größer als 0 (64,58 %).

In der Tabelle 9 sind die PASI-Werte aller Patienten bei Entlassung in Subgruppen unterteilt dargestellt.

PASI bei Entlassung	Anzahl der Patienten in Absolutzahlen (n = 722)	Anzahl der Patienten in Prozentzahlen (n = 100 %)
0	245	33,9
0,1 - 0,9	167	23,1
1,0 - 1,9	115	15,9
2,0 - 2,9	61	8,5
3,0 - 3,9	51	7,1
4,0 - 4,9	14	1,9
5,0 - 5,9	14	1,9
6,0 - 6,9	9	1,3
7,0 - 7,9	16	2,2
8,0 - 8,9	4	0,6
9,0 - 9,9	3	0,4
10,0 - 14,9	12	1,7
15,0 - 19,9	7	1,0
20,0 - 34,9	3	0,4
> 35,0	1	0,1

Tab. 9: PASI bei Entlassung aller Patienten in Absolut- und Prozentzahlen

#### 4.9 Vergleich des PASI bei Aufnahme und Entlassung

Die prozentuale Verbesserung der Krankheitsaktivität unter der Therapie betrug für alle Patienten 92,17 %, für die weiblichen Patientinnen 91,45 % und für die männlichen Patienten 92,66 %.

Hieraus resultiert im Vergleich zwischen Frauen und Männern ein signifikanter Unterschied der mittleren PASI-Werte bei Aufnahme ( $p = 0,008$ ), aber kein signifikanter Unterschied der mittleren PASI-Werte bei Entlassung ( $p = 0,874$ ). Daraus folgt insgesamt ein signifikanter Unterschied der mittleren PASI-Reduktion im Vergleich der Frauen und Männer ( $p = 0,005$ ).

#### 4.10 Lichttherapie

706 Patienten (97,78 %) erhielten eine für die Psoriasis vulgaris wirksame UV-Therapie. Die häufigste Form der Lichttherapie war bei 610 Patienten (84,49 %) die UVB311nm-Phototherapie (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Lichttherapieformen), gefolgt von der Bade-PUVA bei 275 Patienten (38,09 %).

Die PUVA-Therapie als Bade-, Creme- oder orale PUVA-Therapie wurde bei insgesamt 407 Patienten (56,37 %) durchgeführt.

Eine UVB311nm-Monotherapie erhielten insgesamt 297 Patienten. Davon waren 125 Frauen und 172 Männer.

Bei den 125 weiblichen Patientinnen, die neben einer externen eine UVB311nm-Monotherapie erhielten, verringerte sich der PASI von durchschnittlich 19,67 auf 1,66 um 91,56 %.

Bei den 172 männlichen Patienten, die neben einer externen eine UVB311nm-Monotherapie erhielten, verringerte sich der PASI von durchschnittlich 20,52 auf 1,36 um 93,37 %.

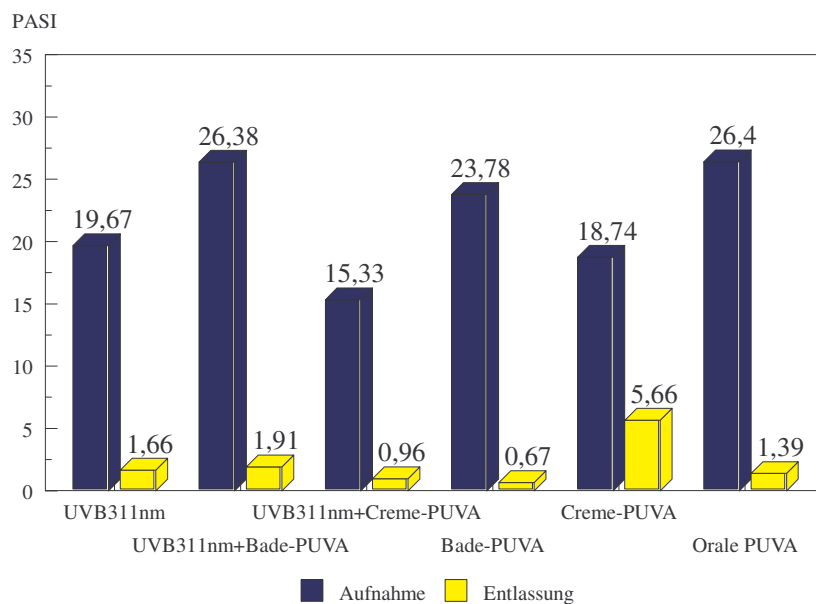


Abb. 9: Vergleich des Durchschnitts-PASI bei stationärer Aufnahme und Entlassung bei verschiedenen Lichttherapien bei Frauen



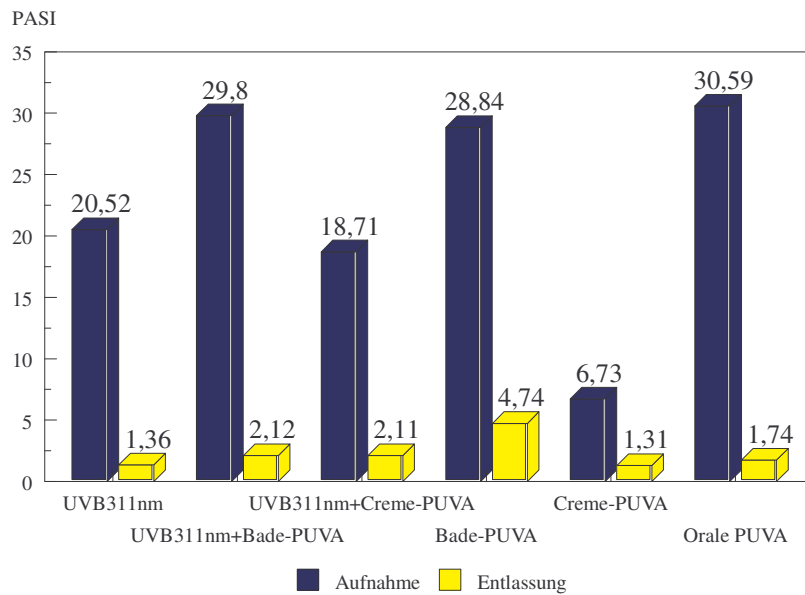


Abb. 10: Vergleich des Durchschnitts-PASI bei stationärer Aufnahme und Entlassung bei verschiedenen Lichttherapien bei Männern

In der Tabelle 10 sind die Veränderungen des PASI in Prozent bei verschiedenen Lichttherapieformen aufgeführt.

	Frauen			Männer		
	Anzahl der Patienten	Veränderung in %	Aufenthaltsdauer in Tagen	Anzahl der Patienten	Veränderung in %	Aufenthaltsdauer in Tagen
UVB311nm	125	91,56	21,1	172	93,37	21,0
UVB311nm + Bade-PUVA	97	92,77	23,6	144	92,88	24,2
UVB311nm + Creme-PUVA	27	93,77	24,1	27	88,74	24,4
Bade-PUVA	9	97,20	22,3	5	83,56	18,8
Creme-PUVA	7	69,82	24,3	8	80,48	23,5
Orale PUVA	14	94,74	21,4	43	94,31	23,8

Tab. 10: Übersicht verschiedener Lichttherapieformen bei Frauen und Männern sowie deren Veränderung in Prozentzahlen

Die PASI-Reduktionen sind zwischen den einzelnen Lichttherapieformen sowohl für Frauen wie für Männer statistisch signifikant ( $p < 0,005$ ), ebenso im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern ( $p = 0,021$ ).

In der folgenden Tabelle 11 sind die jeweiligen Verbesserungsraten, der Aufnahme- und Entlassungs-PASI und die durchschnittlichen Verweildauern in Abhängigkeit von der Art der Lichttherapie in Bezug auf die Patientenzahl, die der jeweiligen Lichttherapieform zugeführt wurde, aufgelistet.

Lichttherapieform	Anzahl der Patienten	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Verbesserung des PASI in %	Aufenthaltsdauer in Tagen
UVB311nm	297	20,16	1,49	92,61	21,1
UVB311nm + Bade-PUVA	241	28,42	2,04	92,82	23,9
UVB311nm + Creme-PUVA	54	17,02	1,53	91,01	24,2
Bade-PUVA	14	25,59	2,12	91,72	21,1
Creme-PUVA	15	12,33	3,34	72,91	23,9
Orale PUVA	57	29,56	1,65	94,42	23,2

Tab. 11: Effektivität unterschiedlicher Lichttherapieformen

In der folgenden Tabelle 12 sind neben der Patientenzahl die jeweiligen Aufnahme- und Entlassungs-PASI-Scores sowie die Verbesserung in Prozent differenziert nach Patienten, die entweder einer für die Schuppenflechte spezifischen Lichttherapie zugeführt wurden oder nicht, aufgeführt.

Keine Lichttherapie					
	Anzahl der Patienten	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Verbesserung des PASI in %	Aufenthaltsdauer in Tagen
Alle	16	4,99	1,33	73,35	17,6
Frauen	12	5,97	1,43	76,05	19,3
Männer	4	2,08	1,03	50,48	12,5
Lichttherapie					
	Anzahl der Patienten	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Verbesserung des PASI in %	Aufenthaltsdauer in Tagen
Alle	706	23,60	1,84	92,20	22,9
Frauen	295	22,06	1,88	91,48	22,7
Männer	411	24,71	1,81	92,68	23,0

Tab. 12: Anzahl der Patienten, PASI bei Aufnahme und Entlassung, Verbesserung in Prozent sowie durchschnittliche Aufenthaltsdauern differenziert nach angewandter Lichttherapie

#### 4.11 Interne Therapie

Von den insgesamt 722 untersuchten Patienten mit einer Psoriasis vulgaris wurden insgesamt 126 Patienten zusätzlich zur externen und / oder Lichttherapie mit internen Antipsoriatika behandelt. Insgesamt 74 Patienten (58,7 %) erhielten Meladinine<sup>®</sup> Tabletten in Kombination mit einer UVA-Lichttherapie (so genannte orale PUVA-Therapie). 33 Patienten (26,2 %) erhielten Methotrexat, 11 Patienten (8,7 %) Neotigason, 6 Patienten (4,8 %) Ciclosporin A und 2 Patienten (1,6 %) Fumarsäure.

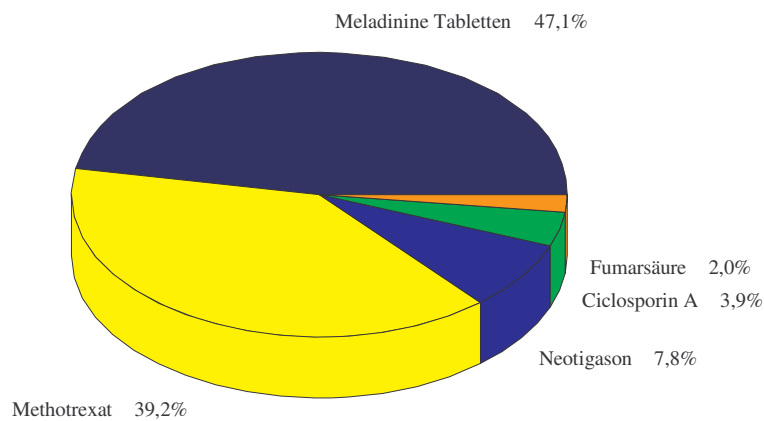


Abb. 11: Anzahl der weiblichen Patientinnen in Prozentzahlen, die eine begleitende antipsoriatische Interna-Therapie erhielten

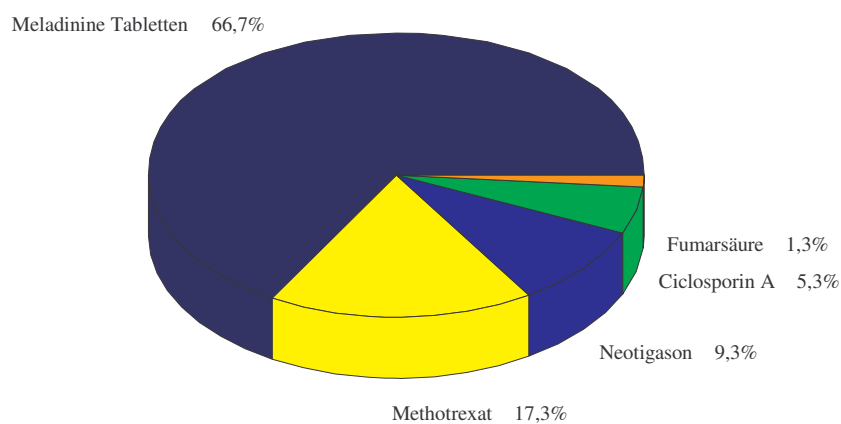


Abb. 12: Anzahl der männlichen Patienten in Prozentzahlen, die eine begleitende antipsoriatische Interna-Therapie erhielten

In der folgenden Tabelle 13 ist die differenzierte Darstellung der internen Antipsoriasis dargelegt.

	Alle		Frauen		Männer	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Meladinine® Tabletten	74	58,7	24	47,1	50	66,7
Methotrexat	33	26,2	20	39,2	13	17,3
Neotigason	11	8,7	4	7,8	7	9,3
Ciclosporin	6	4,8	2	3,9	4	5,3
Fumarsäure	2	1,6	1	2,0	1	1,3
Alle Interna	126	100	51	100	75	99,9

Tab. 13: Anteil der internen Therapie differenziert für alle Patienten und getrennt nach Frauen und Männern

#### 4.12 Externe Therapie

Therapiebegleitend zu jeder internen und / oder UV-Therapie erfolgte die Anwendung befund- und stadienabhängiger antipsoriatischer Externa, was in der folgenden Tabelle 14 zusammenfassend dargestellt ist.

	Alle		Frauen		Männer	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Keratolyse	629	87,1	259	84,4	370	89,2
Keine Keratolyse	93	12,9	48	15,6	45	10,8
Vitamin D <sub>3</sub> -Präparate	636	88,1	268	87,3	368	88,7
davon: Calcipotriol	607	95,4	261	97,4	346	94,0
davon: Tacalcitol	29	4,6	7	2,6	22	6,0
Keine Vitamin D <sub>3</sub> -Präparate	86	11,9	39	12,7	47	11,3

Tab. 14: Häufigkeit externer Therapiemaßnahmen

#### 4.13 Patientenschulungen und psychologische Therapieangebote

Insgesamt nahmen 468 (64,8 %) aller evaluierten Patienten psychologische Therapieangebote und Patientenschulungen in Anspruch. Insgesamt 254 (35,2 %) Patienten nahmen an keinen psychologischen Trainings teil.

In der Tabelle 15 ist die Anzahl der Patienten aufgeführt, die an Patientenschulungen in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie teilgenommen haben. Unterschieden wird die einstündige und zweistündige Teilnahme am Basistraining Psoriasis alleine oder in Kombination mit anderen psychologischen Trainingsangeboten bzw. die Teilnahme an anderen psychologischen Trainingsangeboten ohne die Teilnahme am Basistraining Psoriasis.

	Anzahl der Patienten	Anteil in %
Teilnahme an Patientenschulungen insgesamt	468	100
Nur Basistraining Psoriasis (1 Stunde)	20	4,3
Basistraining Psoriasis (1 Stunde) und andere psychologische Trainingsangebote	91	19,4
Nur Basistraining Psoriasis (2 Stunden)	60	12,8
Basistraining Psoriasis (2 Stunden) und andere psychologische Trainingsangebote	199	42,5
Nur andere psychologische Therapieangebote	98	21,0

Tab. 15: Anzahl der Patienten, die an Patientenschulungen teilgenommen haben

Für die 468 Patienten, die an Patientenschulungen bzw. psychologischen Trainings teilnahmen, betrug der durchschnittliche PASI bei Aufnahme 22,31 und bei Entlassung 1,65. Dies entspricht einer Veränderung von 92,60 %. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 22,88 Tage. Für die 254 Patienten, die an keinen Patientenschulungen bzw. psychologischen Trainings teilnahmen, betrug der durchschnittliche PASI bei Aufnahme 24,96 und bei Entlassung 2,12. Dies entspricht einer Veränderung von 91,51 %. In dieser Gruppe betrug die durchschnittliche Verweildauer 22,60 Tage.

Dabei sind die Unterschiede der mittleren PASI-Werte bei Aufnahme ( $p = 0,023$ ) und bei Entlassung ( $p = 0,087$ ) sowie bei der mittleren PASI-Reduktion ( $p = 0,054$ ) im Vergleich dieser beiden Gruppen signifikant.

In der Tabelle 16 ist der durchschnittliche PASI bei Aufnahme und Entlassung sowie die Veränderung in Prozentzahlen differenziert nach der Teilnahme an psychologischen Therapieangeboten und bereits früher stattgehabter stationärer Aufenthalte in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie aufgeführt.

	Anzahl der Patienten	PASI bei Aufnahme	PASI bei Entlassung	Veränderung in %
T. / K. W.	276	21,72	1,38	93,65
T. / W.	84	23,75	1,16	95,12
K. T. / K. W.	140	22,12	2,99	86,48
K. T. / W.	222	25,66	2,06	91,97
Alle / K. W.	416	21,85	1,82	91,67
Alle / W.	306	25,14	1,81	92,80

Tab. 16: Vergleich des PASI bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von Teilnahme an Patientenschulungen und psychologischen Therapieangeboten und Wiederholerstatus in der PsoriSol-Klinik sowie Veränderung in Prozent (T. = Teilnahme an Patientenschulungen bzw. psychologischen Therapieangeboten; K. T. = Keine Teilnahme an Patientenschulungen bzw. psychologischen Therapieangeboten; W. = Wiederholer, das heißt Patient war bereits in der Vergangenheit stationär in der PsoriSol-Klinik; K. W. = Kein Wiederholer, das heißt Patient war noch niemals zuvor in der PsoriSol-Klinik; Alle = Alle 722 untersuchten Patienten)

Im Vergleich der beiden Gruppen mit der höchsten (T. / W.) und geringsten (K. T. / K. W.) Veränderung des PASI ergeben sich signifikante Unterschiede für den PASI bei Aufnahme und Entlassung ( $p = 0,420$  bzw.  $0,001$ ) sowie bei der mittleren PASI-Reduktion ( $p = 0,099$ ).

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Patienten

In der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck betrug im Jahr 1999 der Anteil der Patienten, die wegen Erkrankungen aus dem psoriatischen Formenkreis stationär behandelt wurden 17,3 % (145). Dies ist deutlich höher als der Anteil der Psoriasispatienten in deutschen dermatologischen Kliniken, der sich auf etwa 6 bis 8 % beläuft (57).

Von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten 722 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris waren 42,5 % Frauen (n = 307) und 57,5 % Männer (n = 415). Der Anteil der Frauen zu den Männern betrug somit 1 : 1,35.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug bei unseren Patienten 22,78 Tage. Die meisten Patienten (sowohl Frauen wie Männer) wurden 21 Tage lang stationär behandelt, was mit der durchschnittlichen Verweildauer von rund 21 Tagen der im Jahre 1999 in deutschen Akutkrankenhäusern behandelten Psoriasis-Patienten (182) korreliert.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der Krankenhausfälle wird ein Überwiegen der Frauen bis zum Alter von 24 Jahren angegeben sowie ein Überwiegen der Männer bei Patienten, die älter als 24 Jahre waren (182). Insgesamt waren 31 von 307 Frauen (10,1 %) 24 Jahre oder jünger im Vergleich zu 29 von 415 Männern (6,9 %). Gemessen an der Gesamtzahl der Patienten beträgt der Anteil der Frauen, die 24 Jahre oder jünger waren, 4,3 % und der Anteil der Männer 4,0 %. Ein deutlicher Unterschied bei der Alters- und Geschlechtsverteilung konnte nicht gefunden werden.

Von den Patientinnen, die Angaben zum erstmaligen Auftreten der Psoriasis machen konnten, waren 75,2 % jünger als 40 Jahre und 24,8 % älter als 40 Jahre bei Erstmanifestation ihrer Psoriasis. Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei den männlichen Patienten. Insgesamt waren 77,8 % der Patienten, die ihr Alter bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung wussten, jünger als 40 Jahre und 22,2 % älter als 40 Jahre. Diese Ergebnisse decken sich mit den allgemeinen Angaben in der Literatur, dass etwa bei drei Viertel aller Psoriatiker die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr auftritt und sie somit zu Typ-I-Psoriatikern gehören (15, 25, 57). Weiterhin konnten wir bestätigen, dass Frauen früher erkranken als Männer. Zwar waren die Mittelwerte des Erstmanifestationsalters für Frauen und Männer nahezu identisch (28,54 bzw. 28,50 Jahre), allerdings betrug das am häufigsten angegebene Alter bei Erstmanifestation der Psoriasis bei Frauen 18 Jahre und bei Männern 20 Jahre.

In der Literatur wird beschrieben, dass die Familienanamnese bei Typ-I-Psoriatikern meist positiv ist (44 % haben an Psoriasis erkrankte Eltern) (23). In unserem Patientengut waren von insgesamt 237 Patienten mit positiver Familienanamnese 201 Patient (84,81 %) jünger als 40 Jahre bei Erstmanifestation und somit Typ-I-Psoriatiker und 36 Patienten (15,19 %) älter als 40 Jahre. Bei insgesamt 107 Patienten war mindestens ein Elternteil hinsichtlich der Familienanamnese positiv. Hiervon entfielen auf Typ-I-Psoriatiker 91 Patienten (85,05 %) und 16 Patienten (14,95 %) waren älter als 40 Jahre bei Erstmanifestation ihrer Hauterkrankung.

Von allen untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 57,6 % (n = 416) zum ersten Mal in der PsoriSol-Klinik zur stationären Behandlung. 42,4 % (n = 306) aller untersuchten Psoriasis-Patienten waren bereits vor dem Untersuchungszeitraum mindestens einmal stationär in unserer Klinik. Dies zeigt zum einen, dass es sich hierbei um Patienten mit einer chronisch-rezidivierenden Hauterkrankung handelt und sich die Betroffenen je nach Krankheitsaktivität mehrfachen stationären Behandlungen unterziehen müssen. Weiterhin ist dies ein Zeichen dafür, dass die Psoriasis eine durchaus schwere Erkrankung sein kann, da ambulante Therapiemaßnahmen, die bei all unseren Patienten vor der stationären Aufnahme stattfanden, nicht ausgereicht haben, eine deutliche Befundbesserung oder Befundabheilung herbeizuführen. Ein weiterer Grund für die wiederholten stationären Einweisungen in der Vergangenheit könnte die Tatsache sein, dass im ambulanten Bereich bestimmte Therapiemaßnahmen nicht angeboten werden oder sich die Durchführung bestimmter Behandlungsarten, insbesondere die unterschiedlichen intensiven UV-Therapien, als schwierig erweist.

Die Tatsache, dass von allen 722 evaluierten Patienten 417 Patienten (57,8 %) von einem Dermatologen zur stationären Behandlung eingewiesen wurden, spiegelt die Chronizität, Schwere und Therapieresistenz der Psoriasis wider. Im Vergleich mit Patienten, die nicht durch einen Dermatologen eingewiesen wurden, zeigt sich im Durchschnitt für die Patienten, die von einem Hautarzt in unsere Klinik kamen, ein höherer PASI sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung bei längerer Aufenthaltsdauer (23,16 Tage gegenüber 22,26 Tagen). Es zeigte sich eine im Vergleich geringere PASI-Reduktion bei denjenigen Patienten, die durch einen Dermatologen eingewiesen wurden (91,26 % gegenüber 93,60 %). Insgesamt wurden 42,2 % aller Patienten von einem Allgemeinmediziner oder Praktischen Arzt bzw. aus anderen Fachdisziplinen eingewiesen. Dies könnte einerseits für die mangelnde Therapieerfahrung von Nicht-Dermatologen sprechen, andererseits für mangelnde spezifische therapeutische Angebote wie etwa der ambulanten UV-Therapie in nicht-dermatologischen



Praxen. Die Tatsache, dass der Durchschnitts-PASI bei stationärer Aufnahme bei durch Nicht-Dermatologen eingewiesenen Patienten (21,57) niedriger ist als bei Patienten, die von einem Hautarzt eingewiesen wurden (24,47), lässt darauf schließen, dass auf Grund fehlender Erfahrungen der Nicht-Dermatologen in der Behandlung der Psoriasis und mangelnden gerätetechnischen Ausstattung der Praxen, wie etwa fehlende UV-Abteilung, eine stationäre Einweisung eines Psoriasis-Patienten früher erfolgt, als durch einen Dermatologen. Um dies weiter zu verifizieren, wäre eine Befragung der Patienten notwendig, die die Frage beantwortet, wie lange vor der stationären Einweisung die ambulante Therapie durch den jeweiligen Einweiser erfolgt ist. In unserem Patientenkollektiv fanden hierzu keine Erhebungen statt. Es konnten signifikante Unterschiede der mittleren PASI-Werte bei Aufnahme und Entlassung sowie der mittleren PASI-Reduktion im Vergleich der beiden Einweiser-Gruppen gezeigt werden.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck als dermatologisches Akutkrankenhaus ein großes Einzugsgebiet besitzt. Insgesamt kamen 35,9 % aller Patienten aus der näheren Umgebung von Hersbruck (bis zu 50 km Entfernung vom Klinikstandort) und 37,7 % der Patienten wohnten in einem Umkreis zwischen 50 und 100 km von Hersbruck entfernt. Das bedeutet, dass fast drei Viertel unserer Patienten (73,6 %) bis zu 100 km von der Klinik entfernt ihren Wohnsitz hatten. Demgegenüber wohnten über ein Viertel unserer Patienten (26,4 %) weiter als 100 km vom Klinikstandort entfernt. Betrachtet man die Entfernung der Klinik zum Wohnort der Patienten und unterscheidet dabei zwischen denjenigen Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum zum ersten Mal in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck befanden sowie denjenigen, die bereits früher in unserer Klinik stationär behandelt wurden (so genannte Wiederholerpatienten), so fällt auf, dass sich in den Gruppen von 0 bis 49 km und 50 bis 99 km der Anteil der beiden Patientengruppen umgekehrt zueinander verhält. Bis zu einer Entfernung von 50 km überwiegen die Wiederholerpatienten und zwischen 50 und 99 km Entfernung überwiegen prozentual gesehen die Patienten, die zum ersten Mal in unserer Klinik waren. Weiterhin kann man feststellen, dass bei größeren Entfernungen (300 km und mehr bis zur Klinik) nahezu kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen besteht. Der Anteil der Patienten, die noch niemals zuvor in unserer Klinik behandelt wurden und weiter als 300 km von der Klinik entfernt wohnten, beträgt 5,4 % im Vergleich zu den Wiederholerpatienten mit 5,5 %.

Zur Ermittlung der Schwere der Psoriasis gibt es eine Vielzahl von Scores und Parameter, die in der Einleitung ausführlich Erwähnung fanden. Der PASI (Psoriasis Area and Severity

Index) ist der gebräuchlichste Parameter für die Schwere der Erkrankung und wurde bei allen Psoriasis-Patienten in unserer Klinik ermittelt. Dieser international etablierte Score wird in der vorliegenden Arbeit als Indikator für den Therapieerfolg verwendet.

## 5.2 Externe Therapie

Auf die Bedeutung von Keratolytika in der Psoriasisstherapie und den Einsatz von Salicylsäure wurde bereits ausführlich hingewiesen. Wegen der unterschiedlich ausgeprägten Hyperkeratosen wurden bei 629 (87,1 %) aller Patienten initiale keratolytische Maßnahmen angewandt. Hierzu wurde die von unserer Apotheke hergestellte „Keratolytische Salbe“ mit einem Salicylsäureanteil von 3 %, 5 % oder 10 % in Unguentum emulsificans aquosum bzw. die „Keratolytische Steroidsalbe“ verwendet, die neben 3 % Salicylsäure in Unguentum emulsificans aquosum 0,05 % Clobetasol-17-propionat enthält. Die Anwendung dieser Keratolytika erfolgte meist okklusiv zur Nacht, gegebenenfalls auch am Tag. Dies zeigt den hohen Stellenwert und die besondere Bedeutung der topischen Anwendung von Keratolytika. Die bei uns verwendeten Keratolytika entsprechen den in der Literatur beschriebenen Maßnahmen mit Salicylsäurekonzentrationen von 2 bis 5 % (57). Die positive Wirkung okklusiver Maßnahmen ist mehrfach beschrieben worden (11, 15, 21, 36, 43, 59, 63, 89, 163). Ebenso ist der positive Effekt von Clobetasol-17-Propionat in Kombination mit okklusiven Maßnahmen auf Psoriasisplaques bekannt (21, 123).

Nach erfolgter Abschuppung wurden bei 636 Patienten (88,1 %) Vitamin D<sub>3</sub>-Analoge verordnet, was den hohen Stellenwert dieses Arzneimittels in der Behandlung der Schuppenflechte unterstreicht. Insgesamt 95,4 % der mit Vitamin D<sub>3</sub>-Präparaten behandelten Patienten erhielten das Calcipotriol-haltige Externum Daivonex<sup>®</sup> und 4,6 % das Tacalcitol-haltige Curatoderm<sup>®</sup>. Die Anwendung erfolgte einmal bis zweimal täglich. Die Wirksamkeit dieser Externa als Mono- oder Kombinationstherapie wurde in der Einleitung ausführlich dargelegt. Die Kombination von Vitamin D<sub>3</sub>-Präparaten und UV-Licht wurde bei nahezu allen untersuchten Patienten durchgeführt. Von allen Patienten, bei denen Vitamin D<sub>3</sub>-Präparate topisch angewandt wurden, erhielten nur 5 Patienten (2 Frauen und 3 Männer) keine UV-Therapie. Die beiden Frauen und einer der drei Männer erhielten nur dermatologische Externa. Zwei der drei Männer erhielten neben Calcipotriol zusätzlich Ciclosporin bzw. Methotrexat. Der synergistische Effekt dieser beiden Therapeutika wurde bereits erwähnt (57, 65, 93, 103, 136). Durch die Kombination aus Vitamin D<sub>3</sub>-Präparaten und UV-Licht kommt es zur Steigerung des Effekts einer Lichttherapie, das heißt es kommt zur Reduktion der

durchschnittlichen zur Befundabheilung notwendigen UV-Dosen sowie zu einem schnelleren Abklingen der psoriatischen Effloreszenzen (29, 57, 91, 92, 104, 122, 147).

### 5.3 Interne Therapie

Bei 126 der insgesamt 722 untersuchten Patienten (17,45 %) mit einer Psoriasis vulgaris wurden neben der Anwendung externer Therapiemaßnahmen und / oder einer Lichttherapie interne Antipsoriatika verordnet.

Eine isolierte Aussage zum Outcome der internen Therapie kann nicht gemacht werden, da neben der Einnahme der oben genannten internen Medikamente entweder eine weitere Form der UV-Therapie und / oder externe Antipsoriatika eingesetzt wurden. Vereinzelt wurden auch verschiedene Interna miteinander kombiniert. Auf Grund der unterschiedlichen Kombinationsarten und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl in den verschiedenen Gruppen lassen sich keine statistisch relevanten Aussagen treffen. Lediglich für die orale PUVA wurde die Änderung des PASI erhoben.

### 5.4 Phototherapie

Bei der Behandlung der Schuppenflechte besitzen die Phototherapie und Photochemotherapie in Kombination mit anderen Therapieverfahren einen hohen Stellenwert. Die Phototherapie gehört in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck zu einer wichtigen und sehr häufig angewandten Behandlungsform bei Psoriasis. Dies wird an der Anzahl der Patienten, die eine Lichttherapie erhielten, deutlich. Nahezu alle der insgesamt untersuchten 722 Patienten (97,78 %) wurden einer für die Psoriasis vulgaris wirksamen UV-Therapie zugeführt.

Die häufigste Form der Lichttherapie war die UVB311nm-Phototherapie, sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit anderen Lichttherapieformen. Die häufigste Kombinationsform bei der UV-Therapie war bei beiden Geschlechtern die UVB311nm-Lichttherapie mit der Bade-PUVA (97 Frauen und 144 Männer). Der positive Effekt einer solchen kombinierten Lichttherapie ist in der Literatur beschrieben worden (19, 137, 157). An zweiter Stelle stand die Kombination aus UVB311nm-Lichttherapie mit der Creme-PUVA, die jeweils bei 27 Frauen und Männern angewandt wurde. Somit erhielten 592 Patienten eine UVB311nm-Monotherapie, UVB311nm- und Bade-PUVA-Kombinationstherapie bzw. UVB311nm- und Creme-PUVA-Kombinationstherapie. Dies entspricht einem Anteil von 83,85 % gemessen an den insgesamt 706 Patienten, die in unserer Klinik mit UV-Licht behandelt wurden.

Zur Effektivität einer Schmalspektrum UVB-Therapie im Vergleich zu einer PUVA-Therapie stellten Tanew und Mitarbeiter fest, dass die PUVA-Therapie zu einer im Durchschnitt höheren Reduktion des PASI führte, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Eingangs-PASI (178). In dieser Untersuchung an 25 Patienten besserte sich der PASI bei der UVB-Therapie um 84 % und in der PUVA-Gruppe um 89 % bei einem Eingangs-PASI von durchschnittlich 16,0. Dies konnten wir für unsere Patienten nicht bestätigen. Bei den 297 Patienten, die eine UVB311nm-Monotherapie erhielten, betrug die durchschnittliche Verbesserung des PASI nach der Therapie 92,61 % im Vergleich zu der Bade-PUVA-Gruppe (n = 14 Patienten) mit einer Verbesserung des PASI von durchschnittlich nur 91,72 %. Die durchschnittlichen Aufenthaltsdauern waren in diesen beiden Monotherapiegruppen mit 21,1 Tagen gleich. In der Kombinationsgruppe von UVB311nm- und Bade-PUVA-Therapie (n = 241 Patienten) betrug die durchschnittliche Verbesserung des PASI 92,82 %. Im Vergleich zur UVB311nm-Monotherapie und zur Kombinationsgruppe war die Bade-PUVA-Monotherapie im Ergebnis unterlegen. Man muss aber sagen, dass die Patientenzahl in der Bade-PUVA-Gruppe mit 14 deutlich niedriger war als in der UVB-Gruppe mit 297 Patienten und in der UVB311nm- und Bade-PUVA-Kombinationsgruppe mit 241 Patienten. Möglicherweise würde sich das Ergebnis bei annähernd gleich großen Kollektiven anders darstellen. Die höchste PASI-Reduktion fand sich in der Kombinationsgruppe von UVB311nm- und Bade-PUVA-Therapie. Diese Ergebnisse stimmen mit der Untersuchung von Calzavara-Pinton überein. Bei den untersuchten zwölf Psoriasispatienten kam es in der Kombinationsgruppe zu einer Verbesserung des PASI von 97 % im Gegensatz zu 68 % bei Anwendung einer Bade-PUVA-Monotherapie (19, 157).

Die geringste Verbesserung des PASI nach einer UV-Therapie mit nur 72,91 % fand sich in der Creme-PUVA-Gruppe. Verglichen mit der UVB311nm- und Bade-PUVA-Kombinationsgruppe, resultierte in der Creme-PUVA-Gruppe eine um fast 20 % niedrigere PASI-Verbesserung. Die durchschnittlichen Aufenthaltsdauern waren für diese beiden Gruppen mit 23,9 Tagen identisch. Allerdings gehören dieser Gruppe nur 15 Patienten an, so dass Aussagen zum Outcome der Therapie höhere Patientenzahlen erfordern. Die Creme-PUVA-Gruppe war auch diejenige, in der verglichen mit allen andere Lichttherapieformen der durchschnittliche Entlassungs-PASI mit 3,34 am höchsten war. Auf Grund der höheren lokalen Nebenwirkungsrate der Creme-PUVA-Therapie im Vergleich zur Ganzkörper-Bade-PUVA (99, 100), halten wir die Creme-PUVA für eine weniger geeignete Lichttherapieform bei Psoriasis vulgaris. Bei diesen Patienten sollte einer Bade-PUVA oder UVB311nm-Therapie der Vorzug gegeben werden. Eine orale PUVA eignet sich bei Patienten, die eine

Crema-PUVA-Therapie erhielten sicherlich nicht, da in der Regel die Crema-PUVA denjenigen Patienten angeboten wurde, die einen isolierten Hautbefall aufwiesen.

Im Vergleich zwischen der Bade-PUVA und oralen PUVA wurde die signifikante Reduktion des PASI in beiden Therapiegruppen beschrieben (26) und es konnte gezeigt werden, dass die Bade-PUVA genauso oder noch effektiver war als die orale PUVA (27). Hingegen findet sich in der Arbeit von Schiffner und Mitarbeitern eine durchschnittliche PASI-Verbesserung von 73 % für die Bade-PUVA und von 81 % für die orale PUVA (26, 157). Auch in unserem Patientenkollektiv war die Reduktion des PASI in der Bade-PUVA-Gruppe mit 91,72 % weniger stark ausgeprägt als in der Gruppe der oralen PUVA mit 94,42 %.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen ganz deutlich, dass die durchschnittliche Reduktion des PASI für die 706 Patienten, die eine UV-Therapie erhielten, deutlich höher lag, als bei den 16 Patienten, die keiner Phototherapie zugeführt wurden. Dies zeigt die Überlegenheit und den hohen Stellenwert der UV-Therapie in der Behandlung der Psoriasis vulgaris. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass ein direkter statistischer Vergleich wegen des erheblichen Unterschiedes in der Patientenzahl nicht möglich ist. Weiterhin lag die durchschnittliche Verweildauer der Patienten, die keine Lichttherapie erhielten, etwa um ein Viertel unter der Aufenthaltsdauer der Lichttherapiepatienten. Möglicherweise würden die Patienten ohne UV-Therapie von einer längeren Aufenthaltsdauer im Sinne einer höheren PASI-Reduktion profitieren. Der Grund für die Nichtanwendung einer Phototherapie bei allen Patienten lag an der Lokalisation und Schwere der Hauterkrankung. Die Patienten ohne Lichttherapie hatten im Vergleich zu der Lichttherapie-Gruppe einen um 78,9 % niedrigeren PASI bei Aufnahme. Der PASI bei Entlassung war für diese Patienten hingegen um 27,7 % besser als in der Lichttherapiegruppe. Für diese Patienten war eine Phototherapie nicht indiziert, was auch in der kürzeren Verweildauer zum Ausdruck kommt.

Ein wichtiger Nachteil der UV-Therapie ist das erhöhte Risiko einen malignen Tumor zu entwickeln. Tierexperimentelle Daten wiesen auf die schnellere Induzierbarkeit von Hautkarzinomen durch Schmalspektrum-UVB hin (29). Auch die PUVA-Therapie hat eine krebsfördernde Wirkung (38). In mehreren Untersuchungen wurde ein teilweise dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome (38, 81, 112, 161, 169, 170), aber auch für maligne Melanome (81) gefunden. Ebenso gibt es aber auch Untersuchungen, die kein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung von Malignomen ergaben (74, 77).

Eine Aussage über das Risiko der Entstehung UV-induzierter Malignome bei unseren Patienten kann auf Grund des hierfür notwendigen langjährigen Nachbeobachtungszeitraums und der dadurch fehlenden Datenlage nicht erfolgen.

### 5.5 Psychologische Therapie und Patientenschulungen

Patientenschulungen sind ein wichtiger Teil in der Behandlung und Prävention bei Patienten mit einer Psoriasis (95, 182). In diese Schulungen sollten die Besprechung der Erkrankung und deren Manifestationsformen an sich, die Ursachen und therapeutische Möglichkeiten einfließen (95). Eine interdisziplinäre Durchführung der Schulungen, an denen sich neben Dermatologen auch Psychologen, Psychotherapeuten oder Ärzte für Psychotherapeutische Medizin sowie Diätassistenten oder Ökotrophologen beteiligen, ließ Patienten mit chronischen Hauterkrankungen sie als nützlich einschätzen (158).

Fortune und Mitarbeiter konnten für Patienten, die neben einer Psoriasisstandardtherapie am Psoriasis Symptom Management Programm (PSMP) teilgenommen haben, eine signifikant deutlichere Reduktion von PASI, Angst, Depression, Stress und Einschränkung der Lebensqualität aufzeigen. In der PSMP-Gruppe kam es zu einer signifikanten PASI-Reduktion von 10,5 auf 6,5 im Vergleich zur Standardtherapie-Gruppe mit einer nicht signifikanten PASI-Reduktion von 9,2 auf 8,4. In der PSMP-Gruppe kam es während der sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit bei 64 % der Patienten zu einem Abklingen der Psoriasis-effloreszenzen von mehr als 75 % verglichen mit nur 23 % bei Patienten in der Standardtherapie-Gruppe. Somit zeigte ein interdisziplinärer Therapieansatz bei Psoriatikern gegenüber einer konservativen Monotherapie bessere Behandlungserfolge (39).

In der vorliegenden Arbeit fällt beim Vergleich des Basistrainings Psoriasis im Hinblick auf die Teilnahme an einer oder an beiden Stunden auf, dass dreimal mehr Patienten das vollständige Trainingsprogramm besuchten (Verhältnis von 3 : 1 zu Gunsten aller beiden Vortragsstunden). Da diese beiden Stunden des Psoriasis-Trainings an zwei aufeinander folgenden Wochen stattfinden, könnte man postulieren, eine kürzere Aufenthaltsdauer der Patienten könne hierfür verantwortlich sein. Allerdings ist dies nicht der Fall, denn die durchschnittliche Aufenthaltsdauer beträgt für die 20 Patienten, die an nur einer Stunde des Basistrainings Psoriasis teilgenommen haben 21,0 Tage und für die 60 Patienten, die an beiden Stunden des Basistrainings Psoriasis teilgenommen haben 20,45 Tage. Dies zeigt, dass jeder Patient, der sich durchschnittlich lange in unserer Klinik aufgehalten hat, die Möglichkeit hatte, das Schulungsprogramm vollständig zu besuchen.

Das Verhältnis zwischen der Teilnahme am Basistraining Psoriasis für eine Stunde alleine und in Kombination mit anderen psychologischen Therapieangeboten beträgt 1 : 4,55 und für das Basistraining Psoriasis für zwei Stunden alleine bzw. in Kombination mit anderen Trainingsangeboten 1 : 3,32. Deutlich mehr Patienten, die nur an einer Stunde des Basistraining Psoriasis teilgenommen haben, besuchten zusätzlich andere psychologische Therapieangebote im Vergleich zu Patienten, die an beiden Stunden teilgenommen haben. Möglicherweise ist die Teilnahme an nur einer Stunde des Basistrainings subjektiv nicht ausreichend gewesen und diese Patienten benötigten weitere Informationen und Schulungen, verglichen mit denjenigen Patienten, die an beiden Stunden des Psoriasisstrainings teilgenommen haben. Es könnte aber auch sein, dass die Patienten, die nur an jeweils einer Stunde des Basistrainings Psoriasis teilgenommen haben, einer größeren psychischen Belastungssituation gegenüberstanden und nach nicht-dermatologischen Strategien zur Bewältigung suchten. Dies kann allerdings mit den vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Für die 468 Patienten, die an Patientenschulungen bzw. psychologischen Trainings teilnahmen, verbesserte sich der durchschnittliche PASI im Vergleich zur stationären Aufnahme bei Entlassung um 92,60 % und für die 254 Patienten, die an keinen Patientenschulungen bzw. psychologischen Trainings teilnahmen, betrug die mittlere Veränderung 91,51 %. Die statistische Signifikanz dieses Unterschiedes wurde gezeigt.

Lange und Mitarbeiter (104) untersuchten den Effekt kombinierter therapeutischer Maßnahmen bei 86 Patienten (61 % Männer und 39 % Frauen) mit Psoriasis vulgaris, die zwischen September 1997 und März 1998 für durchschnittlich 25 Tage zur stationären Therapie in die PsoriSol-Klinik in Hersbruck eingewiesen wurden. Neben der dermatologischen Therapie, einschließlich verschiedener Phototherapieformen, kamen verhaltenstherapeutische Interventionen (von dermatologischen Schulungen bis zu psychologischen Einzelbetreuungen) zum Einsatz. Der durchschnittliche PASI bei Aufnahme betrug 23,6 und bei Entlassung 2,7, was einer Verbesserung von 88,56 % entsprach. Die Autoren stellten zusammenfassend fest, dass die kombinierte dermatologische und verhaltensmedizinische stationäre Therapie zu signifikanten Verbesserungen des Hautstatus sowie psychosozialer Parameter führte. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen konnte mittels der vorliegenden Arbeit für das Jahr 1999 eine Zunahme der PASI-Reduktion für Patienten, die in der PsoriSol-Klinik an einer kombinierten Therapie teilnahmen, gezeigt werden.

Ein differenzierteres Bild des Outcome erhält man beim Vergleich zwischen Patienten, die an Trainings teilgenommen oder nicht teilgenommen haben und dem Wiederholerstatus, das heißt ob die jeweilige Patientengruppe im Erhebungszeitpunkt zum ersten Mal in unserer

Klinik war oder bereits frühere Aufenthalte in der PsoriSol-Klinik für Dermatologie und Allergologie stattgefunden haben.

Bei Patienten, die an zusätzlichen Therapieangeboten teilgenommen haben, betrug die mittlere PASI-Reduktion unabhängig vom Wiederholerstatus 94,41 % verglichen mit 89,43 % für Patienten, die keine zusätzlichen Therapieangebote wahrgenommen haben.

Bei den so genannten Wiederholern, also Patienten, die bereits vor dem Jahr 1999 mindestens einmal in unserer Klinik stationär behandelt wurden, gab es im Vergleich zum Trainingsstatus, also der Tatsache, ob Patienten psychologische Therapieangebote und Patientenschulungen besucht haben oder nicht, einen Unterschied hinsichtlich der Veränderung des PASI nach Ablauf des stationären Aufenthaltes. In der Gruppe „Wiederholer und Training“ betrug die Verbesserung des PASI 95,12 % und in der Gruppe „Wiederholer und Kein Training“ 91,97 %.

Patienten, die zum ersten Mal in unserer Klinik waren und die zusätzlichen Therapieangebote nutzten, wiesen eine PASI-Reduktion von 93,65 % auf im Vergleich zu Erst-Patienten, die nicht an zusätzlichen Patientenschulungen und / oder psychologischen Therapieangeboten teilgenommen haben (86,48 %).

Betrachtet man alle Patienten in Abhängigkeit vom Wiederholerstatus, so findet man in der Wiederholergruppe mit 92,80 % eine höhere PASI-Reduktion als bei Patienten, die noch niemals zuvor in unserer Klinik waren (PASI-Reduktion von 91,67 %).

Aus den dargelegten Zahlen lässt sich schließen, dass einerseits die Teilnahme an Patientenschulungen und psychologischen Therapieangeboten zu einer höheren Reduktion des PASI führt und andererseits der PASI bei Entlassung bei Wiederholerpatienten deutlicher abnahm als bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum zum ersten Mal in unserer Klinik waren. Die geringste PASI-Reduktion findet sich bei Erst-Patienten ohne Trainingsteilnahme. Wir halten neben den herkömmlichen Therapieverfahren ein interdisziplinäres Therapieregime, das heißt zusätzliche psychologische / psychotherapeutische Therapieangebote kombiniert mit gezielten Patientenschulungen, für notwendig und effektiv in der Behandlung der Psoriasis vulgaris, was in einem besseren Outcome der Psoriasisbehandlung resultiert.



## 6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche und häufig rezidivierende, genetisch determinierte Hauterkrankung mit einer Prävalenz von etwa 2 %. Sie wird nach dem Manifestationsalter und dem jeweiligen genetischen Hintergrund in die Typ-I- und Typ-II-Psoriasis unterteilt. Die Psoriasis gilt heute als immunologische Erkrankung, bei der es zu einem Überwiegen der TH-1-Antwort mit der Produktion proinflammatorischer Zytokine kommt. Zur Schweregradbestimmung der Psoriasis wird am häufigsten der PASI (Psoriasis Area and Severity Index) verwendet. Für die Behandlung der Psoriasis stehen unterschiedliche externe, interne und UV-Therapieverfahren zur Verfügung. Eine weitere Säule in der Psoriasis-Therapie stellen die psychologische / psychotherapeutische Betreuung und Patientenschulungen dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, am Patientengut der PsoriSol Fachklinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck (bei Nürnberg), die Frage zu beantworten, was eine interdisziplinär ausgerichtete Fachklinik für die Psoriasis-Behandlung an Ergebnisqualität leistet.

Hierzu wurden alle Patienten, die im Jahre 1999 wegen einer Psoriasis vulgaris stationär aufgenommen und behandelt wurden, in die retrospektive Analyse einbezogen. Es wurde untersucht, wie sich das Patientengut zusammensetzt, welche Therapieformen in der PsoriSol-Klinik zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt werden und in welchem Umfang ein interdisziplinärer Therapieansatz von den Patienten angenommen wird.

Bei den untersuchten 722 Patienten (m 415, w 307) betrug die durchschnittliche Altersverteilung 45,35 Jahre, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer 22,8 Tage. Die Familienanamnese war für Psoriasis bei 326 Patienten (45,2 %) positiv und bei 336 Patienten (46,5 %) negativ. 417 Patienten (57,8 %) wurden von einem Dermatologen eingewiesen. Der durchschnittliche PASI bei Aufnahme betrug im Mittel 23,25 und bei Entlassung 1,82, was unter Einbeziehung aller in der Arbeit dargestellten Behandlungsmethoden einer Verbesserung von 92,17 % entspricht. 706 Patienten (97,78 %) unterzogen sich einer für die Psoriasis vulgaris wirksamen UV-Therapie. Die häufigste Form der Lichttherapie war bei 610 Patienten (84,49 %) die UVB311nm-Phototherapie (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Lichttherapieformen), gefolgt von der Bade-PUVA bei 275 Patienten (38,09 %). Die durchschnittliche Reduktion des PASI bei Patienten, die einer Phototherapie zugeführt wurden, betrug 92,20 %, aber nur 73,35 % bei Patienten, die keine Lichttherapie erhielten.

Frauen und Männer sprechen auf die verschiedenen Lichttherapien unterschiedlich an, wobei die mittleren PASI-Reduktionen statistisch signifikant waren.

Hinsichtlich der Externa wurden bei 636 Patienten (88,1 %) Vitamin D<sub>3</sub>-Analoge nach initial keratolytischen Maßnahmen angewandt. 74 Patienten erhielten eine orale PUVA-Therapie, 33 Patienten erhielten Methotrexat, 11 Acitretin, 6 Ciclosporin und 2 Fumarsäure.

468 Patienten (64,8 %) nahmen an Patientenschulungen teil. Die Verbesserung des PASI bei Entlassung (im Vergleich zur Aufnahme) betrug bei Patienten, die an Patientenschulungen teilnahmen, im Mittel 92,60 %, aber nur 91,51 % bei Patienten, die an Patientenschulungen nicht teilnahmen. Bei Wiederholerpatienten zeigte sich ein besserer Outcome.

Die Untersuchung zeigt, dass eine adäquate umfassende Therapie mit entsprechenden Patientenschulungen im Rahmen eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes die besten Erfolgchancen für einen positiven medizinischen Outcome bei Psoriasispatienten hat.

Inwieweit die Entwicklung neuer Antipsoriatika wie z.B. der Biologics, Lichttherapieverfahren wie z.B. Laser und der noch vorwiegend experimentelle Einsatz von Antikörpern die Therapie der Psoriasis verändern wird, muss in Zukunft beobachtet werden.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Springer-Enzyklopädie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002
- 2) 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: 977-981
- 3) Asadullah K, Döcke WD, Ebeling M, Friedrich M, Belbe G, Audring H, Volk HD, Sterry W. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol* 1999; 135: 187-192
- 4) Asadullah K, Döcke WD, Sabat RV, Volk HD, Sterry W. The treatment of psoriasis with IL-10: rationale and review of the first clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 95-102
- 5) Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, Volk HD, Döcke WD. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest* 1998; 101: 783-794
- 6) Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Interleukin- und Interferontherapie in der Dermatologie. *H + G* 2002; 77: 656-662
- 7) Aschoff R, Wozel G, Meurer M. Aktuelle Aspekte der topischen Psoriasisbehandlung. *Hautarzt* 2003; 54: 237-241
- 8) Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999; 50: 715-722
- 9) Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-759
- 10) Barker JNWN. Genetik der Psoriasis. *H + G* 2001; 76, 351-355
- 11) Baxter DL, Stoughton RB. Mitotic index of psoriatic lesions treated with anthralin, glucocorticosteroid and occlusion only. *J Invest Dermatol* 1970; 54: 410-412
- 12) Bergner T, Ruzicka T, Przybilla B. Acitretin-UV-Kombinationsschema zur Behandlung schwerer Psoriasis vulgaris. *H + G* 1991; 66, Suppl. 4: 44-48
- 13) Böhmer J, Zabel M. Bewährte traditionelle Therapiemethoden der Psoriasis. *HAUT* 2001; 5: 172-175
- 14) Boehncke W-H, Friedrich M, Mrowietz U, Reich, K, Rosenbach T, Sticherling M, Thaçi D. Stellenwert von Biologics in der Psoriasis-Therapie: Ein Konsensus-Papier der Arbeitsgruppe Psoriasis, Arbeitsgemeinschaft dermatologische Forschung. *JDDG* 2003; 1: 620-628
- 15) Boehncke W-H, Kaufmann R. Moderne Antipsoriatika - Wirkmechanismen und klinische Anwendung. 2. Auflage, UNI-MED Bremen, 2002
- 16) Boehncke W-H, Zollner TM. Die Rolle bakterieller Superantigene in der Pathophysiologie der Haut. *Hautarzt* 1999; 50: 91-97

- 17) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4. Auflage - Sonderausgabe, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002
- 18) Brown DW, Baker BS, Ovigne JM, Hardman C, Powles AV, Fry L. Skin CD4+ T cells produce interferon-gamma in vitro in response to streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 576-580
- 19) Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: a combination. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 687-690
- 20) Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 973-978
- 21) Castelijns FA, Gerritssen MJ, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Efficacy of calcipotriol ointment applied under hydrocolloid occlusion in psoriasis. *Dermatology* 2000; 200: 25-30
- 22) Cather JC, Cather JC, Menter A. Modulating T cell responses for the treatment of psoriasis: a focus on efalizumab. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2003; 3: 361-370
- 23) Christophers E. Psoriasis - Epidemiologie und klinisches Spektrum. *H+ G* 2001; 76, 343-348
- 24) Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis - ein vielgestaltiges Krankheitsbild. *Dt Ärztebl* 1999; 96: A-2220-2226
- 25) Christophers E, Mrowietz U, Sterry W (Hrsg.). *Psoriasis auf einen Blick*. 2. Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 2003
- 26) Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 392-395
- 27) Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 111-114
- 28) de Arruda LHF, de Moraes APF. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58: 33-36
- 29) Degitz K, Messer G, Plewig G, Röcken M. Schmalspektrum-UVB 311 nm versus Breitspektrum-UVB. *Neue Entwicklungen in der Phototherapie*. *Hautarzt* 1998; 49: 795-806
- 30) Duan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2001; 26: 119-124
- 31) El-Ghorr AA, Norval M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL019 UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol B* 1997; 38: 99-106
- 32) Faust HB, Gonin R, Chuang TY, Lewis CW, Melfi CA, Farmer ER. Reliability testing of the dermatology index of disease severity (DIDS). An index for staging the severity of cutaneous inflammatory disease. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1443-1448
- 33) Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Exum ML, Clark AR, Nurre L. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 83-86
- 34) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-216
- 35) Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 751-756

- 36) Fisher LB, Maibach HI. Physical occlusion controlling epidermal mitosis. *J Invest Dermatol* 1972; 59: 106-108
- 37) Fleischer AB Jr, Rapp SR, Reboussin DM, Vanarthos JC, Feldman SR. Patient measurement of psoriasis disease severity with a structured instrument. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 967-969
- 38) Forman AB, Roenigk HH Jr, Caro WA, Magid ML. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol* 1989; 125: 515-519
- 39) Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CEM. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 458-465
- 40) Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 196-201
- 41) Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. Patients' strategies for coping with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 177-184
- 42) Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-244
- 43) Friedmann SJ. Management of psoriasis vulgaris with a hydrocolloid occlusive dressing. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1046-1052
- 44) Friedrich M, Sterry W, Asadullah K. Neue Entwicklungen in der systemischen Psoriasisstherapie. *JDDG* 2003; 1: 12-21
- 45) Fritsch P. *Dermatologie Venerologie*. 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004
- 46) García-Bustínduy M, Escoda M, Guimerá FJ, Sáez M, Dorta S, Fagundo E, Sánchez-González R, Noda-Cabrera A, García-Montelongo R. Safety of long-term treatment with cyclosporin A in resistant chronic plaque psoriasis: a retrospective case series. *JEADV* 2004; 18: 169-172
- 47) Gaston L, Crombez JC, Lassonde M, Bernier-Buzzanga J, Hodgins S. Psychological stress and psoriasis: experimental and prospective correlational studies. *Acta Derm Venereol Suppl* 1991; 156: 37-43
- 48) Gaston L, Lassonde M, Bernier-Buzzanga J, Hodgins S, Crombez JC. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 82-86
- 49) Geilen CC. Systemische Immunsuppressiva in der Therapie der Psoriasis. *Akt Dermatol* 2003; 29: 341-346
- 50) Gerritsen R, van de Kerkhof P. Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Tacalcitol bei chronischer Plaque Psoriasis. *Hautsache Haut* 2000; 4: 16
- 51) Gerritsen MJP, van de Kerkhof PCM, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 µg g<sup>-1</sup> ointment. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58: 17-19
- 52) Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der Zee R, Biedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlondorff D, Plewig G, Sander CA, Röcken M. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9: 40-46
- 53) Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1993; 32: 587-591
- 54) Godar DE, Lucas AD. Spectral dependence of UV-induced immediate and delayed apoptosis : the role of membrane and DNA damage. *Photochem Photobiol* 1995; 62: 108-113

- 55) Goerz G, Merk H, Hölzle E. Teerbehandlung der Psoriasis. *Hautarzt* 1985; 36: 50-53
- 56) Gollnick H. Acitretin und Etreinat bei Psoriasis – Vergleiche von Wirkungen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Remissionsdauer. *H + G* 1991; 66, Suppl. 4: 39-43
- 57) Gollnick H, Bonnekoh B. *Psoriasis - Pathogenese, Klinik und Therapie*. 1. Auflage, UNI-MED Bremen, 2001
- 58) 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
- 59) Gottlieb AB, Staiano-Coico L, Cohen SR, Varghese M, Carter DM. Occlusive hydrocolloid dressings decrease keratinocyte population growth fraction and clinical scale and skin thickness in active psoriatic plaques. *J Dermatol Sci* 1990; 1: 93-96
- 60) Grema H, Greve B, Pfisterer S, Raulin C. Aktueller Stand der Psoriasistherapie. *derm* 2002; 8: 326-337
- 61) Grether-Beck S, Olaizola-Horn S, Schmitt H, Grewe M, Jahnke A, Johnson JP, Briviba K, Sies H, Krutmann J. Activation of transcription factor AP-2 mediates UVA radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14586-14591
- 62) Grewe M, Stege H, Vink A, Klammer M, Ruzicka T, Roza L, Krutmann J. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in ultraviolet B-irradiated human antigen-presenting cells is restored after repair of cyclobutane pyrimidine dimers. *Exp Dermatol* 2000; 9: 423-430
- 63) Griffiths CE, Tranfaglia MG, Kang S. Prolonged occlusion in the treatment of psoriasis: a clinical and immunohistologic study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 618-622
- 64) Griffiths CEM, Richards HL. Psychologische Einflüsse auf die Psoriasis. *H + G* 2001; 76, 372-376
- 65) Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, Amblard P, Belaich S, de Belilovsky C, de la Brassinne M, und Mitarbeiter. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 68-74
- 66) Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, Ruanarsdottir EH, Gulcher JR, Stefansson K, Valdimarsson H. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 362-365
- 67) Gupta MA, Gupta AK. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 240-243
- 68) Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990; 5: 21-30
- 69) Gupta MA, Gupta AK, Habermann HF. Psoriasis and psychiatry: an update. *Gen Hosp Psychiatry* 1987; 9: 157-166
- 70) Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Early onset (< 40 years age) psoriasis is comorbid with greater psychopathology than late onset psoriasis: a study of 137 patients. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 464-466
- 71) Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 730-732
- 72) Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 694-696

- 73) Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587-590
- 74) Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497-501
- 75) Heibreder G, Christophers E. Therapy of psoriasis with retinoid plus PUVA: clinical and histologic data. *Arch Dermatol Res* 1979; 264: 331-337
- 76) Henseler T. Genetik der Psoriasis. In: Garbe C, Rassner G: *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; 145-148
- 77) Henseler T, Cristophers E, Hönigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108-116
- 78) Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Cristophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; 1(8225): 853-857
- 79) Hoegl L, Fichter M, Plewig G. Stationäre Verhaltensmedizin bei chronischen Hautkrankheiten. *Hautarzt* 1998; 49: 270-275
- 80) Hölzle E. *Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2003
- 81) Hönigsmann H. Phototherapie der Psoriasis. *H+ G* 2001; 76, 381-387
- 82) Kent G, al-Abadie M. The Psoriasis Disability Index - further analyses. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 414-416
- 83) Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH. *Histopathologie der Haut*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2003
- 84) Kerscher M, Gruss C, von Kobyletzki G, Volkenandt M, Neumann NJ, Altmeyer P, Lehmann P. Time course of 8-MOP-induced skin photosensitization in PUVA bath photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1997; 136: 473-474
- 85) Kerscher M, Lehmann P, Plewig G. PUVA-Bad-Therapie. Indikationen und praktische Durchführung. *Hautarzt* 1994; 45: 526-528
- 86) Kerscher M, Plewig G, Lehmann P. PUVA-Bad Therapie mit 8-Methoxypsoralen zur Behandlung von palmpflantaren Dermatosen. *H + G* 1994; 69: 110-112
- 87) Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJG, Griffiths CEM. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000; 142: 728-732
- 88) Kirby B, Griffiths CEM. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58: 37-43
- 89) Knopf B, Wollina U, Zollmann C, Schulze H, Zapf W. Therapeutische Beeinflussung chronisch stationärer Psoriasisherde durch Chlorpromazinsalbe sowie Pflasterokklusionsverband. *Dermatol Monatsschr* 1988; 174: 151-155
- 90) Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. In situ localization of IFN-gamma-positive cells in psoriatic lesional epidermis. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 20-23

- 91) Kokelj F, Lavaroni G, Guadagnini A. UVB versus UVB plus calcipotriol (MC 903) therapy for psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 386-387
- 92) Kokelj F, Plozzer C. Reduction of UV-A radiation induced by calcipotriol in the treatment of vulgar psoriasis with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133: 668-669
- 93) Kokelj F, Torsello P, Plozzer C. Calcipotriol improves the efficacy of cyclosporine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998; 10: 143-146
- 94) Koo J, Kozma CM, Reinke. The Development of a Disease-Specific Questionnaire to Assess Quality of Life for Psoriasis Patients: An Analysis of the Reliability, Validity, and Responsiveness of the Psoriasis Quality of Life Questionnaire. *Dermatol Psychosom* 2002; 3: 171-179
- 95) Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W. Dermatologische Qualitätssicherung: Leitlinien und Empfehlungen. 3. Auflage, Zuckschwerdt Verlag, 2003
- 96) Kowalzyk L. Clinical experience with topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) in psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58: 21-25
- 97) Kragballe K. Vitamin D analogues in the treatment of psoriasis. *J Cell Biochem* 1992; 49: 46-52
- 98) Krasowska D, Chodorowska G, Koziol M, Czelej D. Plasma levels of sICAM-1 in patients affected by psoriasis: no relation to disease severity. *Med Sci Monit* 2000; 6: 353-355
- 99) Krueger JG. Treating Psoriasis with Biologic Agents. *Science & Medicine* 2002; 8: 2-13
- 100) Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 821-833
- 101) Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, Vallat VP, Gilleaudeau P, Heftler NS, Austin LM, Gottlieb AB. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med* 1995; 182: 2057-2068
- 102) Krutmann J. Wirkmechanismen der Photo- und Photochemotherapie. In: Krutmann J, Hönigsmann H: *Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997; 44-57
- 103) Lamba S, Lebwohl M. Combination therapy with vitamin D analogues. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58: 27-32
- 104) Lange S, Zschocke I, Langhardt S, Amon U, Augustin M. Effekte kombinierter therapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999; 50: 791-797
- 105) Langner A, Stąpór W, Ambroziak M. Efficacy and tolerance of topical calcitriol 3 µg g<sup>-1</sup> in psoriasis treatment: a review of our experience in Poland. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58, 11-16
- 106) Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Therapie mit Fumarsäureestern. Bericht zur Konsensus-Konferenz vom 19.4.1997. AWMF online-Leitlinien-Register Nr. 013/10 vom April 1997
- 107) Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Therapie mit Cyclosporin in der Dermatologie. AWMF online-Leitlinien-Register Nr. 013/013 vom Oktober 2000
- 108) Löffler H, Aramaki J, Friebe K, Happle R, Effendy I. Changes in skin physiology during bath PUVA therapy. *Br J Dermatol* 2002; 147: 105-109
- 109) Lowe NJ. Psoriasis. *Semin Dermatol* 1988; 7: 43-47
- 110) Lowe NJ. Optimizing therapy: tazarotene in combination with phototherapy. *Br J Dermatol* 1999; Apr 140 Suppl 54: 8-11



- 111) Mahrle G, Schulze H-J, Steigleder GK. Dithranol und kombinierte Behandlungsverfahren: Pro und Contra. *Hautarzt* 1985; 36: 34-39
- 112) Maier H, Schemper M, Ortel B, Binder M, Tanew A, Hönigsmann H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996; 193: 185-191
- 113) Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, Bunker CB. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1177-1182
- 114) Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW\*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 183-186
- 115) Mang R, Ruzicka T, Krutmann J, Stege H. TNF-alpha-Antagonisten in der Therapie der Psoriasis – Nutzen und Risiken. *H + G* 2002; 77: 548-550
- 116) Mason J. Renale Nebenwirkung von Cyclosporin (Sandimmun®). *H + G* 1991; 66, Suppl. 1: 41-45
- 117) Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-364
- 118) McKenna KE, Stern RS. The impact of psoriasis on the quality of life of patients from 16-center PUVA follow-up cohort. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 388-394
- 119) Meffert H, Piazena H. Photo(chemo)therapie der Psoriasis. *Akt Dermatol* 2001; 27: 255-261
- 120) Meffert H, Rowe E, Mieke M, Sönnichsen N. Differenzierung von antipsoriatischer und phototoxischer Effektivität bei topischer PUVA-Therapie. *Hautarzt* 1986; 37: 90-93
- 121) Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. 1977. *J Invest Dermatol* 1989; 92, 153S: 154S-156S
- 122) Molin L. Topical calcipotriol combined with phototherapy for psoriasis. The results of two randomized trials and a review of the literature. Calcipotriol-UVB Study Group. *Dermatology* 1999; 198: 375-381
- 123) Mommers JM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. Clobetasol under hydrocolloid occlusion in psoriasis results in a complete block of proliferation and in a rebound of lesions following discontinuation. *Dermatology* 1999; 199: 323-327
- 124) Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med J Osaka Univ* 1985; 35: 51-54
- 125) Mrowietz U. Leitlinien zur Therapie mit Fumarsäureestern. *Hautarzt* 2001; 52: 862-864
- 126) Mrowietz U. Fortschritte der systemischen Therapie der Psoriasis. *H + G* 2001; 76, 402-407
- 127) Mrowietz U. Therapie der Psoriasis mit Biologicals. *Hautarzt* 2003; 54: 224-229
- 128) Murdoch D, Clissold SP. Calcipotriol. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in psoriasis vulgaris. *Drugs* 1992; 43: 415-429
- 129) Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosso G, Rossi E, Marinaro P, Polenghi MM, Finzi A, und Mitarbeiter. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 212-217
- 130) Naldi L, Parazzini F, Peli L, Chatenoud L, Cainelli T and the Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study. *Br J Dermatol* 1996; 134: 101-106

- 131) Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1479-1484
- 132) Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF; Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 433-438
- 133) Ockenfels HM. Triggermechanismen der Psoriasis. *Hautarzt* 2003; 54: 215-223
- 134) Ockenfels HM, Keim-Maas C, Funk R, Nußbaum G, Goos M. Ethanol enhances the IFN-gamma, TGF-alpha and IL-6 secretion in psoriatic co-cultures. *Br J Dermatol* 1996; 135: 746-751
- 135) Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2001; 293: 334-342
- 136) Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002
- 137) Ortel B, Perl S, Kinaciyan T, Calzavara-Pinton PG, Hönigsmann H. Comparison of narrow-band (311 nm) UVB and broad-band UVA after oral or bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 736-740
- 138) Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, Tsankov N, Tonev SD, Janin A, Czernielewski J, Lahfa M, Dubertret L. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003; 148: 326-333
- 139) Ovigne JM, Baker BS, Brown DW, Powles AV, Fry L. Epidermal CD8+ T cells in chronic plaque psoriasis are Tc1 cells producing heterogeneous levels of interferon-gamma. *Exp Dermatol* 2001; 10: 168-174
- 140) Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, Krueger JG. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999; 189: 711-718
- 141) Pion IA, Koenig KL, Lim HW. Is dermatologic usage of coal tar carcinogenic? A review of the literature. *Dermatol Surg* 1995; 21: 227-231
- 142) Prinz JC. Psoriasis vulgaris - eine sterile, durch kreuzreaktive T-Zellen vermittelte antibakterielle Hautreaktion? Die Pathophysiologie der Psoriasis aus immunologischer Sicht. *H + G* 2001; 76, 356-362
- 143) Prinz JC. Neueste Aspekte in der Pathogenese der Psoriasis. *Hautarzt* 2003; 54: 209-214
- 144) Prinz JC. Neues zur Pathogenese der Psoriasis. *JDDG* 2004; 2: 448-456
- 145) Qualitätsbericht 2000/2001. PsoriSol Therapiezentrum GmbH. Akutkrankenhaus und Rehabilitationsklinik für Dermatologie und Allergologie. Lehrklinik für Ernährungsmedizin DAEM
- 146) Ramsay B, O'Reagan M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 195-201
- 147) Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson 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

- 148) Reuther T, Behrens S, Gruss C, v. Kobyletzki G, Altmeyer P, Neumann N, Lehmann P, Kerscher M. Kinetik der Photosensibilisierung für die Balneophototherapie mit 8-Methoxypsoralen. In: Garbe C, Rassner G: Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; 563-566
- 149) Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res* 2001; 50: 11-15
- 150) Rizova R, Corroller M. Topical calcitriol – studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol* 2001; 144, Suppl. 58: 3-10
- 151) Röcken M, Kerscher M, Volkenandt M, Plewig G. Balneophototherapie. *Hautarzt* 1995; 46: 437-450
- 152) Runne U, Kunze J. Die „Minutentherapie“ der Psoriasis mit Dithranol und ihre Modifikationen. Eine kritische Wertung anhand von 315 Patienten. *Hautarzt* 1985; 36: 40-46
- 153) Ruzicka T. Orale Antipsoriatika im Vergleich. Die Forschung der vergangenen Jahre hat große Fortschritte gebracht. *Der Deutsche Dermatologe* 2000; 48: 269-273
- 154) Ryffel B. Pharmakologie von Cyclosporin (Sandimmun). *H + G* 1991; 66, Suppl. 1: 11-14
- 155) Sator P-G, Schmidt JB, Hönigsmann H. Objective assessment of photoaging effects using high-frequency ultrasound in PUVA treated psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 291-298
- 156) Schäfer T, Staudt A, Ring J. Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DIELH). Interne Konsistenz, Reliabilität, konvergente und diskriminative Validität und Veränderungssensitivität. *Hautarzt* 2001; 52: 624-628
- 157) Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wöfl G, Landthaler M, Gläbl A, Walther T, Hofstädter F, Stolz W. Evaluation of a multicentre study of synchronous application narrowband ultraviolet B Phototherapy (TL-01) and bathing Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 740-747
- 158) Schmid-Ott G, Jodehl S. Rehabilitation und Schulung für Psoriasispatienten. *Akt Dermatol* 2003; 29: 524-528
- 159) Schmid-Ott G, Künsebeck HW, Jaeger B, Werfel T, Frahm K, Ruitman J, Kapp A, Lamprecht F. Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 443-447
- 160) Schmid-Ott G, Malewski P, Künsebeck HW, Ott R, Lamprecht F, Jäger B. Krankheitsbezogener Stress bei der Psoriasis vulgaris. Validierung des „Psoriasis-Alltagsstress-Inventars“ (PAI). *Hautarzt* 2000; 51: 496-501
- 161) Schmitz S, Garbe C, Tebbe B, Orfanos CE. Langwellige ultraviolette Strahlung (UVA) und Hautkrebs. *Hautarzt* 1994; 45: 517-525
- 162) Schwarz T. Immunmodulation durch Phototherapie. *Akt Dermatol* 2003; 29: 347-350
- 163) Shore RN. Treatment of psoriasis with prolonged application of tape. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 540-542
- 164) Simon JC, Muchenberger S, Schempp CM, Weiss JM, Schöpf E. Neue Entwicklungen in der Phototherapie und Balneophototherapie. In: Garbe C, Rassner G: Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; 555-557

- 165) Snellman E, Rantanen T, Sundell J. Cumulative UV radiation dose and outcome in clinical practice: effectiveness of trioxsalen bath PUVA with minimal UVA exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 207-210
- 166) Ständer M, Niederauer HH, Schröpl F. 25 Jahre Balneophototherapie der Psoriasis. Erfahrungen an über 66000 Patienten. *Akt Dermatol* 2002; 28: 437-442
- 167) Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Creme-PUVA-Photochemotherapie. *Hautarzt* 1997; 48: 89-93
- 168) Steinmeyer K, Grundmann-Kollmann M, Podda M, Kaufmann R. Creme-PUVA-Photochemotherapie bei chronisch stationärer Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 2001; 52: 885-887
- 169) Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310: 1156-1161
- 170) Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first Treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 120-124
- 171) Stern RS, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Actinic degeneration in association with long-term use of PUVA. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 135-138
- 172) Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Effect of methoxsalen photochemotherapy on cost of treatment for psoriasis. An example of technological assessment. *JAMA* 1981; 245: 1913-1918
- 173) Storbeck K, Hölzle E, Lehmann P, Schürer N, Plewig G. Die Wirksamkeit eines neuen Schmalspektrum-UV-B-Strahlers (Philips TL 01 / 100 W, 311 nm) im Vergleich zur konventionellen UV-B-Phototherapie der Psoriasis. *H + G* 1991; 66: 708-712
- 174) Streit V. Balneophototherapie. In: Garbe C, Rassner G: *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; 558-559
- 175) Stücker M, Happe M, Hoffmann K, Altmeyer P. Evaluation der okklusiven Effekte von Hydrokolloidfolien bei chronisch stationärer Psoriasis vulgaris. *Akt Dermatol* 2001; 27: 351-356
- 176) Suljagić E, Sinanović O, Tupković E, Moro L. Stressful Life Events and Psoriasis during the War in Bosnia. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 56-60
- 177) Tanew A, Guggenbichler A, Hönigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 682-684
- 178) Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 519-524
- 179) Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 39-42
- 180) Thiele B. Aktuelle Bestandsaufnahme zum Nebenwirkungsspektrum systemischer Reinoide. *H + G* 1991; 66, Suppl. 4: 49-53
- 181) Thomas P. IL-4-induced immune deviation as therapy of psoriasis. *Arch Derm Res* 2001; 293: 39
- 182) Traupe H, Robra BP. Schuppenflechte. Robert Koch-Institut Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2002; Heft 11

- 183) Trefzer U, Brockhaus M, Lotscher H, Parlow F, Budnik A, Grewe M, Christoph H, Kapp A, Schöpf E, Luger TA, und Mitarbeiter. The 55-kD tumor necrosis factor receptor on human keratinocytes is regulated by tumor necrosis factor-alpha and by ultraviolet B radiation. *J Clin Invest* 1993; 92: 462-470
- 184) Tsankow N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1: 159-165
- 185) Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 701-705
- 186) v. Kobyletzki G, Kreuter A, Avermaete A, Freitag M, Gambichler T, Altmeyer P. PUVA-Bad-Therapie – Indikationen und praktische Durchführung. *derm* 2000; 6: 342-356
- 187) van de Kerkhof PCM. Therapeutische Strategien: Rotationstherapie und Kombinationen. *H + G* 2001; 76, 394-398
- 188) van de Kerkhof PCM, Berth-Jones J, Griffiths CEM, Harrison PV, Hönigsmann H, Marks R, Roelandts R, Schöpf E, Trompke C. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 414-422
- 189) van de Kerkhof PCM, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combemale P, Neumann MHAM, Chalmers RJG, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 84-89
- 190) Veien NK, Bjerke JR, Rossmann-Ringdahl I, Jakobsen HB. Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial. *Br J Dermatol* 1997; 137: 581-586
- 191) Volkenandt M. PUVA-Bad – Photochemotherapie der Psoriasis vulgaris. In: Garbe C, Rassner G: *Dermatologie. Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; 560-562
- 192) Wahl A. The impact of psoriasis on psychosocial life domains. A review. *Scand J Caring Sci* 1997; 11: 243-249
- 193) Wahl A, Burckhardt C, Wiklund I, Hanestad BR. The Norwegian version of the Quality of Life Scale (QOLS-N). A validation and reliability study in patients suffering from psoriasis. *Scand J Caring Sci* 1998; 12: 215-222
- 194) Wall AR, Poyner TF, Menday AP. A comparison of treatment with dithranol and calcipotriol on the clinical severity and quality of life in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1005-1011
- 195) Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, Gilleaudeau P, Trepicchio WL, Bliss J, Krueger JG. Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon gamma and interleukin (IL) 12 and Increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol* 2003; 139: 155-161
- 196) Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 512-518
- 197) Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 221-225
- 198) Wolff K. Photochemotherapie (PUVA): Pro und Contra. *Hautarzt* 1985; 36: 25-33
- 199) Wozel G. *Biologics in der Dermatologie.* 1. Auflage, UNI-MED Bremen, 2004

- 200) Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878-1887
- 201) Yaguboglu R, Amon U. Psoriasis Therapiestrategie. *medical special* 2000; 2: 32-33
- 202) Zachariae H. Orale Methotrexattherapie: Pro und Contra. *Hautarzt* 1985; 36: 10-12
- 203) Zachariae R, Oster H, Bjerring P, Kragballe K. Effects of psychologic intervention on psoriasis: A preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1008-1015
- 204) Zachariae R, Zachariae C, Ibsen H, Mortensen JT, Wulf HC. Dermatology life quality index: data from Danish inpatients and outpatients. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 272-276
- 205) Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1006-1016
- 206) Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *JEADV* 2004; 18: 27-36
- 207) Zollner TM, Schöfer H. Isoliert positiver Antistreptolysintiter bei chronischer Urtikaria oder Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 2001; 52: 344-345
- 208) Živković D. Psoriasis - a dermatological enigma. *Acta Med Croatica* 1998; 52: 199-202

## 8 ANHANG

### Abbildungsverzeichnis:

- Abb. 1 Altersverteilung aller Patienten in Jahren
- Abb. 2 Aufenthaltsdauer aller Patienten in Tagen
- Abb. 3 Angaben zur Familienanamnese aller Patienten in Prozentzahlen
- Abb. 4 Altersverteilung der weiblichen Patientinnen bei Krankheitsbeginn
- Abb. 5 Alterverteilung der männlichen Patienten bei Krankheitsbeginn
- Abb. 6 Häufigkeitsverteilung früherer stationärer Aufenthalte aller Patienten in domo in Prozentzahlen
- Abb. 7 Anzahl der Patienten in Prozentzahlen nach Fachrichtung der einweisenden Ärzte
- Abb. 8 Anzahl der Patienten in Prozentzahlen gemessen an der Entfernung des Wohnortes zur Klinik in Kilometern
- Abb. 9 Vergleich des Durchschnitts-PASI bei stationärer Aufnahme und Entlassung bei verschiedenen Lichttherapien bei Frauen
- Abb. 10 Vergleich des Durchschnitts-PASI bei stationärer Aufnahme und Entlassung bei verschiedenen Lichttherapien bei Männern
- Abb. 11 Anzahl der weiblichen Patientinnen in Prozentzahlen, die eine begleitende antipsoriatische Interna-Therapie erhielten
- Abb. 12 Anzahl der männlichen Patienten in Prozentzahlen, die eine begleitende antipsoriatische Interna-Therapie erhielten

## Tabellenverzeichnis:

Tab. 1	Alter der Patienten in Jahren
Tab. 2	Aufenthaltsdauer der Patienten in Tagen
Tab. 3	Angaben zur Familienanamnese für Frauen und Männer
Tab. 4	Durchschnittlicher PASI bei Aufnahme und Entlassung sowie die Veränderung in Prozent in Abhängigkeit vom Wiederholerstatus
Tab. 5	Vergleich des Aufnahme- und Entlassungs-PASI sowie der Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit von den Einweisern
Tab. 6	Vergleich des PASI bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von den Einweisern sowie Veränderung in Prozent
Tab. 7	PASI bei stationärer Aufnahme
Tab. 8	PASI bei stationärer Entlassung
Tab. 9	PASI bei Entlassung aller Patienten in Absolut- und Prozentzahlen
Tab. 10	Übersicht verschiedener Lichttherapieformen bei Frauen und Männern sowie deren Veränderung in Prozentzahlen
Tab. 11	Effektivität unterschiedlicher Lichttherapieformen
Tab. 12	Anzahl der Patienten, PASI bei Aufnahme und Entlassung, Verbesserung in Prozent sowie durchschnittliche Aufenthaltsdauern differenziert nach angewandter Lichttherapie
Tab. 13	Anteil der internen Therapie differenziert für alle Patienten und getrennt nach Frauen und Männern
Tab. 14	Häufigkeit externer Therapiemaßnahmen
Tab. 15	Anzahl der Patienten, die an Patientenschulungen teilgenommen haben
Tab. 16	Vergleich des PASI bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von Teilnahme an Patientenschulungen und psychologischen Therapieangeboten und Wiederholerstatus in der PsoriSol-Klinik sowie Veränderung in Prozent



## 9 DANKSAGUNG

Ganz herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. U. Amon für die großzügige Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise zur Realisierung der vorliegenden Arbeit. Außerdem danke ich ihm für das Verständnis, das er mir bei der Durchführung der Arbeit entgegenbrachte.

Weiterhin danke ich Frau Prof. Dr.-Ing. S. Wulff (Westsächsische Hochschule Zwickau) für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen und Auswertungen.

Schließlich gilt auch ein besonderer Dank allen Familienangehörigen, Freunden und Bekannten, die an der Durchführung der Arbeit Anteil genommen haben.

## 10 LEBENSLAUF

Name:	Prugovečki
Vorname:	Volfgang
Geburtsdatum:	14.10.1970
Geburtsort:	Offenbach am Main
Familienstand:	verheiratet
1977 - 1981	Goetheschule in Offenbach (Grundschule)
1981 - 1987	Schillerschule in Offenbach (Integrierte Gesamtschule)
1987 - 1990	Rudolf-Koch-Schule in Offenbach (Gymnasiale Oberstufe)
Juni 1990	Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife
1991	Ausbildung zum Fremdsprachlichen Korrespondenten IHK (Englisch)
1992	Ausbildung zum Übersetzer für die englische und deutsche Sprache
1992 - 1993	Ausbildung zum Medizinsich-technischen Assistenten Radiologie
1993 - 1999	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
März 1995	Ärztliche Vorprüfung
März 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999 - 2001	Arzt im Praktikum sowie Assistenzarzt an der PsoriSol Fachklinik für Dermatologie und Allergologie in Hersbruck
2001 - 2005	Assistenzarzt an der Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie des Städtischen Klinikums „Heinrich-Braun-Krankenhaus“ in Zwickau
November 2004	Facharztanerkennung Haut- und Geschlechtskrankheiten
Juli 2005	Zusatzbezeichnung Allergologie
September 2006	Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren
November 2006	Akupunktur A-Diplom