publiziert bei: AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2025

Appendix A: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“

Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2015

Inhaltsverzeichnis

1 HINWEISE ZUR ANWENDUNG / HAFTUNGSAUSSCHLUSS 3
2 VORBEMERKUNG 5
3 BASISTHERAPIE [1] 5
4 TABELLARISCHE BEWERTUNG: TOPISCHE MONOTHERAPIE 5
5 TOPISCHE THERAPIE 8
Calcineurin-Inhibitoren 8
Dithranol 14
Glukokortikosteroide 21
Steinkohlenteer 29
Vitamin D_3 und Analoga 35
6 PHOTOTHERAPIE 45
7 SONSTIGE THERAPIEN 59
Klimatherapie 59
Psychosoziale Therapie 61
8 SCHNITTSTELLENDEFINITIONEN 69
Ambulant - Stationär 69
Andere Fachbereiche 70
9 LITERATUR 71

1 Hinweise zur Anwendung / Haftungsausschluss

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen dienen als Hilfestellung für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung.

Die Anwender*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt.

Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich in der Regel auf standardisierte klinische Situationen. Daher kann und muss unter Umständen von den ausgesprochenen Empfehlungen abgewichen werden. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden.

Anwender*innen müssen die Informationen in dieser Leitlinie unter Rückgriff auf die entsprechenden Fachinformationen sorgfältig überprüfen, zum Beispiel ob die Empfehlungen in Bezug auf Dosierung, Dosierungsschemata, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen vollständig, korrekt, aktuell und angemessen sind. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Alters, des Körpergewichts oder bei Komorbidität. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren.

In dieser Leitlinie enthaltene Angaben zur Dosierung von Medikamenten reflektieren die Meinung der Leitliniengruppe. Es handelt sich zum Teil um Indikationen und/oder Dosierungen, die gemäß den Angaben in den Fachinformationen nicht zugelassen sind (off-label-use).

In Hinblick auf die Sicherheit der thematisierten Interventionen beschränkt sich die Leitlinie auf die von der Leitlinienkommission priorisierten Aspekte. Eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Sicherheitsinformationen für die thematisierten Interventionen wurde nicht vorgenommen.

Sollten Unstimmigkeiten oder andere Aspekte auffallen, sollen diese im allgemeinen Interesse der Leitlinienredaktion gemeldet werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt und jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar.

Bei dieser Leitlinie handelte es sich um eine Adaption der EUROGUIDERM GUIDELINE ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS von Nast A et al., deren finale Fassung auf der Webseite des European Dermatology Forum (https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline) zur Verfügung steht (lizen-ziert unter CC BY NC 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Die Autoren haben die EuroGuiDerm-Leitlinie sorgfältig überprüft und kommentiert, Teile der Leitlinie an die Versorgungsituation in Deutschland angepasst und über alle Abschnitte, in denen Empfehlungen ausgesprochen werden, abgestimmt. Für weitere Informationen, auch bezüglich des Konsensverfahrens gemäß dem AWMF-Regelwerk, siehe Abschnitt Methodik unten sowie den separat veröffentlichten Leitlinienreport.

Die EuroGuiDerm Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris wurde gemäß dem EuroGuiDerm Methods Manual v1.3 entwickelt, welches auf der Webseite der European Dermatology Forum (EDF) im Unterabschnitt „EuroGuiDerm/EDF Guidelines“ zu finden ist: https://www.guidelines.edf.one/guideline-methods.

Neben der aktualisierten Fassung der europäischen Psoriasisleitlinie diente auch der Text der vorherigen Version der deutschen Psoriasis Leitlinie als Grundlage. Abschnitte, in denen keine Aktualsierungen durchgeführt wurden, sind daher unverändet übernommen worden. Autor*Innen, die aus dem Gremium ausgeschieden sind, wurden als Autor*innen nicht erneut aufgenommen.

Diese Leitlinie unterliegt den Bestimmungen der Creative Commons Attribution-NonCommercial.

Redaktion und Korrespondenz

Martin Dittmann
Leitlinienoffice DDG
Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: debm01@charite.de

2 Vorbemerkung

Im Bereich der topischen Therapie und Fototherapien sind keine neuen Therapieoptionen seit der Erstellung der Leitlinienfassung 2015 verfügbar geworden. Studien, die die Einschätzung der Interventionen relevant verändern würden, sind ebenfalls nicht publiziert worden. Tazaroten ist auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar und wird daher in der Leitlinie und im Appendix nicht mehr thematisiert. Der Rest der Empfehlungen bleibt unverändert fortbestehen.

3 Basistherapie [1]

Ulrich Mrowietz, Matthias Augustin

Zur Basistherapie der Psoriasis vulgaris zählt die topische Anwendung der wirkstofffreien Salbengrundlagen sowie der topischen Zubereitungen von Harnstoff (3 – 10 %) und Salicylsäure (3 - 10 %). Diese Basistherapeutika stellen in der begleitenden Behandlung aller akuten Psoriasis-Schweregrade sowie in der Intervalltherapie einen international anerkannten Therapiestandard dar [2-16]. Allerdings ist der Leitliniengruppe nur eine geringe Anzahl guter klinischer Studien bekannt, in denen die Wirksamkeit dieser Topika unter kontrollierten, vergleichenden Bedingungen geprüft wurde [17-20]. In der vorliegenden Leitlinie wird die phasengerechte Anwendung der Basistherapeutika vorausgesetzt, nicht aber einer Bewertung unterzogen.

4 Tabellarische Bewertung: Topische Monotherapie

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

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

Skala	topische Therapie
++++	ca. 60 %
+++	ca. 45 %
++	ca. 30 %
+	ca. 15 %
+/-	ca. 5 %
-	n.d. (nicht definiert)

Das Evidenzniveau gilt ausschließlich für die Wirksamkeitseinschätzung.

b) Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie
Gefahr des Auftretens schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen.

c) Praktikabilität (Patient)
Bewertet u. a. den Zeitaufwand, die Handhabung sowie die Anwendungsprobleme für den Patienten.

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

e) Kosten/Nutzen
Die Abwägung erfolgt unter Berücksichtigung der Kosten einer Induktionstherapie sowie ggf. einer Erhaltungstherapie.
Die Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie, sowie Praktikabilität für Arzt bzw. Patient und Kosten/Nutzen erfolgt anhand einer Skala von - (schlecht) bis ++++ (gut). Eine Abstufung erfolgt auch hier entsprechend der gesichteten Literatur und der Expertenmeinung jedoch ohne Angabe eines Evidenzniveaus, da für diesen Aspekt keine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde.

Topische Monotherapie

Therapie	Wirksamkeit	Evidenzniveau	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie	Praktikabilität (Patient)	Praktikabilität (Arzt)	Kosten/Nutzen
Calcineurin-Inhibitoren	++	2/3	++	nicht indiziert	++	- [1]	++
Dithranol	+++	2	++	nicht indiziert	+ [2] - [3]	+ [2] - [3]	+++
Kortikoide	++++ [4]	1	+++	+	++	+++	+++
Steinkohlen-teer	+/-	4	+	nicht indiziert	-	+/-	-
Vitamin D_3 - Analoga	+++	1	+++	+++	++	+++	++

Globale Einschätzung:	**schlecht** ◄					► **gut**
	-	+/-	+	++	+++	++++

[1] Im Rahmen des Delphi Verfahrens konnte kein starker Konsens (>75%) erzielt werden. Die Empfehlung erfolgte daher mit einem Mehrheitsvotum von 54 % der Experten. Alternativ wurde für "++" gestimmt. Grund der Diskussion war die Verordnung als "off label". Der Aufwand wurde sehr unterschiedlich bewertet.

[2] stationär

[3] ambulant

[4] mindestens Klasse III-Steroid, gilt auch für Fix-Kombinationen

5 Topische Therapie

Calcineurin-Inhibitoren

Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels

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

Vorbemerkung:

Nach dem Beginn der Aktualiserung der Leitlinie zur Version 8 wurde ein Präparat mit Tacrolimus 1mg/ml als Emulsion für die Therapie der Kopfhautpsoriasis zugelassen [21]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Tacrolimus-Emulsion wird bei der nächsten Aktualisierung der Leitlinie evaluiert.

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung

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

Einleitung

Topische Calcineurin-Inhibitoren (Tabelle 1) sind in Deutschland zur Therapie des atopischen Ekzems zugelassen. Ihr Einsatz bei der Psoriasis vulgaris beruht auf den Ergebnissen klinischer Studien, die schon 1998 eine sehr gute Wirkung für okklusiv angewandtes Pimecrolimus [22] und 1999 für Tacrolimus [23] gezeigt hatten. Bei Patienten

mit Psoriasis vulgaris konnte Tacrolimus-Salbe bei nicht-okklusiver Anwendung jedoch keinen signifikanten Therapieeffekt erzielen [24].
In der Folge zeigten Untersuchungen die Wirksamkeit topischer Calcineurin-Inhibitoren bei der Therapie von Psoriasis-Läsionen im Gesichtsbereich, in den Intertrigines und im Genito-Anal-Bereich [25-27]. Eine Zulassung für die Psoriasis vulgaris besteht bislang nicht. Synonym werden die Calcineurin-Inhibitoren auch als „topische Immunmodulatoren“ und „Makrolide“ bezeichnet.
Zwei Wirkstoffe sind in Deutschland verfügbar, Tacrolimus (Protopic®) und Pimecrolimus (Elidel®). Tacrolimus ist als Salbe in den Konzentrationen 0,03 % und 0,1 % erhältlich, Pimecrolimus als Creme mit einer Konzentration von 1 %.
Die Wirksamkeit der Calcineurin-Inhibitoren ist der eines Klasse II-Kortikoides ähnlich. Ein Vorteil für die Anwendung in den kortikoidsensiblen Arealen Gesicht, Körperfalten und Genito-Anal-Bereich liegt in der fehlenden atrophogenen Wirkung.
Tacrolimus ist als Prograf® zur systemischen Therapie von Patienten mit Organtransplantationen zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen zugelassen. Obgleich eine multizentrische Studie die Wirkung von systemisch verabreichtem Tacrolimus nachgewiesen hat, besitzt das Medikament für die systemische Therapie der Psoriasis vulgaris heute keine Bedeutung [28].

Wirkmechanismus
Die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus haben einen gleichartigen Wirkmechanismus. Die wichtigste pharmakologische Wirkung ist die Hemmung des ubiquitären zytoplasmatischen Enzyms Calcineurin-Phosphatase. In T-Lymphozyten führt die Hemmung der Calcineurin-Phosphatase zur Hemmung der Translokation des so genannten „Nuclear Factors of Activated T-Cells“ (NFATs). Dieser Transkriptionsfaktor ist vor allem für die verstärkte Bildung von IL-2, des wichtigsten autokrinen Wachstumsfaktors für T-Zellen, verantwortlich. Neben IL-2 wird auch die Bildung anderer entzündungsfördernder Zytokine wie TNF-α und IFN-γ vermindert [29,30]. Dieser Mechanismus entspricht dem von Ciclosporin.
Vermittelt wird die Hemmung der Enzymaktivität von Calcineurin durch die Bindung von Tacrolimus und Pimecrolimus an das gleiche Bindungsprotein, Makrophilin-12 (synonym: FK-bindendes Protein-12, FKBP-12) [31].
Zusätzlich zu den Wirkungen auf T-Zellen hemmen Calcineurin-Inhibitoren die Aktivierung von Mastzellen [32]. Während Tacrolimus auch mit der Antigen-Präsentation interferiert, scheint Pimecrolimus hier ohne Wirkung zu sein [33,34].

Dosierung und Dosierungsschema
Die Anwendung von topischem Tacrolimus und Pimecrolimus erfolgt meist ein- bis zweimal täglich. Häufig wird eine kurzzeitige Vortherapie mit topischen Kortikoiden durchgeführt. Die Calcineurin-Inhibitoren werden auch zur Erhaltungs- oder Intervalltherapie eingesetzt.
Bei der Anwendung im Gesichtsbereich sollte mit Protopic® zunächst mit der 0,03 %igen Salbe behandelt werden, treten keine Reizungen auf, kann im Folgenden mit der 0,1 %igen Form weiter behandelt werden. Da pimecrolimushaltige Creme nur in einer Konzentration vorliegt, ist hier ein gestuftes Vorgehen nicht nötig.
Die Behandlung mit topischen Calcineurin-Inhibitoren sollte bis zur weitgehenden Erscheinungsfreiheit erfolgen und anschließend mit hautpflegenden Externa fortgesetzt werden.

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen vier Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bezüglich einer Monotherapie mit Calcineurin Inhibitoren wurde eine Studie mit dem Evidenzgrad A_2

[35], zwei Studien mit dem Evidenzgrad B [36,37] und eine Studie mit dem Evidenzgrad C [38] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2. Bezüglich einer Kombinationstherapie liegen keine Studien vor. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason berücksichtigt [39].

Monotherapie mit Tacrolimus
In der Studie von Carroll et al. (EG B) wurde die Kombination von topischer Tacrolimus Salbe 0,1 % zusammen mit einem 6 %igen Salicylsäuregel im Vergleich zum Salicylsäuregel alleine bei Psoriasis vulgaris untersucht [36]. Es zeigte sich eine mindestens 75 % Verbesserung bei 56 % (11/24) der Patienten unter Therapie mit Salizylsäure und Tacrolimussalbe gegenüber 17 % (4/24) bei alleiniger Therapie mit Salicylsäuregel. Ortonne et al. (EG B, n = 124) verglichen Tacrolimus 0,3 % Gel und Tacrolimus 0,5 % Creme sowie Calcipotriol Salbe. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit bei einer Beurteilung mittels PGA „much better“ (Tacrolimus Gel 0,3 %: 44 %, Tacrolimus Creme 0,5 %: 45,2 %, Calcipotriol Salbe: 48,6 %) [37].
Liao et al. (EG A_2, n = 50) untersuchten die Wirksamkeit von Tacrolimus im Gesichts- sowie Genitoanalbereich bei Patienten mit chronischer Plaques Psoriasis im Vergleich zu Calcitriol. 60 % der Patienten zeigen eine vollständige Abheilung (PGA) in der Tacrolimusgruppe gegenüber 33 % in der Calcitriolgruppe [35].

Monotherapie mit Pimecrolimus
In weiteren Publikationen, die die Einschlusskriterien der Leitlinie nicht erfüllen, wurden sowohl Tacrolimus als auch Pimecrolimus topisch bei Psoriasis vulgaris untersucht [22,23,40] In einer doppelblinden, randomisierten vehikelkontrollierten Studie bei Patienten mit intertriginöser Psoriasis zeigte sich eine sehr gute, gegenüber der Grundlage signifikante, Wirkung von pimecrolimushaltiger Creme (1 %). Nach acht Wochen Therapie zeigte sich bei 71,4 % der mit Pimecrolimus topisch behandelten Patienten das Kriterium „fast erscheinungsfrei / erscheinungsfrei“ erfüllt, in der Vehikelgruppe war das bei 20,7 % der Patienten der Fall [27]. Der Cochrane Review von Mason fand eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus vs. Placebo. Das 95 %ige Konfidenzintervall von -0,45 bis -1,69 und der Mittelwert von -1,07 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich deutlich im signifikanten Bereich [39].

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

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist ein Brennen unmittelbar nach dem Auftragen. Dies scheint bei Tacrolimus etwas stärker ausgeprägt zu sein als bei Pimecrolimus. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist bei den meisten Patienten nur zu Beginn der Therapie vorhanden und verschwindet bei Fortsetzung der Therapie. Nur bei wenigen Patienten führt ein dauerhaftes Brennen bei der Anwendung zum Abbruch der Therapie.
Da die Calcineurin-Inhibitoren durch ihre hemmende Wirkung auf die T-Zell-Aktivierung in das lokale Immunsystem der Haut eingreifen, kommt es unter der Behandlung mit topischen Calcineurin-Inhibitoren gehäuft zu Infektionen der Haut mit Bakterien (Follikulitis) oder Viren (HPV-induzierte Erkrankungen wie z. B. Verrucae vulgares, Herpes simplex-Infektionen).

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

Tabelle 2: Auswahl wesentlicher UAW

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

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

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

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen
- keine

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

Arzneimittelinteraktionen
Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt (vgl. Kombinationstherapie).

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

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- Lichtschutz

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

Eine Anwendung mittels Okklusivtechnik wird zurzeit nicht empfohlen.

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

Kosten
Die Medikamentenkosten einer Behandlung mit Tacrolimus Salbe (Protopic® 0,1 %) betragen bei 2 x 5 g Applikation 15,60 € pro Tag, entsprechend 436,85 € pro Monat. Für Pimecrolimus Salbe (Elidel®) belaufen sich diese auf 12,89 € [41] pro Tag oder 386,70 € pro Monat.

Besonderheiten
Keine

Zusammenfassende Beurteilung Calcineurin-Inhibitoren

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

Topische Calcineurin-Inhibitoren werden bei Psoriasis vulgaris in den kortikosteroidempfindlichen Arealen, v. a. Gesicht, Körperfalten, Genito-Anal-Bereich, eingesetzt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Brennen und Hautreizungen sind zu beachten. Die Praktikabilität für den Patienten ist gut, für den Arzt auf Grund des Off-label-uses eingeschränkt.

Da keine Zulassung für die Psoriasis vulgaris besteht, kann die Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren nur im Off-label-use durchgeführt werden.

Therapieempfehlung	
Tacrolimus und Pimecrolimus topisch angewendet 1 - 2 x/d können zur Behandlung der Psoriasis vulgaris bei besonderen Lokalisationen der Psoriasisläsionen, wie Gesicht, Intertrigines und Genito-Anal-Bereich, erwogen werden.	➔
Eine Anwendung am übrigen Körper kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage bei vorhandenen Therapiealternativen sowie aufgrund der fehlenden Zulassung nicht empfohlen werden.	⬇

Dithranol

Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels

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

Ergänzender Hinweis zum Appendix der Leitlinienaktualisierung 2017: Die Präparate Psoralon® sowie Micanol® sind außer Handel (Stand: 2 November 2017).

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung

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

Einleitung

Seit der Beschreibung und Einführung von Dithranol (Tabelle 3), einem synthetischen Teerderivat, durch Galewski und Unna im Jahre 1916 war Dithranol (1,8-Dihydroxy-9-anthron, Synonyme: Anthralin und Cignolin) bis in die frühen 80er Jahren sicherlich das in Europa meistverwendete Lokaltherapeutikum bei Psoriasis vulgaris. Erst durch die Einführung anderer Lokaltherapeutika (Glukokortikosteroide, Vitamin D_3-Derivate) wurde Dithranol zunehmend, insbesondere im ambulanten Bereich, auf Grund seiner hautirritierenden und verfärbenden Wirkung abgelöst. Dithranol wird zur Behandlung der Psoriasis vulgaris überwiegend für stationäre Patienten als Rezeptur angewendet und steht ferner in Deutschland in folgenden zugelassenen Lokaltherapeutika zur Verfügung:

- Psoradexan®, Psoradexan® mite und Psoradexan® forte mit 1 %, 0,5 % bzw. 2 % Dithranol
- Psoralon® MT 0,5 %, 1 %, 2 % und 3 %
- Micanol® Creme 1 % und 3 %

Wirkmechanismus

Dithranol unterdrückt die Zellproliferation in vitro und in vivo. Es hemmt weiterhin neutrophile Granulozyten und Monozyten [42,43], die Migration von Leukozyten und die Proliferation von Lymphozyten [44] und hat eine starke antiproliferative Wirkung auf Keratinozyten [45]. Die antiproliferative Wirkung auf Keratinozyten wird durch die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGF) und die Bindung des Liganden an den EGF-Rezeptor, die Hemmung der Sekretion des Zytokins-TGF-α von Keratinozyten als auch die Hemmung der notwendigen Signalübertragungskaskade durch Protein-Tyrosinkinase (PTK) erklärt [46-48]. Neben den keratinozytären Zytokinen findet man auch, vielleicht ausschließlich durch einen DNA-inhibierenden Effekt, eine deutliche Inhibition der inflammatorischen Zytokine Il-6 und Il-8 aus Monozyten [43].
Dithranol kann nach topischem Auftragen auf die Haut im Blut nicht signifikant nachgewiesen werden. Es stellt eine lipophile Substanz dar, welche schnell an Zellen bindet. Der Wirkstoff zerfällt ebenso schnell in seine Autooxidationsprodukte Danthron und Dianthron und wird über die Niere ausgeschieden. Der Oxidierung von Anthralin zu freien Radikalen, der schnellen Bindung an Zellen und der dadurch hervorgerufenen Hemmung von DNA-Synthese, zellulären Enzymen und Mitochondrien wird heute weiterhin die Hauptwirkungsweise von Dithranol zugeschrieben [49,50].
Interessanterweise beobachtet man bei mit Dithranol behandelten Patienten eine Abheilung sowohl von behandelter als auch von unbehandelter Haut, welche nicht durch zirkulierende Dithranolspiegel, sondern durch zirkulierende und somit von behandelten Plaques beeinflusste T-Lymphozyten als beobachteter indirekter Effekt erklärt wird [51].

Dosierung und Dosierungsschema

Die Behandlung erfolgt im ambulanten Bereich bevorzugt als Minuten- oder Kurzkontakttherapie (Psoralon® MT und Micanol®) sowie im stationären Bereich bzw. im ambulanten Bereich bei Patienten mit Erfahrung in der Anwendung von Dithranol auch als „klassische“ Dithranoltherapie.
Zur Auswahl der Anfangsdosierung sind anamnestisch Hautempfindlichkeit und eine eventuelle Vorerfahrung des Patienten mit Dithranol zu erfragen.

- Minuten- / Kurzkontakttherapie

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

- „Klassische“ Dithranoltherapie

  Es wird hier ebenfalls mit der schwächsten Konzentration die Behandlung des psoriatischen Plaques begonnen (0,1 %), wobei eine Applikation 2 x/d morgens

und abends dünn auf die Plaques durchgeführt wird. Die Salbe wird nicht abgewaschen! Die Steigerungsraten werden an den Grad der Hautreizung angepasst. Üblicherweise erfolgt je nach Hautreizung eine Verdopplung der Konzentration alle drei Tage, wobei eine Zielkonzentration von 1 - 3 % angestrebt werden sollte, ggf. Reduktion der Dosis bei starken Hautreizungen.

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

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen 15 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurde bezüglich einer Monotherapie mit Dithranol eine Studie mit dem Evidenzgrad A_2 [52], elf mit dem Evidenzgrad B [53-63] und eine mit dem Evidenzgrad C [64] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 2. Zwei Studien mit dem Evidenzgrad B untersuchen ausschließlich eine Kombinationstherapie mit Dithranol. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason berücksichtigt [39].

Monotherapie mit Dithranol
In der Literatur findet sich oftmals der Hinweis, dass „Dithranol eines der ältesten und bestwirksamsten Lokaltherapeutika zur Behandlung der Plaque-Psoriasis“ ist [64]. Die klinische Erfahrung mit Dithranol ist um vieles größer als die Dokumentation der Wirksamkeit einer Dithranoltherapie in klinischen Studien. In den Studien konnte bei unterschiedlichen Anwendungsformen von Dithranol als Monotherapie eine vollständige oder fast vollständige Abheilung der Hautläsionen bei 30 - 75 % der Patienten gezeigt werden [53,54,56,58,64]. Die Spannbreite der Prozentzahlen der Therapieerfolge erklärt sich zum Teil durch die verschiedenen Studiendesigns mit teilweise sehr geringen Patientenzahlen und unterschiedlichen Definitionen für den Therapieerfolg.
Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) beschreibt zur topischen Therapie der Psoriasis vulgaris mit Dithranol drei Studien [39]. Bei einem 95 % Konfidenzintervall von -0,46 bis -1,65 liegt der Mittelwert (SWMD) beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo mit -1,05 deutlich im signifikanten Bereich und belegt somit die Wirksamkeit einer lokalen Dithranoltherapie.
In Studien zur Kurzkontakttherapie zeigten Monastirli et al. (EG A_2) bei 23 Patienten nach sechs Wochen eine Reduktion des PASI-Wertes von 8,01 ± 1,44 auf 1,21 ±1 [52]. Eine gute Wirksamkeit der Kurzkontakt-Dithranolbehandlung zeigte sich auch in den Studien von Agrup et al. (EG B, 27 von 36 Patienten erreichten eine vollständige oder fast vollständige Abheilung der Läsionen nach fünf Wochen, Dithranol Stift vs. Dithranol Paste), Prins et al. (EG B, acht von acht nach durchschnittlich 12,3 bzw. sechs von acht nach 13,1 Wochen, 2 x/d vs. 3 x/W) sowie de Mare et al. (EG B, 14 von 20 Patienten vollständige oder fast vollständige Abheilung der Läsionen nach sechs Wochen) [53,54,59].
Auf Grundlage der vorliegenden Daten kann weder die klassische Therapie gegenüber der Minutentherapie [61] noch die Verwendung des moderneren Präparates Micanol® gegen herkömmlichen Dithranol-Rezepturen favorisiert werden.

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

Dithranol und topische Vitamin D_3-Derivate

Monastirli et al. (EG A_2) zeigten im Vergleich von 1 x/d Kurzkontakt-Dithranoltherapie zu identischer Dithranolbehandlung und zusätzlich 2 x/d Calcipotriol Salbe in der Monotherapie eine totale Remission (PASI-Reduktion 100 %) bei null von 23 Patienten und eine partielle Remission (PASI-Reduktion 75 %) bei 23 von 23 Patienten nach sechs Wochen. Mittels Kombinationstherapie konnte bei allen 23 Patienten eine totale Remission erreicht werden [52]. Der Cochrane Review von Mason zeigte im Vergleich von Dithranol gegen Vitamin D_3-Derivate (Tacalcitol, Calcitriol und Calcipotriol) bei einem Konfidenzintervall von -0,53 bis 0,61 und einem Mittelwert von -0,04 (SWMD) keinen signifikanten Unterschied von Vitamin D_3-Derivaten gegenüber den untersuchten Dithranol Anwendungen [39]. Van de Kerkhoff et al. konnten bei einem Vergleich von Dithranol in aufsteigenden Dosierungen versus Calcipotriol jedoch eine Überlegenheit von Calcipotriol nur nach vier Wochen zeigen, nach zwölf Wochen zeigte sich eine bessere Wirksamkeit von Dithranol (PASI-Reduktion um 58,5 % bei Calcipotriol und 63,8 % bei Dithranol nach zwölf Wochen [63].
Bei der gleichzeitigen topischen Therapie mit Calcipotriol ist dessen mögliche Inaktivierung durch die in den Dithranol Präparaten enthaltene Salicylsäure zu beachten. Salicylsäure wird in den Fertigpräparaten (Psoralon® MT Salbe) in einer Konzentration von 0,2 % aus antioxidativen Gründen hinzugesetzt, höhere Konzentrationen von Salicylsäure (z. B. 2 %) haben wie in der Studie von de Mare et al. (EG B) keinen zusätzlichen positiven therapeutischen Effekt gezeigt [54].

Dithranol und lokale Kortisonapplikation
Swinkles et al. (EG B) verglichen an drei Plaques je Patient die Wirksamkeit von 5 x/W Clobetasol gegen 1 x/d Dithranol sowie gegen die Kombination von 5 x/W Dithranol und Clobetasol [60]. Unter Monotherapie zeigte sich jeweils eine totale Remission bei 80 % der Plaques, wohingegen mit Kombinationstherapie eine totale Remission bei 100 % der Plaques erzielt werden konnte.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind eine von den Patienten wahrgenommene Rötung und ein Brennen auf erkrankter Haut sowie auf der an die Plaques angrenzenden Haut. Es widersprechen sich hier die Studienangaben im Vergleich zwischen klassischer Therapie und Kurzzeittherapie. Während in manchen Studien eine geringere irritative Belastung durch Micanol® dokumentiert ist [65], zeigen andere Studien [61] keine Unterschiede zwischen läsionalem und periläsionalem Brennen und Irritation bei Kurzzeit- und Langzeittherapie. In einigen Studien, wie z. B. bei de Mare et al. (EG B) zeigt sich nur bei 10 % der Patienten eine Hautirritation [54], während z. B. Berth-Jones et al. mittels eines Fragebogens ermittelten, dass 80 % ihrer Patienten die Hautirritationen bei der Langzeittherapie als sehr unangenehm empfanden [66].
Zu beachten sind auch die Hautverfärbungen sowohl der behandelten als auch der umliegenden gesunden Haut, welche vier bis sechs Wochen anhalten können, die Verfärbung von Haaren und Nägeln sowie die Verfärbung von Wäsche. Die selten anzutreffende Hypopigmentierung abgeheilter psoriatischer Herde verschwindet in der Regel ebenfalls nach vier bis sechs Wochen.
Selten, vor allem bei Überdosierung, wird eine Blasenbildung oder eine Nekrose beschrieben [67-69]. Sehr selten wird ebenfalls eine Kontaktallergieentwicklung auf Dithranol beschrieben, zwischen 1982 und 1994 waren es 16 Fälle weltweit [70].

Tabelle 4: Auswahl wesentlicher UAW

Sehr häufig	Hautirritationen wie Brennen, Jucken
Häufig	Braunverfärbung der behandelten und der umliegenden Haut sowie der Wäsche
Gelegentlich	Braunverfärbung von Haaren und Nägeln
Selten	Postinflammatorische Hypopigmentierung
Sehr selten	Kontaktallergie, Blasen- und Nekrosenbildung

Schwangerschaft / Teratogenität / Stillzeit
Die Zubereitungen sollen während der Schwangerschaft nicht großflächig, auf nicht mehr als 30 % der Körperoberfläche und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung angewendet werden, da keine Erkenntnisse über die Sicherheit für das ungeborene Kind vorliegen. Die Zubereitungen dürfen an der Brust von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz
Es gibt keine Daten, die darauf hinweisen, dass unverändertes Dithranol durch die menschliche Haut absorbiert wird. Oxidiertes Anthron, Dithranoldimere und weitere unlösliche Polymerisationsprodukte werden durch die Niere ausgeschieden. Rotstein und Baker gehen nicht von einem nierenschädigenden Potenzial von Anthralin aus [71].

Vermeidung / Behandlung von UAW
Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie leichtes Brennen, leichte Entzündung der behandelten und der umgebenden gesunden Haut sowie Braunverfärbung der Haut, Haare, Kleider, Textilien, ist bei der „klassischen“ Behandlungsform selbstverständlich größer als bei einer Minuten- / Kurzzeittherapie. Die umgebende gesunde Haut kann bei umschriebenen Plaques mit weicher Zinkpaste geschützt werden. Irritationen wie Brennen und Rötung können kurzfristig über ein bis zwei Tage mit kortikoidhaltigen Externa therapiert werden. Patienten sollten eingehend über das mögliche Auftreten dieser Symptome informiert werden, und Patienten, die bisher keine Erfahrungen mit einer Dithranoltherapie gemacht haben, sollten zu Beginn bevorzugt eher mit einer Kurzzeittherapie als mit der „klassischen“ Dithranoltherapie behandelt werden.
Bei versehentlichem Kontakt von Dithranol mit den Augen können starke Reizungen bzw. eine Iritis hervorgerufen werden. Als Gegenmaßnahme empfiehlt sich nach gründlicher Spülung des Auges mit Wasser oder isotoner Kochsalzlösung eine lokale Kortikoidbehandlung.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

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

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

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

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung
- keine

Maßnahmen während der Behandlung
- Kontrolle der Hautirritationen mit entsprechender Anpassung der Dosis

Maßnahmen nach der Behandlung
- keine

Die Zubereitungen sollte auf Grund der irritativen Wirkung mittels Fingerling oder Handschuh aufgetragen werden, um an den Händen unerwünschte Wirkungen zu vermeiden.
Aufgrund der Reizung soll Dithranol nicht im Gesicht und nicht perioculär angewandt werden. Bei Anwendung im intertriginösen Bereich (Achselhöhle, Bauchnabel, Brustfalte, Leisten) ist Vorsicht geboten, da stärkere Hautreizungen auftreten können.

Praktikabilität (Arzt / Patient)
Die Anwendung und Dosierung von Dithranol wird durch Stabilitätsprobleme des Dithranols (schnelle Oxidation), lokale unerwünschte Arzneimittelwirkung, wie Hautirritation, sowie durch die Braunverfärbung von Haut und Wäsche des Patienten limitiert. Für die Beuteilung der Praktikabilität muss klar zwischen einer ambulanten und einer stationären Therapie unterschieden werden. Die ambulante Therapie wird in vielen Fällen als nicht angenehm empfunden. Hier stört neben der Hautirritation und dem Brennen insbesondere die Verfärbung der Wäsche und auch das lästige Abwaschen der Zubereitung. Bei stationär behandelten Patienten ist die Praktikabilität als sehr gut einzustufen.

Kosten
Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit Dithranol (Psoradexan® 1 x 5 g) belaufen sich auf 2,31 € entsprechend 64,54 € pro Monat. Für die Minutentherapie (Micanol®) [41] (1 x 5 g) liegen sie bei 2,28 € pro Tag oder 63,81 € pro Monat.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 67 bewerteten Studien erfüllten bezüglich einer Monotherapie mit Dithranol elf die Einschlusskriterien der Leitlinie.
Die Ergebnisse der beurteilten Studien zeigen totale Remissionen (PASI-Reduktion 100 %) bei 30 bis 70 % und Teilremissionen (PASI-Reduktion 75 %) bei 26 bis 100 % der Patienten nach fünf bis acht Wochen (EN 2). Dabei kann die Wirksamkeit durch die Kombination mit calcipotriolhaltigen Cremes oder einer UV-B-Phototherapie erhöht werden.
Die Therapie sollte über vier bis acht Wochen erfolgen, Erhaltungs- oder Langzeittherapien sind mit Dithranol nicht praktikabel und bieten keine Vorteile.
Die Sicherheit der Therapie ist groß. Es werden lediglich Brennen, Rötung und vorübergehende Braunfärbung beobachtet, jedoch keine unerwünschten systemischen Arzneimittelwirkungen.
Die Praktikabilität ist insbesondere bei der ambulanten Anwendung für den Patienten deutlich eingeschränkt. Die Praktikabilität im stationären Bereich ist gut, ebenso die Kosten-Nutzenrelation.
Bei der Behandlung von schwereren Formen der Psoriasis vulgaris ist eine Kombination sowohl mit Phototherapien als auch mit anderen topischen Präparaten (Calcipotriol) aufgrund einer verbesserten Ansprechrate sinnvoll.

Therapieempfehlung

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

Glukokortikosteroide

Kristian Reich, Thomas Rosenbach

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

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

Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung

Kortikoide	
Erstzulassung in Deutschland	1956 (Psoriasis vulgaris)
Empfohlene Kontrollparameter	Keine
Empfohlene Initialdosis	1 - 2 x/d
Empfohlene Erhaltungsdosis	Ausschleichen nach Wirkungseintritt
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	nach ein bis zwei Wochen
Ansprechrate	z. B. Betamethasondipropionat 2 x/d deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Hautläsionen bei 46 - 56 % der Patienten nach vier Wochen (EN 1)
Wesentliche Gegenanzeigen	Bakterielle, virale Hauterkrankungen
Wichtige UAW	Follikulitis, periorale Dermatitis, Hautatrophie
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	Keine
Sonstiges	-

Einleitung

1952 wurde als Vertreter der Kortikoide (Tabelle 5) ein kortisonhaltiges Externa, das 11-Hydroxyderivat des Hydrocortisons, zur Behandlung verschiedener Hautkrankheiten eingeführt. Mitte der 50er Jahre wurden fluorierte Derivate eingeführt, die stärker antientzündlich wirksam sind. Schon 1960 waren auf dem nordamerikanischen Markt wie später auch in Deutschland über 200 verschiedene kortisonhaltige Dermatika vertreten. Durch die Entwicklung moderner Präparate wird versucht, eine Metabolisierung im Zielorgan Haut und damit eine Vermeidung systemischer Effekte zu erreichen. Gleichzeitig wird versucht, einen guten therapeutischen Index zu erzielen, d. h. eine gute Wirkung verbunden mit wenig unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Zugelassen ist zur topischen Therapie eine Vielzahl an Produkten, zumeist in verschiedenen galenischen Zubereitungsformen. Als Indikation werden meist nicht einzelne Hautkrankheiten oder die Psoriasis vulgaris genannt, sondern vielmehr allgemein entzündliche, allergische und pruriginöse Dermatosen.

Wirkmechanismus

Die körpereigenen Kortikoide werden aus Cholesterol synthetisiert und wirken ebenso wie ihre synthetischen Derivate über nukleäre Rezeptoren, die zur Rezeptoren-Super-

familie der Retinoid-, Thyroid- und Steroidrezeptoren gehören. Über die Genexpression, aber auch teils posttranskriptionell, wird eine Vielzahl an Proteinen in der Zelle in ihrer Aktivität moduliert. Dies führt zu einer weitreichenden Hemmung von Entzündungsreaktionen, Immunsuppression, Inhibition der DNS-Synthese, Vasokonstriktion. Diese Vorgänge beeinflussen auch die therapeutische Wirkung bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris.
Die systemische Absorption bei topischer Applikation differiert stark. Sie hängt zum einen von den Modifikationen und Substitutionen am Steroidmolekül ab, zum andern beeinflusst auch das gewählte Vehikel die Eindringtiefe. Lipophile Grundlagen fördern die Penetration in die Tiefe und damit auch die Absorption. Okklusion, zum Beispiel unter einer Plastikfolie, fördert die Resorption um das fünf- bis zehnfache.

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

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen 36 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Bezüglich einer Monotherapie mit topischen Kortikoiden wurden zehn Studien mit dem Evidenzgrad A_2 [72-81], 17 mit dem Evidenzgrad B [60,82-97] und zwei mit dem Evidenzgrad C [98,99] bewertet. Sieben der 35 eingeschlossenen Studien untersuchen ausschließlich Kombinationstherapien. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) zur Beurteilung der topischen Therapie mit Kortikoiden berücksichtigt [39]. Aufgrund der guten Studienlage ergibt sich zur Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit der Monotherapie mit topischen Kortikoiden ein Evidenzniveau 1.

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

Monotherapie mit topischen Klasse III Kortikoiden
Monotherapie mit Betamethasondipropionat
Acht der zehn Studien zu Betamethasondipropionat als Monotherapie untersuchen die Wirksamkeit nach zwei bis vier Wochen Behandlungsdauer. Eine Studie behandelt Patienten bis zu sechs Wochen [72], die kürzeste behandelt die Patienten nur für eine Woche. Die Dauer bis zum Erreichen eines guten Therapieerfolges liegt bei einer Anwendung von Betamethasondipropionat 0,05 mg/g Salbe 2 x/d bei zwei bis drei Wochen, eine deutliche Besserung zeigt sich bereits nach einer Woche [73,80,93]. Die Wirksamkeit von Betamethasondipropionat wird in allen Studien bestätigt, wobei nach zwei bis vier Wochen Therapie eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 25 - 77,8 % [82,97] der Patienten gezeigt werden konnte. Die umfangreichen Studien von Douglas et al. (EG A_2) sowie von Papp et al. (EG A_2) mit Patientenzahlen n >300 je Arm zeigten innerhalb von vier Wochen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 46,6 % bzw. 55,8 % der Patienten bei einer Anwendung von Betamethasondipropionat 2 x/d [74,80]. Anders als bei den

Klasse IV Kortikoiden ist das Augenmerk der Studien mit Klasse III Kortikoiden kaum auf die Darreichungsform gerichtet (siehe unten).
Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) erfasst sechs Studien zur Behandlung mit Betamethasondipropionat im Vergleich zu Placebo. Das 95 %ige Konfidenzintervall von -0,32 bis -1,68 und der Mittelwert von -1,00 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo sehr deutlich im signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Betamethason [39].

1x tägliche vs. 2x tägliche Anwendung
Die Wirksamkeit einer Anwendung 1 x/d gegen 2 x/d wird außer in dem Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) [39] in keiner der eingeschlossenen Studien direkt untersucht. Das 95 %ige Konfidenzintervall von -0,66 bis -1,00 und der Mittelwert von -0,83 (SWMD) bei 1x täglicher Anwendung bzw.-1,14 bis -1,54 und einem Mittelwert von -1,34 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo beide sehr deutlich im signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Betamethason [39].
Bei einer Anwendung 1 x/d erzielten Kaufmann et al. (EG A_2) nach vier Wochen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 37 % der Patienten [77], was im unteren Bereich der Spanne der Therapieerfolge bei einer Anwendung 2 x/d von 25 - 78 % in den anderen Studien liegt (siehe oben).

Monotherapie mit Mometasonfuroat
Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) erfasst eine Studie zur Behandlung mit Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo. Das 95 %ige Konfidenzintervall von -0,34 bis -1,17 und der Mittelwert von -0,75 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo deutlich im signifikanten Bereich und belegen somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Mometasonfuroat [39].
1x tägliche vs. 2x tägliche Anwendung:
Bei 1x täglicher Anwendung zeigte sich in der Studie von Peharda et al. (EG B) [91] nach vier Wochen eine mindestens 75 %ige Verbesserung der Läsionen bei 64 % der Patienten (n = 28). Bei 2x täglicher Anwendung konnten Koo et al. (EG A_2) nach drei Wochen eine solche Verbesserung (≥75 % Verbesserung) bei nur 36,3 % der Patienten (n = 193) [78] feststellen, 68,4 % der Patienten hatten ein gutes Ergebnis mit einer Verbesserung ≥50 %. In einer Studie von Katz et al. waren es sogar 77 % der Studienpatienten (n=127), die nach 2x täglicher Anwendung über drei Wochen eine mindestens 50 % Verbesserung der Läsionen erreichten [76]. Eine Aussage, ob eine Anwendung 1 x/d oder 2 x/d wirksamer ist, ist auf Grund der vorliegenden Studienlage nicht möglich. Studien zum Wirksamkeitsvergleich von Mometason versus andere topische Präparate liegen ebenfalls nicht vor oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien der Leitlinie.

Monotherapie mit topischen Klasse IV Kortikoiden
Clobetasol-17-propionat
Es erfüllen elf Studien zur Bewertung von Clobetasol-17-propionat die Einschlusskriterien der Leitlinie. Die Dauer bis zum Erreichen des maximalen Therapieerfolges liegt bei einer Anwendung von Clobetasol-17-propionat 0,05 % 2 x/d bei zwei bis drei Wochen, eine deutliche Besserung zeigt sich bereits nach einer Woche [84,87]. Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) erfasst sechs Studien zur Behandlung mit Clobetasol-17-propionat im Vergleich zu Placebo. Das 95 %ige Konfidenzintervall von -0,98 bis -1,50 und der Mittelwert von -1,24 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo sehr deutlich im signifikanten Bereich und belegen

somit ebenfalls die sehr gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Clobetasol-17-propionat [39].
In den eingeschlossenen Studien wird nach unterschiedlichen Darreichungsformen unterschieden. Es liegen Studien zu Darreichungsformen als Salbe, Creme, Lotion, Schaum oder Spray vor. Nur zwei Studien untersuchen einen Unterschied verschiedener Darreichungsformen (Creme vs. Lotion) im direkten Vergleich [79] (EG A_2), [84] (EG B).

Unterscheidung bzgl. Galenik
Creme vs. Lotio:
Im direkten Vergleich zwischen Clobetasol-17-propionat als Creme bzw. als Lotion gegen Placebo zeigten Decroix et al. (EG B, n = 222) eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach vier Wochen bei 77,9 % (Creme), 74,5 % (Lotion) sowie 15 % (Placebo). Eine gegenteilige Tendenz zeigten Lowe et al. (EG A_2) [79] unter Betrachtung des Global Severity Score. 73,2 % der mit Lotion behandelten und 75,3 % der mit Creme behandelten konnten als Therapieerfolg gewertet werden (GSS 0 - 1). Beide Studien fanden bzgl. der Wirksamkeit keinen signifikanten Unterschied (EN 2).

Salbe:
Bei einer Anwendung 2 x/d von Clobetasol-17-propionat als Salbe zeigten Weston et al. (EG B) eine >75 %ige Abheilung der Läsionen bei 89 % der Patienten nach zwei Wochen [97].

Schaum:
Bei einer Anwendung von Clobetasol-17-propionat als Schaum 2 x/d erreichten in der Studie von Lebwohl et al. (EG B) 27 % der Patienten (n=60) eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach zwei Wochen [87]. Deutlich bessere Remissionsraten erzielten Gottlieb et al. (EG A_2, n = 139) ebenfalls bei einer Anwendung 2 x/d mit 68 % der Patienten, die eine vollständige Abheilung der Läsionen oder nur noch einen minimalen Restbefund beschrieben [75].

Spray:
Menter et al. erreichten nach 2x täglicher Anwendung eines Sprays über vier Wochen bei 75 % der Patienten einen annähernden oder vollständigen Rückgang der Läsionen [89] (EG B). In einer weiteren Studie wurde bei allen Patienten nach vier Wochen und 2x täglicher Sprayanwendung keine oder nur noch milde Psoriasisläsionen gesehen [83].

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

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

Wirksamkeitsvergleich
Klasse III versus Klasse IV Kortikoide
Es konnte nur eine Studie zum direkten Wirksamkeitsvergleich von Klasse III versus Klasse IV Kortikoiden eingeschlossen werden [97] (n=37). Nach zwei Wochen Therapie mit Clobetasol-17-propionat 2 x/d erreichten 89,4 % der Patienten eine mindestens

75 %ige Verbesserung der Hautläsionen gegenüber 77,8 % der Patienten, die mit 2x täglich Betamethasondipropionat behandelt wurden [97].
Bei der Berechnung auf Grundlage aller der in der Mason-Arbeit (EG A_1) berücksichtigten Studien zu Klasse III versus Klasse IV Kortikoiden ergibt sich im direkten Vergleich eine deutliche Überlegenheit der Klasse IV Kortikoide mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von -1,76 bis -1,25 und einem Mittelwert von -1,51 [39].
Menter et al. zeigten nach vier Wochen 2 x/d Anwendung eine Überlegenheit von Clobetasolspray über die die fixe Kombination Betamethasondiproprionat mit Calcipotriol [89] (EG B). Hier erreichten 75 % bzw. 45 % der Patienten annähernde oder vollständige Erscheinungsfreiheit.

Kortikoide Klasse III und IV vs. Vitamin D_3-Derivate
siehe Kapitel Wirksamkeit Calcipotriol

Kombinationstherapie
Verwendung von topischen Kortikoiden mit Salicylsäure
Es konnten zwei Studien zum direkten Wirksamkeitsvergleich der Therapie mit topischen Kortikoiden mit oder ohne Zusatz von 5 % Salicylsäure eingeschlossen werden. Katz et al. (EG A_2) zeigten hierbei bei einer Anwendung von Mometason 2 x/d mit Salicylsäure eine gute bis vollständige Abheilung der Läsionen bei 86 % der Patienten (n= 121) gegenüber nur 77 % der Patienten (n= 127), die ohne den Zusatz von Salicylsäure behandelt wurden [76]. Koo et al. (EG A_2, n = 383) bestätigten die gute Wirksamkeitsverbesserung durch Salicylsäure und zeigten bei 53 % der Patienten mit Zusatz, gegenüber nur 36 % der Patienten ohne Zusatz von Salicylsäure, eine >75 %ige Besserung der Hautläsionen nach drei Wochen. Der Zusatz von Salicylsäure scheint somit die Wirksamkeit der topischen Kortikoidtherapie deutlich zu erhöhen [78].

Topische Kortikoide und sonstige systemische/topische Therapie
siehe entsprechendes Kapitel

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit einer Angabe der Häufigkeiten bedarf einer Differenzierung bzgl. des Ortes der Anwendung, der Wirkstoffstärke des Präparates und der Dauer der Anwendung.
Besonders empfindlich sind Gesicht, Genitalregion, Hals und intertriginöse Räume. Hier steht Hautatrophie an vorderster Stelle, in den Intertrigenes zusätzlich auch das Risiko von Superinfektionen und im Gesicht das Auslösen von Rosazea und Steroidakne.
Mittelgradig ist das restliche Integument mit Ausnahme von Hand- und Fußflächen und der behaarten Kopfhaut. Lange Anwendung hochwirksamer Kortikoide kann Atrophien auslösen, während mittelstarke und schwache Kortikoide über einen längeren Zeitraum toleriert werden.
An der Kopfhaut, den Hand- und Fußflächen zeigt sich eine geringe Empfindlichkeit. Hier kann monate- und jahrelang auch mit starken Kortikoiden behandelt werden, ohne Atrophien zu verursachen.
Je höher die Wirkstärkeklasse, desto höher das Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Wirksamkeit sehr stark: Clobetasol-17-propionat; Wirksamkeit stark: Betamethason-17-valerat, Betametasondiproprionat; mäßig stark: Triamcinolonacetonid, Prednicarbat, Hydrocortisonaceponat; schwach: Hydrocortison, Prednisolon, Hydrocortisonacetat.
Um zu einer besseren Abschätzung von Wirkung versus unerwünschte Wirkungen zu kommen, wurde für die acht am häufigsten verordneten Kortikoide der therapeutische

Index in einer S1 Leitlinie bestimmt. Für Details verweisen wir auf die bestehende Leitlinie der DDG: „Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden- Therapeutischer Index“ unter www.awmf-online.de.

Auswahl wesentlicher UAW
Auf eine tabellarische Darstellung der UAW nach ihrer Häufigkeit wird auf Grund der oben beschriebenen Variabilität entsprechend der Stärke des Kortikoids und des Anwendungsortes verzichtet. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind:

Brennen, Juckreiz, Rötung, Bläschen, Follikulitis, Sekundärinfektion, Hypertrichosis, periorale Dermatitis, Hypopigmentierung, Striae, Hautatrophie, Wundheilungsstörungen.
Bei langandauernder und großflächiger Anwendung ist eine systemische Resorption und adrenale Suppression möglich.

Schwangerschaft / Teratogenität / Stillzeit
Kortikoide sind nicht teratogen. Topisch angewandte Kortikoide entsprechender Wirkstoffstärke können bei großflächiger und langandauernder Anwendung das Wachstum des Foetus reduzieren. Am Ende der Schwangerschaft besteht auch das Risiko einer Nebennierenrindenatrophie des Feten. Topische Kortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei entsprechender Wirkstoffklasse und Behandlungsdauer sollte das Stillen unterbrochen werden. Während der Stillperiode sollten nicht unmittelbar die Mamillen behandelt werden, um eine perorale Aufnahme durch den Säugling zu verhindern.

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

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen
- keine

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

Arzneimittelinteraktionen
Keine

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

- keine

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

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

Praktikabilität (Arzt / Patient)
Die topische Anwendung wird vom Patienten gut toleriert. Vom Arzt erfordert die Behandlung Kenntnis über den möglichen Zeitpunkt des Auftretens potentieller präparatspezifischer unerwünschter Langzeitwirkungen. Ein spezielles Monitoring ist nicht erforderlich.

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

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

Zusammenfassende Beurteilung

Von 122 bewerteten Studien erfüllen 36 die Einschlusskriterien der Leitlinie.
Bei Anwendung von Betamethasondipropionat zeigen 25 - 77,8 % der Patienten eine deutliche Verbesserung oder ein vollständiges Abheilen der Hautläsionen (EN 1).
Bei Anwendung von Mometason konnte eine Verbesserung der Läsionen um >75 % bei 36,3 - 64 % gezeigt werden (EN 1)
Bei Therapie mit Kortikoiden der Klasse IV (Clobetasol-17-propionat 2 x/d) zeigt sich in den meisten Studien ein PASI 75-Therapieerfolg bei 68 - 89 % der Patienten (EN 1).
Die Kombination mit Salicylsäure führt zu einer Wirkungsverstärkung bei der Therapie mit topischen Kortikoiden (EN 1).
Die Kombination mit anderen systemischen oder topischen Therapien führt ebenfalls zu verbesserten Remissionsraten. Gebräuchlich ist vor allem die Kombination mit topischen Vitamin D_3-Derivaten (siehe auch Kapitel Vitamin D_3-Derivate, EN 1).
Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es in der Induktionsphase nicht. Beachtet werden muss das Entstehen von typischen unerwünschten Kortikoidwirkungen wie Hautatrophien oder Teleangiektasien bei langer Anwendung.
Die Praktikabilität ist für Arzt und Patient gut.

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

Steinkohlenteer

Topische Tobias Weberschock, Wolf-Henning Boehncke, Martin Schlaeger

Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung

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

Einleitung

Steinkohlenteer ist ein Destillationsprodukt aus Kohle, mit einer großen Zahl unterschiedlicher Inhaltsstoffe, von denen bislang etwa 400 näher charakterisiert wurden, darunter auch Benzole, Naphtalin und Phenole [100]. Sein Wirkmechanismus bei lokaler Anwendung ist unklar. Steinkohlenteer findet als Antipsoriatikum, Antiseptikum und Antipruriginosum Verwendung. In Deutschland sind 63 Fertigpräparate mit dem Wirkstoff Steinkohlenteer verkehrsfähig und für unterschiedliche Indikationen zugelassen. Gemäß DAC 2000 kann Steinkohlenteer “[...] nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber dem kanzerogenen Risiko und unter Berücksichtigung risikoärmerer therapeutischer Alternativen bei chronischem Ekzem, Neurodermitis, Psoriasis vulgaris und Pityriasis simplex capillitii [...]“ eingesetzt werden. Sofern diese Abwägung zugunsten des Einsatzes von Steinkohlenteer ausfällt, erscheint der

Einsatz teerhaltiger Fertigarzneimittel vertretbar. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass Apotheker es ablehnen, teerhaltige Rezepturen anzufertigen.

Wirkmechanismus
Bestandteile des Steinkohlenteers werden perkutan resorbiert und sind auch nach Entfernung des Präparates von der Haut wirksam. Sie sind fettlöslich, werden verstoffwechselt und renal ausgeschieden. Es wird diskutiert, ob die an körpereigene Proteine gebundenen Phenole und Benzpyrene, auch bei der Ausscheidung z. B. an den Harnwegen Karzinome hervorrufen können.
Steinkohlenteer wird bisher bei Psoriasis insbesondere eingesetzt, um die Effektivität nachfolgender UV-Bestrahlung zu erhöhen. Eine therapeutisch wirksame UV-Dosis bewirkt hier ein leichtes phototoxisches Erythem. Der Wirkmechanismus ist unklar. Es werden antiproliferative Effekte und eine antiinflammatorische Wirkung der Bestandteile des Steinkohlenteers diskutiert [100].

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

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen sechs Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurde bezüglich einer Monotherapie mit Steinkohlenteer lediglich eine Studie mit dem Evidenzgrad C eingeschlossen [101]. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 4. Bezüglich einer Kombinationstherapie konnten alle sechs Studien eingeschlossen werden (vier mit EG B, zwei mit EG C) [101-106]. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason berücksichtigt [39].

Monotherapie
In der einzigen zur Monotherapie eingeschlossenen Arbeit von Frost mit sechs Armen aber nur 19 Patienten zeigte sich Steinkohlenteergel allen anderen Interventionen dieser Studie gegenüber unterlegen [101]. In der im Cochrane Review eingeschlossenen Studie von Kanzler und Gorsulowsky zeigte sich unter Halbseitenbehandlung bei 18 Patienten mit einer 5 %igen Liquor carbonis detergens-Zubereitung gegen die alleinige Grundlage eine mittlere Verbesserung um 48 % gegenüber einer Verbesserung um 35 % bei Verwendung der Grundlage nach vier Wochen [39]. Für Steinkohlenteer konnte hier statistisch keine signifikante Überlegenheit gezeigt werden (95 %iges CI -1,15 bis 0,18, MW -0,48), jedoch wurden im Cochrane Review auch Daten zu Calcipotriol-Monotherapie versus einer Steinkohlenteer Monotherapie generiert. Calcipotriol war in dieser Berechnung signifikant überlegen (n=42, 95 % CI -1,13 [-1,60 bis -0,67]), allerdings basieren diese Ergebnisse auf nur zwei eingeschlossenen Studien.

Kombinationstherapie
Die Studienlage zu Kombinationstherapien mit Steinkohlenteer ist heterogen und insgesamt liegen dazu nur sechs Studien vor. Zusätzlich untersucht auch der Cochrane Review von Mason Studien zu Kombinationstherapien mit Steinkohlenteer [39].

Kombinationstherapie mit UV-Therapie

Die geschilderten Studienergebnisse dokumentieren eine gute Effektivität einer UV-B-Phototherapie (Beschreibung der Wirksamkeit: siehe oben) in Kombination mit einer topischen Behandlung mit Steinkohlenteer, wobei jedoch ein additiver oder synergistischer Effekt von Steinkohlenteer zusätzlich zu einer UV-Behandlung nicht ausreichend belegt. Zu beachten ist, dass Teer und UV-Licht als Ko-Karzinogene gelten. In der Studie von Belsito und Kechijian (EG B) zeigte die Anwendung von 5 %iger Steinkohlenteersalbe 2 x/d gegen die Salbengrundlage im Halbseitenvergleich mit anschließender UV-B-Bestrahlung identische Ergebnisse an den Plaques beider Seiten: zwei von 17 Patienten hatten eine Rückbildung von 90 % nach 17 bzw. 54 Tagen und sieben von 17 wiesen eine 75 %ige Rückbildung nach 14 (maximal 22) Tagen auf [104].
In einer weiteren Studie verglichen Diette et al. (EG B) zwölf stationäre Patienten, die nach einer einstündigen Anwendung von 5 % Steinkohlenteervaseline nach Abwaschen 6 x/W mit UV-B bestrahlt wurden, mit 13 ambulanten Patienten, die 3 x/W unter Steinkohlenteergel synchron bestrahlt wurden. Die ambulanten Patienten zeigten nach ca. 26 (± 5,9) Behandlungen Erscheinungsfreiheit bei zehn von 13, eine 75 %ige Besserung des Hautbefundes bei zwölf von 13 Patienten. Bei den stationär behandelten Patienten hatten sechs von zehn eine völlige, sieben von zehn eine über 75 %ige Besserung nach 21 (± 4,4) Behandlungen. Beide Gruppen wurden nach der UV-B-Bestrahlung zusätzlich halbseitig mit UVA bis zur Erythembildung bestrahlt [105]. Dies ergab keine Effektivitätssteigerung.
Bei 25 stationären Patienten wurde von LeVine und Parrish (EG B) im Halbseitenvergleich in kleinen Gruppen die Anwendung von 5 % Steinkohlenteervaseline 5 x/W gegen Fluocinonidsalbe und im Vergleich zur Grundlage bei anschließender täglicher UV-B-Bestrahlung an der Erythemgrenze untersucht [106]. Erscheinungsfreiheit von psoriatischen Plaques wurde bei allen Modalitäten nach 18 - 20 Behandlungen erreicht. Fluocinolon zusätzlich zu Steinkohlenteer oder Vaseline bewirkte eine raschere Rückbildung der Plaques bei den ersten fünf bis zehn Behandlungen.
Ebenfalls im Halbseitenvergleich wurde von Frost et al. (EG C) in drei sehr kleinen Gruppen die Wirkung von UV-B und Steinkohlenteergel untersucht. In der ersten Gruppe wurde an sechs Patienten die Wirkung hoher versus niedriger UV-B-Dosen in Kombination mit Teergel untersucht. In der zweiten Gruppe wurde an vier Patienten niedrigdosiertes UV-B mit Steinkohlenteergel gegen Teergel ohne Bestrahlung und in der dritten Gruppe an drei Patienten UV-B und Teergel gegen die wirkstofffreie Gelgrundlage mit Bestrahlung verglichen [101]. Die Niedrigdosis-UV-B-Bestrahlung in Kombination mit Teergel besserte den Symptomindex um ca. 81 % (ca. 72 - 92 %), die erythemwirksame Hochdosis um ca. 74 % (ca. 61 - 87 %). UV-B mit Teergel führte in der zweiten Gruppe zu einer Besserung des Symptomindex um ca. 70 % (ca. 53 - 81 %), während Teergel alleine die Symptome um ca. 48 % (ca. 43 - 59 %) reduzierte. In der dritten Gruppe besserte sich bei Behandlung mit UV-B und Teergel der Symptomindex um ca. 70 % (ca. 56 - 81 %). UV-B-Behandlung mit der Gelgrundlage führte in dieser letzten Gruppe zu einer Besserung um ca. 54 % (ca. 43 - 60 %) [101].
Eine mittlere PASI-Reduktion von 72,2 % nach dreieinhalb Wochen konnte mit 5 % Steinkohlenteer mit einer nachfolgenden kombinierten UVA/UV-B Bestrahlung bei 44 Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Psoriasis in einer einarmigen Studie von Andrys et al. erreicht werden (EG C) [102].
Die aktuellste eingeschlossene Studie von Bagel et al. 2009 vergleicht die dreimal wöchentliche Schmalspektrum-UV-B-Behandlung mit und ohne Liquor carbonis detergens an zwölf Patienten im Halbseitenvergleich über zwölf Wochen (EG B) [103]. Beide Behandlungsarten führten in ca. 92 % der Fälle zu einer vollständigen bzw. nahezu vollständigen Abheilung zum Behandlungsende. Der in dieser herstellergesponserten

Studie beschriebene signifikante Effekt (p=0,025) eines schnelleren Ansprechens unter Liquor carbonis detergens nach vier Wochen konnte in keiner der anderen zweiwöchentlichen Zwischenauswertungen bestätigt werden.
Die Kombination mit anschließender UV-B-Bestrahlung in Anlehnung an das Goeckermann-Schema zur Induktionstherapie wird unterschiedlich beurteilt. Zusammen mit vier Studien vom Evidenzgrad B und zwei Studien vom Evidenzgrad C ergibt sich damit das Evidenzniveau 3.

Kombinationstherapie mit Hydrokortison und Allantoin
In der im Cochrane Review eingeschlossenen Studie von Pinheiro wurde die Wirksamkeit einer Formulierung aus 5 %Steinkohlenteer, 2 % Allantoin und 0,5 % Hydrokortison versus 0,05‰ Calcipotriol zweimal täglich verglichen. Unter der Steinkohleformulierung zeigte sich in 49,1 % von 63 Patienten und unter Calcipotriol in 72,3 % von 69 Patienten eine deutliche Verbesserung oder Abheilung. Die NNT für Calcipotriol war fünf und der Unterschied signifikant besser Calcipotriol (95 %iges CI -0,83 bis -0,11, MW -0,47) [39].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
Subjektiv wird die Anwendung von Steinkohlenteer für den Patienten durch die schwarzbraune dauerhaft verbleibende Verfärbung der Kleidung und den auch bei Fertigpräparaten deutlich wahrnehmbaren Teergeruch beeinträchtigt.

Tabelle 7: Auswahl wesentlicher UAW

Sehr häufig	Farbe, Geruch
Häufig	Photosensibilisierung
Gelegentlich	-
Selten	-
Sehr selten	-

Langzeitsicherheit
Eine kanzerogene Wirkung von Steinkohlenteer ist in Tierexperimenten nachgewiesen worden. Beim Menschen ist ein solcher Zusammenhang nur beim Plattenepithelkarzinom des Skrotums [107,108], nicht jedoch bei therapeutischer Anwendung an der Haut beschrieben worden.

Schwangerschaft / Teratogenität / Stillzeit
In Schwangerschaft und Stillzeit sind Steinkohlenteerprodukte kontraindiziert.

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

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

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

Wichtige relative Gegenanzeigen

- gleichzeitige starke UV-Exposition
- Karzinomanamnese

Arzneimittelinteraktionen

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

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

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

Maßnahmen während der Behandlung

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

Maßnahmen nach der Behandlung

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

Praktikabilität (Arzt / Patient)

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

Kosten

Die Medikamentenkosten pro Tag bei einer Behandlung mit 1 x 5 g Steinkohlenteer (Linola Teer) belaufen sich auf 4,94 € [41] die monatlichen Kosten liegen bei 138,32 €.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 21 bewerteten Studien erfüllen sechs die Einschlusskriterien der Leitlinie.
Aufgrund der Studienlage zur Monotherapie (nur eine Studie mit dem EG C) kann keine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der Monotherapie gemacht werden (EN 4).
Steinkohlenteer ist in klinischen Studien in Kombination mit Phototherapie mit unterschiedlichen Ergebnissen eingesetzt worden. Bei der Kombinationstherapie mit UV-Licht wird in den Studien nach 15 - 20 Anwendungen bei 45 - 80 % der Behandelten eine Reduktion des PASI-Wertes um mindestens 75 % erreicht.* Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Steinkohlenteer bei einer Kombinationstherapie mit UV gegenüber einer alleinigen UV-Therapie nicht sicher belegt.
Die Akzeptanz von Steinkohlenteer ist wegen seiner Farbe und seines Geruches gering. Angesichts wirksamerer, risikoärmerer und praktikablerer Therapiealternativen ist eine Monotherapie der Psoriasis vulgaris mit Steinkohlenteer heute obsolet.
Nur unter sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens und unter Berücksichtigung risikoärmerer therapeutischer Alternativen kann Steinkohlenteer in Kombination mit UV-B ggf. ausnahmsweise zur Anwendung bei ansonsten therapierefraktärer Psoriasis vulgaris eingesetzt werden.

*104,109

Therapieempfehlung

Die Anwendung von Steinkohlenteer bei Psoriasis vulgaris wird als Monotherapie nicht empfohlen.	⇓⇓
Die Anwendung von Steinkohlenteer bei Psoriasis in Kombination mit einer UV-Therapie kann in Einzelfällen ausnahmsweise erwogen werden.	→

Vitamin D_3 und Analoga

Kristian Reich, Thomas Rosenbach

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

Hinweis: Zur Vereinfachung wird in der Leitlinie der verkürzte Ausdruck Vitamin D_3-Derivate verwendet, eine tabellarische Zusammenfassung gibt Tabelle 8.

Ergänzender Hinweis zum Appendix der Leitlinienaktualisierung 2017: Die Präparate Psorcutan® sowie Psorcutan® Beta sind außer Handel (Stand: 2 November 2017).

Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung

Vitamin D_3 und Analoga	
Erstzulassung in Deutschland Calcipotriol Tacalcitol Calcitriol Calcipotriol / Betamethason	 1992 (Psoriasis vulgaris) 1994 (Psoriasis vulgaris) 1999 (Psoriasis vulgaris) 2002 (Psoriasis vulgaris)
Empfohlene Kontrollparameter	Entstehen von Hautirritationen prüfen
Empfohlene Initialdosis	Calcipotriol: 1 - 2 x/d auf betroffene Hautstellen, maximal 30 % der Körperoberfläche Tacalcitol: 1 x/d auf betroffene Hautstellen, maximal 20 % der Körperoberfläche Calcitriol: 2 x/d auf betroffene Hautstellen, maximal 35 % der Körperoberfläche
Empfohlene Erhaltungsdosis	Calcipotriol: 1 - 2 x/d, bis zu 100 g/W bis zu einem Jahr Tacalcitol: 1 x/d über acht Wochen hinaus bis zu 18 Monaten maximal 15 % der Körperoberfläche mit bis zu 3,5 g/d Calcitriol: keine ausreichenden Erfahrungen über eine Anwendung von mehr als sechs Wochen
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	Nach ein bis zwei Wochen
Ansprechrate	30 - 50 % der Patienten deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen nach vier bis sechs Wochen (EN 1)
Wesentliche Gegenanzeigen	Erkrankungen mit Veränderungen des Kalziumstoffwechsels, schwere Leber- und Nierenerkrankungen
Wichtige UAW	Hautirritation (Rötung, Juckreiz, Brennen)

Vitamin D_3 und Analoga	
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	Medikamente, die den Kalziumspiegel erhöhen (z. B. Thiazid-Diuretika), keine gleichzeitige Anwendung mit salicylathaltigen topischen Präparaten (Inaktivierung)
Sonstiges	-

Einleitung
1992 wurde das erste Vitamin D_3-Analogon Calcipotriol (Psorcutan®, Daivonex®), später Tacalcitol (Curatoderm®) und das natürliche Vitamin D_3 Calcitriol (Silkis®) zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Calcipotriol steht inzwischen in einer Creme- und in einer Salbengrundlage und auch als Lösung zur Verfügung, Tacalcitol ist als Salbe und als Lotion (Emulsion), Calcitriol als Salbe erhältlich. 2002 erfolgte die Zulassung des fixen Kombinationspräparates Calcipotriol / Betamethason (Daivobet®, Psorcutan® Beta) zur Initialbehandlung einer Psoriasis vulgaris.

Wirkmechanismus
Die Wirkung des 1α, 25-Dihydroxyvitamin D_3 (1,25(OH)2D_3) und seiner synthetischen Analoga wird über den Vitamin D-Rezeptor vermittelt, der zur Superfamilie nukleärer Rezeptoren, wie die für Retinoide, Thyroid- und Steroidhormone, gehört. Die Rezeptoren, die auch untereinander interagieren und in fast allen Zellen der Haut vorkommen, binden nach Aktivierung durch den Liganden an regulatorische Abschnitte der DNA und beeinflussen die Expression von Zielgenen. Vitamin D_3-Derivate unterdrücken die Produktion pro-entzündlicher Zytokine, die im psoriatischen Entzündungsprozess eine Rolle spielen, wie z. B. IL-8, und induzieren die Bildung anti-entzündlich wirkender Zytokine wie IL-4 und IL-10 [110]. Außerdem interferiert die Vitamin D_3-Signaltransduktion mit anderen Transkriptionsfaktoren wie NFAT und NF kappa B [111], die als wichtig für die vermehrte Bildung von Entzündungsmediatoren bei der Psoriasis vulgaris angesehen werden. Daneben bestehen auch nicht-genomische Wirkungen des Vitamin D_3 ohne Vermittlung durch Rezeptoren.
Ein Hauptteil der antipsoriatischen Wirkung dürfte darin liegen, dass die Keratinozytenproliferation inhibiert und der Grad der Differenzierung erhöht wird. Daneben zeigen sich auch immunmodulatorische Effekte auf T-Lymphozyten, Langerhans Zellen und Monozyten.
Die perkutane Resorption bei Menschen mit Psoriasis liegt bei Calcipotriol und Tacalcitol unter 1 %. Nach intravenöser Gabe von Calcipotriol liegt die Eliminationshalbwertzeit bei vier Minuten.

Dosierung und Dosierungsschema
Calcipotriol wird zu Beginn 2 x/d, dann 1 - 2 x/d, Tacalcitol 1 x/d und Calcitriol 2 x/d dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen. Bei Calcipotriol soll längerfristig bei täglicher Anwendung nicht mehr als 15 g, wöchentlich nicht mehr als 100 g Creme oder Salbe auf maximal ca. 30 % der Körperoberfläche aufgetragen werden. Für Tacalcitol gilt als tägliche Höchstmenge 10 g auf ca. 15 - 20 % der Körperoberfläche, für Calcitriol 30 g Salbe täglich auf bis zu 35 % der Körperoberfläche.
Die Langzeittherapie mit Calcipotriol soll bevorzugt als intermittierende Therapie mit den oben genannten Beschränkungen über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr erfolgen. Bei der Anwendung von Tacalcitol über acht Wochen hinaus bis zu 18 Monaten sollen maximal 15 % der Körperoberfläche mit bis zu 3,5 g/d behandelt werden. Für

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

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen 27 Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie. Davon wurden bezüglich einer Monotherapie mit Vitamin D_3-Derivaten acht mit dem Evidenzgrad A_2 [35,72,74,77,80,112-114] und neun mit dem Evidenzgrad B [37,56,62,63,92,115-118] bewertet. Zusätzlich wurde der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) zur Beurteilung der topischen Therapien berücksichtigt [39]. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 1. Bezüglich einer (fixen oder sequentiellen) Kombinationstherapie wurden zehn Studien eingeschlossen.

Monotherapie mit Vitamin D Derivaten
Calcipotriol Monotherapie
Es liegen 13 Studien zur Bewertung von Calcipotriol als Monotherapie vor [37,62,63,74,77,80,92,112,113,115-118].

Calcipotriol 2x täglich:
Die Dauer bis zum Erreichen des maximalen Therapieerfolges liegt bei einer Anwendung von Calcipotriol 0,05 mg/g Salbe 2 x/d bei bis zu zwölf Wochen [118] (EG B), [113] (EG A_2), [63] (EG B). Eine deutliche Besserung zeigt sich jedoch bereits nach ein bis zwei Wochen [113,115,119]. Die Wirksamkeit von Calcipotriol wird in allen Studien bestätigt. Der Cochrane Review von Mason et al. (EG A_1) erfasste fünfzehn Studien zur Behandlung mit Calcipotriol im Vergleich zu Placebo [39]. Das 95 %ige Konfidenzintervall von -0,83 bis -1,21 und der Mittelwert von -1,02 (SWMD) liegen beim Wirksamkeitsvergleich von Verum gegen Placebo deutlich im signifikanten Bereich und belegten somit ebenfalls die gute Wirksamkeit einer topischen Therapie mit Calcipotriol. Die Wirksamkeit einer Calcipotriol Monotherapie konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden. So erreichten in drei Studien mit dem Evidenzgrad A_2 33,4 - 50,7 % der Patienten nach vier Wochen zweimal täglicher Calcipotriol-Anwendungen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen (PGA = “marked improvement or clear“) [74,80,112]. Die Wirksamkeit wird nach acht Wochen zweimal täglicher Therapie auf 40,7 % [113] (EG A_2) bis 58 % gesteigert [115] (EG B) und nimmt bis zur zwölften Behandlungswoche noch weiter zu [63,113,118].

Calcipotriol 1x täglich:
Die Wirksamkeit einer Anwendung 1 x/d gegen 2 x/d wird außer in Masons Cochrane Review (EG A_1) [39] in keiner der eingeschlossenen Studien direkt untersucht. Bei einer Anwendung 1 x/d ohne direkten Vergleichsarm erzielten Kaufmann et al. (EG A_2) nach vier Wochen eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung (PGA = “marked improvement or clear“) bei 22,3 % der Patienten, was deutlich unter der oben beschriebenen Spanne von 33,4 - 50,7 % bei einer zweimal täglichen Anwendung über vier Wochen liegt [77]. In den Berechnungen von Mason et al. (EG A_1) bestätigte sich dies in zwei erfassten Studien mit einem Mittelwert von -0,19, wobei bei einem 95 %igen Konfidenzintervall von -0,37 bis -0,02 eine statistische Signifikanz gegeben war [39]. Somit erscheint die Anwendung 2 x/d wirksamer als die Anwendung 1 x/d.

Calcipotriol vs. Calcitriol:

In einer Vergleichsstudie Calcipotriol gegen Calcitriol von Zhu et al. [118] (EG B) wurde u. a. die Reduktion des Dermatological Sum Scores (Schweregrade 0 - 12) gemessen. Für Calcipotriol lag diese bei 6,27 Punkten und für Calcitriol bei nur 5,56 Punkten. Dieser Unterschied war nicht signifikant, und eine gegenteilige Tendenz zeigte sich bei den selben Patienten, wenn man die Parameter „Global Assessment of Improvement“ und den Prozentsatz derer betrachtet, die dabei ein „marked improvement“ erreichten. Auch hier waren die Unterschiede nicht signifikant, so dass beide Präparate in dieser Studie etwa gleichwertig waren. Im Cochrane Review zeigt sich im direkten Vergleich von Calcitriol gegen Calcipotriol in zwei Studien mit einem Wert von -0,16 (95 %iges Konfidenzintervall von -1,83 bis 1,51) und zusammen 165 Patienten keine Überlegenheit eines der beiden Präparate über das andere.

Calcipotriol vs. Tacalcitol:
Der Cochrane Review von Mason (EG A_1) zeigte eine Berechnung auf Basis einer Studie mit hoher Patientenzahl (n= 287) im direkten Vergleich von Tacalcitol versus Calcipotriol eine statistisch signifikante Überlegenheit von Calcipotriol mit -0,47 (95 %iges Konfidenzintervall -0,21 bis -0,73) [39], so dass eine bessere Wirksamkeit einer Monotherapie mit Calcipotriol gegenüber einer Monotherapie mit Tacalcitol angenommen werden kann.
Die eingeschlossenen Studien zeigen ähnliche Ergebnisse mit einer Tendenz zu besserer Wirksamkeit bei Calcipotriol. So erreichten bei 1x täglicher Calcipotriol Therapie über vier Wochen 22,3 % der mit Calcipotriol behandelten Patienten eine deutliche Verbesserung oder Abheilung der Läsion und unter Tacalcitol nur ca. 18 % [77,114].

Calcipotriol vs. Tacrolimus:
Ortonne et al. (EG B) verglichen Calcipotriol gegenüber Tacrolimus Gel bzw. Salbe und sahen nach zwölf Wochen ein vergleichbares ansprechen (Physician Global Assessment „much better“ bei 48,6 % bei Calcipotriol, 44,4 % bei Tacrolimus Gel 0,3 % und 45,2 % bei Tacrolimus Creme 0,5 % [37].

Calcipotriol vs. Kortikoid Klasse III:
Es liegen vier Studien [74,77,80,92] sowie die Berechnungen des Cochrane Review von Mason [39] auf Basis von neun Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Calcipotriol im Vergleich zu topisch angewandten Klasse III Kortikoid vor. Die Mason-Arbeit zeigte im Vergleich von Calcipotriol vs. Betamethasondiproprionat, bei jedoch fehlender statistischer Signifikanz, einen leichten Vorteil für die Kortikoid-Therapie von 0,19 (SWMD) bei einem 95 %igen Konfidenzintervall von -0,17 bis 0,55.
Im direkten Vergleich ergab sich nach vierwöchiger Therapie mit Klasse III Kortikoiden bei jeweils einmal täglicher Anwendung eine um 14,7 % höherer Anteil der Patienten, die eine deutliche Verbesserung oder totale Abheilung der Läsionen zeigten, als unter Calcipotriol Monotherapie [77]. Bei jeweils 2x täglicher Anwendung war es je nach Studie ein Anteil von 7,7 % [74] (EG A_2) bzw. 22,4 % [80] (EG A_2). Somit kann aufgrund der eingeschlossenen Studien eine bessere Wirksamkeit der topischen Therapie mit Kortikoiden der Klasse III im Vergleich zur Monotherapie mit Calcipotriol angenommen werden.

Calcipotriol vs. Dithranol:
Es konnte nur zwei Studien eingeschlossen werden, die die Wirksamkeit von Calcipotriol im Vergleich zu Dithranol beurteilt [62,63]. In der Studie von van de Kerkhof et al. (EG B) zeigten nach vier Wochen ca. 61 % der Patienten eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung der Läsionen unter Therapie mit Calcipotriol gegenüber

27 % der Patienten unter Dithranol-Kurzkontakt-Therapie [62]. Das initial schnellere Ansprechen auf eine Therapie mit Calcipotriol bestätigten van de Kerkhof et al. (EG B) mit einer mittleren PASI-Reduktion nach vier Wochen für Calcipotriol von 47,3 % und von 33,9 % für Dithranol Creme [63]. Nach zwölf Wochen zeigte sich für Dithranol ein besserer Therapieerfolg als für Calcipotriol (63,8 % PASI-Reduktion Dithranol/ 59,8 % für Calcipotriol). Im Cochrane Review von Mason (EG A_1) wurden fünf Studien zur Berechnung berücksichtigt, wobei mit einem Mittelwert von -0,01 bei einem 95 %igen Konfidenzintervall von -0,71 bis 0,69 keine bessere Wirksamkeit von Calcipotriol gegenüber Dithranoltherapie gezeigt wurde [39]. Es ist zu berücksichtigen, dass zwischen den verschiedenen Anwendungsformen der Dithranoltherapie (klassisch oder Kurzkontakt-Therapie) nicht weiter unterschieden wurde.

Calcitriol Monotherapie
Es erfüllen fünf Studien zur Bewertung von Calcitriol die Einschlusskriterien der Leitlinie [35,56,72,116,118]. Camarasa et al. (EG A_2) zeigten eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung bei 52 % der Patienten nach maximal sechs Wochen Behandlung [72], Hutchinson et al. (EG B) zeigten dies bei 32 % der Patienten nach acht Wochen Behandlung bei jeweils 2xtgl. Anwendung [56].
In den Berechnungen des Cochrane Review wurde für Calcitriol gegenüber Placebo keine signifikante Überlegenheit der Verumtherapie mit einem Wert von -1,03 (SWMD) bei einem 95 %igen CI von -2,25 bis 0,19 für Calcitriol erreicht (fünf Studien in der Berechnung unter Einschluss der sehr stark divergierenden Studienergebnisse von Perez et al. [120]).

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

Tacalcitol Monotherapie
Es erfüllt nur eine Studie zur Bewertung von Tacalcitol die Einschlusskriterien der Leitlinie für die Monotherapie. Ortonne et al. (EG A_2) zeigten hier eine deutliche Verbesserung oder vollständige Abheilung bei ca. 18 % der Patienten nach vier Wochen und bei ca. 25 % der Patienten nach sechs Wochen [114]. Im Cochrane Review zeigte sich bei den drei eingeschlossenen Studien eine signifikant bessere Wirksamkeit von Tacalcitol gegenüber Placebo (CI 95 % -1,34 bis -0,29, MW -0,82) [39]. Bzgl. der Gewichtung gegenüber anderen Vitamin D Analoga s.u. Calcipotriol bzw. Calcitriol.

Kombinationstherapie mit Vitamin D Derivaten
Bezüglich einer Kombinationstherapie von Vitamin D mit anderen topischen oder systemischen Therapien wurden acht Studien mit dem Evidenzgrad A_2 [72,74,77,80,112-114,121], neun Studien mit einem Evidenzgrad B [86,89,92,115,117,122-125] und drei mit dem Evidenzgrad C [126-128] beurteilt. Prinzipiell lassen sich bei der topischen Kombinationstherapie fixe Kombinationen (d.h. unterschiedliche Wirkstoffe in einem Präparat) und sequentielle Kombinationen unterschiedlicher Präparate (d.h. Wirkstoffe in zwei verschiedenen Präparaten) unterscheiden. Vitamin D Derivate können prinzipiell mit topischen oder systemischen Therapie kombiniert werden.

Fixe Kombination Calcipotriol plus Betamethasondipropionat
Die fixe Kombination von Calcipotriol mit Betamethason in einer Anwendung von 1 oder 2 x/d wurde in zwölf Studien untersucht [74,77,80,89,92,112-114,117,121,124,127].

Bei der Anwendung 1 x/d zeigte sich eine deutliche Besserung oder vollständige Abheilung der Läsionen bei 45 % [89] (EG B) bis 63,3 % [112] (EGA_2) der Patienten nach vier Wochen [89] (EG B), [112] (EG A_2), [77] (EG A_2), [114] (EG A_2). Nach acht Wochen waren es in einer Studie von Kragballe et al. 55,3 % Patienten, die dieses Ergebnis erreichten [113] (EG A_2). Ebenfalls einmal täglich über vier Wochen behandelten White et al. [121] (EG A_2), Kragballe et al. [113] (EG A_2) sowie Cassano et al. [124] (EG B) insgesamt 1890 Patienten und fanden dabei eine durchschnittliche PASI-Reduktion zwischen 64,7 und 72 %.
Bei einer Anwendung 2 x/d zeigte sich in drei Studien mit dem Evidenzgrad A_2 eine deutliche Verbesserung oder Abheilung bei 68,0 - 76,1 % der Patienten nach vier Wochen Therapie [80] (EG A_2), [74] (EG A_2), [112] (EG A_2).
Im Vergleich zur 2x täglichen Calcipotriol-Monotherapie mit 33 - 51 % der Patienten, die eine deutlichen Besserung oder Abheilung der Läsionen zeigten, erwies sich die fixe Kombination von Calcipotriol mit Betamethason in der Anwendung 1 x/d mit Therapieerfolgen zwischen 55 % und 63 %, bei einer 2x täglichen Anwendung sogar zwischen 68 - 76 %, als stark überlegen. Weitere Studien mit dem Evidenzgrad B finden ebenfalls eine eindeutigen therapeutischen Vorteil in den ersten vier Wochen der Therapie, wenn Betamethason mit Calcipotriol kombiniert wird im Vergleich zu Calcipotriol alleine [117,124]. Im Cochrane Review (EG A_1) wurden diese Ergebnisse bestätigt. In den zwei in die Berechnung eingegangenen Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der 1x täglichen Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Calcipotriol von 0,67 (SWMD, 95 %iges CI 0,36 bis 0,97).
Doch scheint die Kombination in den ersten vier Wochen nicht nur einer Calcipotriol Monotherapie, sondern auch einer Betamethason Monotherapie überlegen zu sein: Rosina et al. [92] (EG B) zeigten 2009 bei 30 Patienten in den ersten vier Wochen nach Therapiebeginn, dass eine fixe Kombination von Betamethason und Calcipotriol signifikant besser wirkt als Betamethason oder Calcipotriol alleine (PASI-Reduktion 88,6 % bei Kombinationstherapie vs. 66.7 % für Calcipotriol allein bzw. 70,6 % für Betamethason allein. Diese Ergebnisse decken sich mit den großen Studien von Douglas 2002 [74] (EG A_2), Kaufmann 2002 [77] (EG A_2), Guenther [112] (EG A_2), Kragballe [113] (EG A_2) und Papp 2003 [80] (EG A_2) mit zusammengenommen 5481 Patienten und einem jeweiligen Evidenzgrad A_2. Die fixe Kombination wiederum wurde in einer Studie mit einem Kortikoid Klasse IV-Monotherapiearm (Clobetasol Spray) verglichen und es erreichten 75 % der Patienten die nur mit Clobetasol Spray behandelt werden einen Overall Disease Severity Score (ODS, 0=clear, 4=severe), die Patienten in der Kombinationsgruppe nur zu 45 % (p=0.003) [89] (EG B).
Einige größere Studien untersuchten außerdem zwei übliche Behandlungsschemata nach einer vierwöchigen Induktionsphase mit einer fixen Kombination: Zum einen weitere acht Wochen Therapie mit 1 - 2 x/d Calcipotriol Monotherapie versus der 2 x/W Anwendung einer fixen Kombination und 5 x/W Anwendung einer Calcipotriol Monotherapie bis Woche zwölf. Hier zeigt sich, dass in Woche zwölf die Patienten die weiterhin 2 x/W mit der fixen Kombination behandelt wurden eine PASI-Reduktion von 58,4 % zeigten gegenüber 44,5 % der nur noch mit Vitamin D behandelten Patienten. [121] (EG A_2).
Eine Kombination mit topischen Kortikoiden der Klasse III ist also gerade in den ersten vier Wochen der Behandlung sinnvoll, da ein schnellerer Wirkungseintritt erzielt werden kann und gleichzeitig mögliche Hautirritationen unterdrückt werden. Nach diesen vier Wochen erscheint zusätzlich zur täglichen Calcipotriol Monotherapie eine 2x wöchentliche Anwendung der fixen Kombination (z.B. am Wochenende) einer ausschließlichen Calcipotriol Monotherapie überlegen. Die fixe Kombination scheint wiederum einem Kortikoid der Wirkstärkeklasse IV jedoch unterlegen zu sein.

Kombination Clobetasol mit Calcipotriol
Eine Kombinationstherapie mit dem Klasse IV Kortikoid Clobetasol und Calcipotriol scheint einer Calcipotriolmonotherapie ebenfalls überlegen zu sein [86] (EG B). Das bestätigt auch der Cochrane Review mit einem 96 %igen CI von 0,18 bis 1,02 und einem Mittelwert von 0,60 (SWMD) [39].

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

Kombinationstherapie mit Tacalcitol
Es wurden zwei Studien zur Kombinationstherapie mit Tacalcitol Salbe in die Leitlinie eingeschlossen. Brazzelli et al. [123] (EG B) fanden eine signifikante Änderung im TEWL (Transepidermaler Wasserverlust) und bei der Korneometrie aber nicht im visuellen Score, d.h. Tacalcitol über acht Wochen kombiniert mit UV erscheint bzgl. der sichtbaren Läsionen nicht überlegen zu einer UV-Monotherapie. Wird eine Tacalcitol Therapie jedoch mit einer Ciclosporintherapie kombiniert, zeigen die Patienten, die täglich Tacalcitol erhalten eine durchschnittliche 50,9 %ige PASI-Reduktion nach zwölf Wochen im Vergleich zu 39,1 % bei den Patienten, die nur 3 x/W zusätzlich zu Ciclosporin Tacalcitol erhielten [122] (EG B), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
In klinischen Studien wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei ca. 25 % der Patienten beobachtet, in der Mehrzahl leichte Missempfindungen an der Applikationsstelle. Für die Anwendung unter Zulassungsbedingungen liegt die Rate unerwünschter Wirkungen bei ca. einer Meldung pro 10.000 Anwendungen (0,01 %). Besonders bei Anwendung in den intertriginösen Räumen und im Gesichtsbereich können lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Die Lokaltherapie ist aber auch in diesen Bereichen prinzipiell möglich. Generell sind die unerwünschten lokalen Effekte vorübergehender Natur und erfordern meist nur eine kurzzeitige Dosisreduktion. Bei der Anwendung von Tacalcitol ist seltener mit dem Auftreten von Hautreizungen zu rechnen als bei Calcipotriol.
Bei vorschriftsmäßigem Gebrauch treten keine Störungen des Calcium-Stoffwechsels auf. Erst ein Überschreiten der zulässigen Höchstmengen und Langzeitanwendungen mit hohen Dosen können zu erhöhter Kalziumabsorption aus dem Darm, Resorption von Knochensubstanz sowie Harnsteinen und Nierenversagen führen. Für die fixe Kombination mit Betamethason gelten zusätzlich die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer lokalen Kortikoidtherapie.

Tabelle 9: Auswahl wesentlicher UAW

Sehr häufig	-
Häufig	Pruritus, Brennen, Stechen, Erythem
Gelegentlich	Ekzeme, allergisches Kontaktekzem
Selten	-

Sehr selten	transiente Photosensitivität, transiente Hypo- und Hyperpigmentierungen, Überempfindlichkeitsreaktion, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie

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

Schwangerschaft / Teratogenität / Stillzeit
Vitamin D_3-Derivate sind im Tierversuch nicht teratogen oder embryotoxisch. Da beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen, sollte sicherheitshalber keine Anwendung stattfinden. Ob die Substanzen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt. Auch hier sollte auf eine Anwendung verzichtet werden.

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

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen
- keine

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

Arzneimittelinteraktionen
Gleichzeitige Anwendung mit salicylathaltigen Externa führt zur Inaktivierung der Vitamin D_3-Derivate. Eine zusätzliche Anwendung von Externa mit potentiell irritativer Wirkung sollte nicht erfolgen. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung mit Kalzium oder Vitamin D_3 sollte der Serumkalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, ebenso bei Arzneimitteln, die den Kalziumspiegel im Serum erhöhen können, wie z. B. Thiaziddiuretika. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- keine

Maßnahmen während der Behandlung

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

Maßnahmen nach der Behandlung

- keine

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

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

Kosten
Die Medikamentenkosten pro Tag bei Behandlung mit Calcipotriol (Daivonex® und Psorcutan®) Salbe belaufen sich bei durchschnittlich 1,5 Anwendungen pro Tag auf 2,80 € [41]. Für die entsprechende Creme liegen diese Kosten bei 4,66 €. Die entsprechenden Monatstherapiekosten liegen somit bei 78,40 € (Salbe) bzw. 130,46 € (Creme). Die Medikamentenkosten pro Tag bei Behandlung mit Calcitriol (Silkis®) 2 x/d belaufen sich auf 8,59 € [41] entsprechend 240,55 € pro Monat. Die Medikamentenkosten pro Tag bei einmal täglicher Behandlung mit Tacalcitol (Curatoderm®) belaufen sich auf 4,92 € [41] oder 137,66 € pro Monat.

Besonderheiten
Ein zeitlicher Abstand zwischen Anwendung von Vitamin D_3-Derivaten und UV-Therapie muss gewährleistet sein, da es sonst zu einer Wirkungsabschwächung kommen kann.

Zusammenfassende Beurteilung

Von 68 bewerteten Studien erfüllen 27 die Einschlusskriterien der Leitlinie.
Die meisten Daten liegen für Calcipotriol vor. Unter einer Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris mit Calcipotriol zeigen 30 - 50 % der Patienten eine deutliche Besserung oder vollständige Abheilung der Hautläsionen innerhalb weniger Wochen (EN 1).
Die Wirksamkeit von Calcitriol und Calcipotriol scheinen nach den vorliegenden Studien vergleichbar zu sein (EN 1).
Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vitamin D_3-Derivaten lässt sich durch die Kombination mit topischen Kortikoiden weiter steigern (EN 1).
Für Tacalcitol liegen nur wenige klinische Studien vor (EN 3).
In der Behandlung von schwerer erkrankten Patienten zeigt eine topische Therapie mit Vitamin D_3-Derivaten (Tacalcitol) synergistische Effekte mit einer systemischen Ciclosporintherapie (EN 3).
Die Lokaltherapie mit Vitamin D_3-Derivaten ist in der Regel gut verträglich und für Arzt und Patient praktikabel, vorübergehende Hautirritationen können die Anwendung insbesondere im Gesicht oder den Intertrigines einschränken.

Therapieempfehlung

Vitamin D_3-Derivate werden zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen.	⇑⇑
Die fixe Kombination von Vitamin D_3-Derivaten mit Kortikoiden wird in den ersten vier Wochen zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen.	⇑⇑

6 Phototherapie

Martin Schlaeger, Wolf-Henning Boehncke, Tobias Weberschock

Tabelle 10: Tabellarische Zusammenfassung

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

Einleitung

Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris gelangen verschiedene Spektren des UV-B- und UVA-Wellenlängenbereichs zum Einsatz. Photochemotherapien (Tabelle 10) kombinieren die initiale topische oder systemische Gabe eines Photosensibilisators

mit der nachfolgenden Bestrahlung durch Licht korrespondierender Wellenlänge, i.d.R. UVA.
Nachdem ursprünglich überwiegend ein breites UV-B-Spektrum mit Licht der Wellenlängen 280 - 315 nm zur Psoriasistherapie eingesetzt worden war, fokussierte sich die Phototherapie seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zunehmend auf den Einsatz schmalerer Spektren. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff „selektive UV-Therapie (SUP)“ ursprünglich geprägt, um die kombinierte Anwendung mehrerer UV-Komponenten zu beschreiben. Nachfolgend wird der Begriff jedoch in Übereinstimmung mit der Leitlinie Phototherapie (www.awmf-online.de) für den Einsatz polychromatischer Strahler mit einem Emissionsmaximum zwischen 300 und 320 nm benutzt. Die Entwicklung engbandiger UV-B-Fluoreszenzröhren mit einem Emissionsgipfel bei 311 nm machte die 311 nm Schmalspektrum-UV-B-Therapie möglich. Seit einigen Jahren wird mittlerweile auch der Einsatz von Excimer-Lasern, welche monochromatisches UV-B-Licht der Wellenlänge 308 nm emittieren, erprobt.
Seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ist die Photochemotherapie in Form der kombinierten Anwendung photosensibilisierender Psoralene mit nachfolgenden Ganz- oder Teilkörperbestrahlungen unter Verwendung von UVA-Licht (315 - 400 nm) wissenschaftlich begründet. Die Applikation erfolgt als systemische PUVA-Therapie oral oder in Form von Bade- bzw. Creme-PUVA lokal.

Wirkmechanismus
Phototherapien triggern verschiedene biologische Effekte, welche wahrscheinlich zu den anti-psoriatischen Effekten derselben beitragen. Dazu zählen entzündungshemmende Effekte wie eine reduzierte Mobilität Antigen-präsentierender Langerhanszellen, die Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten und die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) aktivierter T-Lymphozyten. Daneben wird die epidermale Hyperproliferation durch Wechselwirkungen mit der DNS von Keratinozyten gehemmt. Insbesondere PUVA interferiert auch mit der DNS-Synthese. Schließlich sind anti-angiogenetische Effekte nachweisbar, die ebenfalls therapeutisch relevant sein könnten.

Dosis und Dosierungsschema
Die Durchführung von Phototherapien setzt eine umfangreiche klinische Erfahrung des Arztes voraus. Auf Grund der zahlreichen Variablen ergeben sich vielfältige Therapieprotokolle. In Tabelle 11 bis Tabelle 15 werden Beispiel-Schemata für verschiedene Modalitäten aufgeführt:

Tabelle 11: UV-B-Phototherapie: Beispiele für die Initialdosis [129]

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

Tabelle 12: UV-B-Phototherapie: Beispiel für ein Dosierungsschema [129]

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

Tabelle 13: PUVA: gängige Photosensibilisatoren und deren Dosierung [129]

Modalität	Photosensibilisator	Dosis bzw. Konzentration
Orale PUVA	**8-Methoxypsoralen (8-MOP) 5-Methoxypsoralen (5-MOP)**	**0,6 mg/kg KG 1,2 mg/kg KG**
Bade-PUVA	**8-MOP**	**0,5-1,0 mg/l**
Creme-PUVA	**8-MOP**	**0,0006 - 0,005 % in Unguentum Cordes mit 30 % H_2O (DAB 9)**

Tabelle 14: PUVA: Beispiel für eine Initialdosis [129]

Hauttyp	Orale PUVA (8-MOP) [J/cm²]	Orale PUVA (5-MOP) [J/cm²]	Bade-PUVA (1,0 mg/l 8-MOP) [J/cm²]
I	**0,3**	**0,4**	**0,2**
II	**0,5**	**1,0**	**0,3**
III	**0,8**	**1,5**	**0,4**
IV	**1,0**	**2,0**	**0,6**

Tabelle 15: PUVA, Beispiel für ein Dosierungsschema [129]

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

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

UV-Phototherapie (Monotherapie)
Insgesamt erfüllen 35 Studien zur UV-Phototherapie als Monotherapie die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie drei Studien mit dem Evidenzgrad A_2 26 Studien mit einem Evidenzgrad B und sechs Studien mit dem Evidenzgrad C bewertet.

UV-B (Breitspektrum)
Für diese Modalität wurden Studien mit Behandlungsfrequenzen von zwei [130], drei [131-135], fünf [136,137] bzw. sieben [138] Bestrahlungen/W eingeschlossen. Der Anteil der Patienten mit einer ≥ 75 %igen Verbesserung schwankt in den eingeschlossenen Studien. Der Großteil der Studien zeigt ein PASI 75-Ansprechen bei ca. 50 - 75 % der Patienten, wobei die Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung mit zunehmender Behandlungsfrequenz abnahm (EN 2).

Selektive UV-Therapie (SUP)

Hier wurde die Effektivität von drei Bestrahlungen/W [139] bzw. täglicher Bestrahlung [138] untersucht, wobei die niederfrequente Behandlung in 29 %, die tägliche Therapie hingegen bei 86 % der Fälle zu einer mindestens 75 %igen Besserung führte, letztere binnen vier Wochen. Diese Studie [138] zeigt außerdem im direkten Vergleich eine überlegene Effektivität der SUP- gegenüber der Breitspektrum-UV-B-Therapie (EN 3).

UV-B 311 nm
In den eingeschlossenen Studien wurde die Behandlung entweder einmal [140], zweimal [141-143], dreimal [103,133,144,145] oder 4 x/W [142,146] durchgeführt. Erscheinungsfreiheit („clearance“) wurde bei zweimaliger Bestrahlung/W in 51 %, 63 % bzw. 75 % der Fälle binnen 20 Wochen erreicht. Hinsichtlich der Effektivität der dreimaligen bzw. viermaligen Therapie finden sich inkonsistente Ergebnisse: Eine Publikation belegt Erscheinungsfreiheit binnen sieben Wochen bei allen Behandelten [146] und somit eine bessere Effektivität, die zweite Publikation dokumentiert mit 60 % erscheinungsfreien Patienten eine eher unveränderte Effektivität, jedoch basierend auf einer lediglich zehnwöchigen Behandlungsphase [142]. Für eine Bestrahlung 3 x/W schwanken die Ansprechraten zwischen 38 und 100 % (EN 2).

UVA
Lediglich eine Studie untersuchte eine konventionelle UVA-Phototherapie mit Licht der Wellenlänge 275 - 380 nm [147]. Im Rahmen dieser Studie wurde bei allen 16 eingeschlossenen Patienten binnen vier Wochen eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 4).

UV-B 308 nm (Excimer-Laser)
Insgesamt erfüllen neun Studien zur Monotherapie mittels Laser die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie sechs Studien mit einem Evidenzgrad B und drei Studien mit dem Evidenzgrad C bewertet. Aus technischen Gründen lässt der Excimer-Laser lediglich die Bestrahlung einzelner psoriatischer Plaques zu, so dass in den einschlägigen Studien i.d.R. Ziel-Läsionen behandelt werden. In mehreren kleinen [144,148-150] sowie einer größeren nicht-randomisierten Studie [151] zeigte sich nach mehrwöchiger Therapie ein gutes Ansprechen der behandelten Areale, welches von einer partiellen Remission bei fünf von sieben Patienten [149] bis zum vollständigen Abheilen der Hautläsionen bei allen die achtwöchige Studie beendenden Patienten reichte [150] (EN 3).

Balneophototherapie
Brockow et al. [131,132] (EG B) zeigten ein höheres PASI 75-Ansprechen auf eine UV Therapie 3 x/W nach einem zusätzlichem Solebad bzw. Starksolebad. Nach sechs Wochen Therapie ereichten unter UV-B allein 50 % bzw. 54 % ein PASI 75-Ansprechen, bei Zugabe von Sole bzw. Starksole erreichten dies 73 % bzw. 83 %. In einer vergleichenden Studie zwischen MOP-Bad und 311 nm UV-B-Therapie einerseits und Salzbad und 311 nm UV-B-Therapie andererseits zeigte sich eine vollständige Abheilung bei 38 bzw. 50 % der Patienten innerhalb von acht Wochen [152]. Schiener et al. verglichen die Wirksamkeit von Bade PUVA mit UV-B, Leitungswasser Bad gefolgt von UV-B Bestrahlung bzw. 25 % Sole Bad gefolgt von UV-B Bestrahlung je 4 x/ W. Es zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen gemessen am PASI 50 bei Bade PUVA (78 %) und bei Solebad plus UV-B Therapie (75 %) im Vergleich zu einfachem Wasserbad plus UV (61 %) bzw. UV allein (43 %) [153]. Insgesamt zeigt sich ein Zusatznutzen durch die Kombination von Solebad mit Phototherapie (EN 2).

PUVA (Monotherapie)

Insgesamt erfüllen 40 Studien zur PUVA-Therapie die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zur Monotherapie vier Studien mit dem Evidenzgrad A_2, 33 Studien mit einem Evidenzgrad B und drei Studien mit dem Evidenzgrad C bewertet.

20 Studien liegen für die orale PUVA-Therapie vor. In einem Fall diente 5-MOP in einer Dosierung von 1,2 mg/kg als Photosensibilisator, ansonsten 8-MOP in einer Dosierung von 0,6 mg/kg. Die Behandlungsfrequenz betrug zwei bis vier Bestrahlungen/W, wobei eine Dosissteigerung entweder in Orientierung an der minimalen phototoxischen Dosis oder gemäß Hauttyp erfolgte. In der Mehrzahl der Studien erreichten mehr als 75 - 100 % der Behandelten eine ≥ 75 %ige Befundverbesserung, dies galt schon bei lediglich zweimaliger Bestrahlung/W [154]. Zwei Studien verglichen direkt eine Dosissteigerung gemäß Hauttyp mit MPD-basierter Dosissteigerung, wobei sich in einem Fall ein minimaler Vorteil für die MPD-basierte Methode fand [155], in der anderen Studie jedoch die Hauttyp-basierte Methode deutlich effektiver abschnitt [154]. In der einzigen vergleichenden Studie zwischen 5-MOP und 8-MOP als Photosensibilisator zeigte sich eine Überlegenheit von 8-MOP [156] (EN 2).

Fünf Studien untersuchen die Effektivität von Bade-PUVA, wobei zwei [157], drei [158] oder vier [153,159,160] Bestrahlungen/W erfolgten. Drei Studien verglichen dabei die Bade-PUVA mit einer oralen PUVA-Therapie gleicher Behandlungsfrequenz. Übereinstimmend dokumentieren alle Studien eine der oralen Therapie mindestens vergleichbare Wirksamkeit. Die niedrigste Rate mit lediglich 64 % der Patienten, die mindestens einen um 75 % gebesserten Hautbefund zeigten, berichtet die Studie mit dreimaliger Therapie/W [158]. In den beiden anderen Studien wird bei allen Behandelten eine vollständige Abheilung der Hautläsionen dokumentiert, bei zweimaliger Therapie/W binnen zehn [157], bei viermaliger Therapie/W innerhalb von ca. vier Wochen [159].
Bezüglich Creme-PUVA liegt eine vergleichende Studie mit oraler PUVA [161] und drei Studien mit UV-B 311 nm [140,146,162] vor. Bei der erstgenannten Studie führte eine 3 x/W durchgeführte Creme-PUVA Therapie bei 88 % der Behandelten zur vollständigen Abheilung der Läsionen. Diese Effektivität liegt niedriger als in der mit oraler PUVA behandelten Vergleichsgruppe, bei der jedoch vier Therapien/W erfolgten. In einer Studie zum Vergleich Creme PUVA versus UV-B mit vier Therapien/W wird ein vollständiges Abheilen der Läsionen bei allen Behandelten binnen fünf bis sieben Wochen und damit dieselbe Effektivität wie bei der 311 nm-Therapie erzielt (EN 2).

Sonstige Modalitäten
Daten zur Wirksamkeit von Psoralen und UV-B liegen aus zwei Studien vor, wobei jeweils ein Vergleich mit der klassischen oralen PUVA-Therapie erfolgte. Übereinstimmend zeigte sich eine bessere Effektivität der oralen PUVA gegenüber PUVB, welche in 86 bzw. 84 % zu einem vollständigen Abheilen der Läsionen führt, gegenüber 77 bzw. 63 % bei PUVB [141,163]. Der Zeitraum bis zu diesem Therapieerfolg wird mit sechs bis zwölf Wochen angegeben.
Eine Kombination aus oraler PUVA- und UV-B-Phototherapie führte bei allen Patienten binnen 15 - 18 Behandlungen zu einem vollständigen Abheilen der Läsionen und war damit der oralen PUVA-Monotherapie der Vergleichsgruppe (Abheilung bei 73 % der Patienten innerhalb von 20 Bestrahlungen) überlegen [109]. Eine analoge Studie zeigte keine Effektivitätsunterschiede zwischen diesen Modalitäten. In beiden Fällen kam es bei allen Patienten innerhalb von neun Behandlungen zu einem vollständigen Abheilen der Läsionen [164].
Sporadische Publikationen, von denen die meisten fundamentale Kriterien der EBM nicht erfüllen, fokussieren auf zusätzliche Variablen wie verschiedene Formen begleitender Balneo-, Bade- oder Klimatherapien sowie weitere begleitende Interventionen.

Die eingeschlossenen Studien belegten die Wirkungssteigerung von UV-B- und PUVA-Therapien durch eine begleitende meditationsbasierte Stress-Reduktions-Intervention während der Bestrahlungen [165], die Wirksamkeit einer 8-MOP Therapie mit Sonnenlicht [166], und einen therapeutischen Effekt von Solarien [167] (EN 4).

Kombinationstherapie
Phototherapie plus systemische Therapie
siehe entsprechende systemische Therapien

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

Phototherapie plus Vitamin D_3-Derivate
In zwei Studien wird die Wirksamkeit einer UV-B-Phototherapie mit Vitamin D_3-Derivaten verglichen. Während in einer Studie die Kombination von Calcitriol und dreimaliger UV-B-Bestrahlung pro Woche bei 45 % der Behandelten zu einer mindestens 75 %igen Besserung binnen acht Wochen führt und damit doppelt so effektiv ist wie UV-B allein [134] (EG A_2), ergibt sich in der zweiten Studie für die Kombination von Calcipotriol und UV-B 2 x/W mit einer Ansprechrate von 72,5 % binnen zwölf Wochen keine Überlegenheit gegenüber der Phototherapie allein [130] (EG B).
Im Gegensatz zur Kombination mit UV-B findet sich für Calcipotriol eine Effektivitätssteigerung in einer Kombination mit oraler PUVA-Therapie, wobei 87 % der Behandelten binnen 22 Tagen eine mindestens 75 %ige Besserung des Hautbefundes erzielen, im Gegensatz zu 63 % nach 34 Tagen in der PUVA-Gruppe [168] (EG A_2).

Phototherapie plus topische Kortikoide
Als weiterer topischer Kombinationspartner wurden Kortikoide untersucht. In zwei Studien zur Kombination von Fluocinolon mit UV-B waren die Raten der durch diese Kombinationstherapie Patienten mit komplett abgeheilten Hautveränderungen mit 54 % [169] (EG A_2) bzw. 42 % [136] (EG B) jeweils vergleichbar mit den Ansprechraten der UV-B-Monotherapie. Dagegen dokumentiert eine Studie zur Kombination von Betamethason mit oraler PUVA einen synergistischen Effekt, da bei allen Behandelten bereits nach im Mittel 13,6 Tagen die Hautveränderungen abgeheilt waren, wohingegen in der oralen PUVA-Gruppe im Schnitt 20,25 Tage erforderlich waren [170] (EG B).

Phototherapie plus topische Retinoide
Tazaroten stellt einen möglichen Kombinationspartner für UV-B dar. Nach 81 Tagen ist durch diese Kombination bei 82 % der Behandelten eine mindestens 75 %ige Besserung binnen 81 Tagen aufgetreten, in der UV-B-Gruppe lediglich bei 68 % [171] (EG B).

Phototherapie plus Dithranol
Für die Kombination aus Dithranol und Breitspektrum-UV-B belegt eine Studie vergleichbare Ansprechraten bei 40 bzw. 44 % der Patienten, welche einen um mindestens 75 % gebesserten Hautbefund nach acht Wochen zeigten, wobei fünf Bestrahlungen pro Woche und drei bzw. fünf Dithranol-Therapien erfolgten [172] (EG B).
Das sogenannte Ingram-Schema kombiniert Teerbäder, UV-B-Phototherapie und Dithranol. Die einzige eingeschlossene Studie diesbezüglich belegt ein vollständiges Abheilen der Hautläsionen bei 82 % der Behandelten binnen 20 Tagen; in der mit oraler PUVA behandelten Vergleichsgruppe war dies bei 91 % binnen 34 Tagen der Fall [173] (EG B).

Phototherapie plus Steinkohlenteer
Sechs Studien untersuchen die Kombination von Phototherapie und Steinkohlenteer [101-106]. Bei deutlichen methodischen Mängeln kann keine der Studien einen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis für den zusätzlichen Nutzen von Steinkohlenteer belegen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
UV-B (Breitspektrum, SUP, 311 nm, 308 nm)
Die Publikationen zur UV-B-Phototherapie enthalten nur spärliche Angaben bezüglich unerwünschter Wirkungen. Für alle UV-B-Modalitäten außer dem Excimer-Laser (308 nm) werden übereinstimmend Erytheme als häufigste unerwünschte Wirkung beschrieben. Die Häufigkeit derselben wird nur vereinzelt genannt und liegt zwischen 33 % bei Breitspektrum-UV-B 2 x/W [130], 65 % bei SUP [139] und 73 % bei 311 nm Phototherapie [141].
Im Zusammenhang mit dem Einsatz des Excimer-Lasers werden häufiger Symptome im Sinne einer schweren Dermatitis solaris beobachtet. Typische unerwünschte Wirkungen sind insbesondere Blasenbildung, ein brennendes Gefühl unter der Therapie, sowie Bräunungen bzw. Hyperpigmentierungen [148-150].

PUVA
Erytheme, Juckreiz und Übelkeit sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen der oralen PUVA. Wiederum sind in den einschlägigen Studien diese unerwünschten Wirkungen nur unvollständig und nicht durchgehend aufgeführt. In Studien mit entsprechenden Hinweisen schwanken die Angaben über die Häufigkeit von Erythemen zwischen 9 % [168] und 80 % [174], beides sind Studien mit analogem Therapieschema, nämlich einer Bestrahlung 3 x/W. Die Mehrzahl der Studien gibt die Häufigkeit von Erythemen in einer Größenordnung von ca. 50 % der Patienten an. Lediglich in einer Publikation [173] erscheint Juckreiz mit 83 % als häufigste unerwünschte Wirkung, die sonstigen Angaben schwanken um 25 % [174] bis 46 % [175]. Übelkeit ist die dritte immer wieder dokumentierte unerwünschte Wirkung mit einer Häufigkeit um 35 % [173,174]. Wiederholt wird Schwindel als relevante unerwünschte Wirkung genannt, jedoch findet sich nur einmal mit 60 % eine Häufigkeitsangabe [156]. Eine Korrelation zwischen Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen und Behandlungsfrequenz ist auf Basis der genannten Studien nicht ersichtlich.
Studien zur Bade-PUVA dokumentieren übereinstimmend Erytheme und Juckreiz als häufigste unerwünschte Wirkungen [157-159]. In allen Studien ist ein direkter Vergleich mit entsprechenden unerwünschten Wirkungen bei gleichfrequenter oraler PUVA möglich, der jeweils deutlich zugunsten der Bade-PUVA ausfällt: Hier treten Erytheme und Juckreiz deutlich seltener als bei oraler PUVA auf, Übelkeit tritt gar nicht auf.
Auch bei der Creme-PUVA sind Erytheme die häufigste unerwünschte Wirkung [146,161] treten jedoch mit ca. 5 % eher selten auf [146]. Daneben wird über Blasenbildung berichtet [146,161].

Sonstige Modalitäten
Die orale PUVA zeigte sich in zwei vergleichenden Studien gegenüber der PUVB als nebenwirkungsärmere Therapie, was sich in niedrigeren Raten von Schwindel und Übelkeit [163] sowie Erythemen [141] niederschlägt.
Die Kombination von MOP-Bad und 311 nm Phototherapie sowie Salzbad und 311 nm Phototherapie führte bei jeweils 10 % der Behandelten zu Erythemen mit Blasen [152].

Langzeit-Sicherheit (vgl. Hölzle E et al. [129])
Aufgrund der Einschlusskriterien für diese Leitlinie beinhalten die o. g. Studien keine Daten zur Langzeit-Sicherheit der verschiedenen Phototherapien. Nachfolgend wird der aktuelle Diskussionsstand unter besonderer Berücksichtigung der niederländischen Leitlinie zur Psoriasis-Therapie zusammengefasst:
Langfristig führt UV-B-Phototherapie zu Lichtschäden der Haut und vorzeitiger Hautalterung. Die potenzielle Karzinogenität der UV-B-Phototherapie wird kontrovers diskutiert. Tierexperimentell sind karzinogene Effekte belegt. Diese scheinen jedoch bei Schmalspektrum-Therapie eher geringer ausgeprägt zu sein als bei Breitspektrum-UV-B. Die verfügbaren Daten zur Anwendung am Menschen erlauben derzeit keine abschließende Bewertung.
Demgegenüber gilt die Kanzerogenität der oralen PUVA-Therapie als gesichert. Sowohl das Risiko für die Entstehung von spinozellulären wie auch von Basalzell-Karzinomen steigt in Abhängigkeit von der kumulativen UVA-Dosis. Obwohl Berichte über eine erhöhte Melanom-Inzidenz nach langfristiger Anwendung existieren, kann diesbezüglich die Frage des Risikos noch nicht eindeutig beantwortet werden. Daneben kann es unter oraler PUVA-Therapie zu Pigmentverschiebungen, Fleckbildung (PUVA-Lentigines) und Katarakten kommen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit bei Kombinationstherapie
Die Kombination topischer Therapeutika mit Phototherapien führt generell nicht zu einer höheren Rate unerwünschter Wirkungen. Bei der Kombination von Vitamin-D-Derivaten mit UV-B oder PUVA kann es bei bis zu einem Viertel der Patienten zu unerwünschten Wirkungen, meist in Form von Erythemen [130,134,168], kommen; ähnliches gilt auch für die Kombination aus Fluocinolon und UV-B [136]. Im Rahmen der Therapie nach Ingram stellt Juckreiz mit 83 % die häufigste unerwünschte Wirkung dar [173].

Tabelle 16: Auswahl wesentlicher UAW

Sehr häufig	Erytheme, Juckreiz, Hyperpigmentierung nur orale PUVA: Übelkeit nur Excimer-Laser: Blasenbildung
Häufig	-
Gelegentlich	Blasenbildung
Selten	orale PUVA: Plattenepithelkarzinom, Basalzell-Karzinom
Sehr selten	-

Vermeidung / Behandlung von UAW
Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind fast ausschließlich durch eine Dermatitis solaris unterschiedlichen Grades infolge einer Überdosierung bedingt. Einzelfälle mit Todesfolge sind für die orale PUVA dokumentiert. Aus diesem Grund ist eine engmaschige klinische Kontrolle von Patienten während einer Phototherapie erforderlich. Dabei ist insbesondere auf über das therapeutisch gewollte Maß der Erythembildung hinaus gehende Hautrötungen zu achten. Bei klinischen Zeichen für eine Dermatitis solaris muss die Therapie unterbrochen werden.
Die Kinetik der Erythembildung unter PUVA ist verzögert und durch symptomatische Maßnahmen wie Kortikoide nicht beeinflussbar. Daher ist im Rahmen der Durchführung einer PUVA-Therapie besondere Vorsicht geboten. Viele Therapeuten führen PUVA-Therapien 4 x/W im Rhythmus Montag, Dienstag, Donnerstag, Freitag (PUVA-

Tage) durch. Somit entstehen Therapiepausen, die es erlauben, ein beginnendes Erythem trotz der verzögerten Kinetik zu bemerken und ggf. rechtzeitig eine Therapiepause zu veranlassen.
Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen der oralen PUVA-Therapie lassen sich reduzieren (Karzinome) oder ganz umgehen (Übelkeit), indem die Applikation des Photosensibilisators topisch erfolgt (Bade- oder Creme-PUVA).
Da das Risiko für die Entstehung kutaner Malignome mit der kumulativen UVA-Dosis korreliert, ist eine Dokumentation derselben sinnvoll. Dies kann z. B. in einem sog. „UV-Pass“ geschehen, in den alle Behandlungen mit ultraviolettem Licht eingetragen werden können.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko

Für PUVA:

- Medikation mit Ciclosporin*
- Schwangerschaft und Stillzeit

*129

Wichtige relative Gegenanzeigen

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

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

- hohe kumulative UVA-Dosis (mehr als 150 - 200 Einzelbehandlungen)
- frühere Therapie mit Arsen oder ionisierenden Strahlen
- ausgeprägte Leberschäden [129]

Arzneimittelinteraktionen
Phototoxisch oder photoallergisch wirksame Medikamente (Tabelle 17) können im Rahmen der Durchführung von Phototherapien zu unerwünschten Wirkungen führen. Es sollte daher vor Einleitung einer Phototherapie eruiert werden, ob entsprechende Medikamente angewandt werden und ob ggf. ein Absetzen derselben vertretbar ist.

Tabelle 17: Auflistung einiger wichtiger phototoxisch bzw. photoallergisch wirkender Medikamente

Phototoxisch wirkende Medikamente	Photoallergisch wirkende Medikamente
Tetrazykline	**Tiaprofensäure**
Phenotiazine	**Promethazin**
Griseofulvin	**Chlorpromazin**
Nalixidinsäure	**Hydrochlorothiazid**
Furosemid	**Chinidin**
Amiodaron	**Sonnenschutzmittel (Paraaminobenzoesäure u. a.)**
Piroxicam	**Desinfektionsmittel (Hexachlorophen u. a.)**
Tiaprofensäure	
Dimethyltriazenoimidazolcarboxamid	
Johanniskraut	

Anwendungshinweise

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

Bei der Durchführung von Creme- und Bade-PUVA Therapie hat es sich als besonders wichtig erwiesen, dass die lokale Applikation des Photosensibilisators adäquat erfolgt und die Intervalle zwischen Applikation des Sensibilisators und nachfolgender Bestrahlung exakt eingehalten werden, um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen (siehe auch Praktikabilität).

Maßnahmen vor der Behandlung

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

Maßnahmen während der Behandlung

- Die applizierten UV-Dosen sind in exakten strahlungsphysikalischen Einheiten (J/cm^2 oder mJ/cm^2) zu dokumentieren.

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

Maßnahmen nach der Behandlung

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

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung
Im Fall der Phototherapie entspricht die Überdosierung weitestgehend dem Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen, da es sich entweder akut um Symptome i.S. einer Dermatitis solaris oder bei chronischer „Überdosierung“ um ein erhöhtes Malignomrisiko bzw. um Symptome der (vorzeitigen) Hautalterung handelt.
Bei Anzeichen einer Dermatitis solaris muss eine Therapiepause eingelegt werden (siehe Dosis und Dosierungsschema). Daneben kann eine symptomatische Behandlung mit kühlenden, blanden Lokaltherapeutika sowie Antihistaminika oder Kortikoiden erforderlich werden. PUVA-Erytheme sprechen nicht auf Kortikoide an, so dass hier eine besonders sorgfältige Therapiebegleitung erforderlich ist und wegen der Kinetik dieser Reaktion eine Behandlung mit geplanten Therapiepausen vorteilhaft erscheint (Bestrahlung z. B. Montag, Dienstag, Donnerstag, Freitag).
Im Rahmen der oralen PUVA-Therapie hat es einzelne Todesfälle gegeben, welche jeweils auf eine Überdosierung zurückzuführen waren.

Praktikabilität (Arzt / Patient)
Die Durchführung von Phototherapien bindet dauerhaft Ressourcen der jeweiligen medizinischen Einrichtung. Initial müssen geeignete Räumlichkeiten geschaffen werden: Neben dem Platzbedarf der Bestrahlungsgeräte ist deren Wärmeentwicklung zu berücksichtigen. Außerdem werden Flächen für das Umkleiden sowie die Inspektion der Patienten benötigt. Weiterhin sind Investitionen für Beschaffung und spätere technische Wartung der Geräte einzuplanen. Schließlich binden Phototherapien ärztliches und nicht-ärztliches Personal.
Von vielen Patienten werden die Behandlungen selbst oft als angenehm empfunden. Der hohe zeitliche und gegebenenfalls auch finanzielle Aufwand für die häufigen Behandlungstermine ist jedoch schwer mit dem Alltag berufstätiger Menschen zu vereinbaren. Für gebrechliche oder körperlich behinderte Patienten sind Bestrahlungen in Stehkabinen gegebenenfalls nicht praktikabel. Speziell bei der oralen PUVA-Therapie ist die Notwendigkeit einer augenärztlichen Untersuchung vor Therapieeinleitung sowie des Tragens einer (ggf. erst zu beschaffenden) UV-Schutzbrille vor Therapie über mehrere Stunden und meiden von Aufenthalten im Freien zu berücksichtigen.

Insbesondere für Creme- und Bade-PUVA können die strikten Anforderungen an den Behandlungsablauf eine Durchführung in Tageskliniken oder unter stationären Bedingungen erfordern.

Kosten
Die direkten Kosten für die UV-Therapien liegen zwischen 300 - 500 € pro Therapiezyklus (Therapiezyklus = Therapie bis Abheilung der Hautläsionen). Dabei sind die z. T. erheblichen indirekten Kosten, resultierend z. B. aus der Notwendigkeit der häufigen Arztbesuche incl. Fahrtkosten, jedoch nicht berücksichtigt. Für die ambulante Balneophototherapie wurde zum 01.10.2010 eine außerbudgetäre Vergütung von 1125 Punkten festgesetzt. Dies entspricht bei einem Punktwert von 3,5 Cent etwa 39,38 € pro Sitzung oder 1.378,13 € für einen Zyklus von 35 Sitzungen (max. Anzahl in sechs Monaten).

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

Zusammenfassende Beurteilung

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

Therapieempfehlung

UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen.	↑↑
Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf	↑

Grund des geringern Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UV-B-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden.	
Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden.	↑
Eine Kombination mit topischem Vitamin D_3-Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden.	↑
Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage.	↑
Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden.	↓

7 Sonstige Therapien

Klimatherapie

Wolf-Henning Boehncke, Martin Schlaeger, Tobias Weberschock

Tabelle 18: Tabellarische Zusammenfassung

Klimatherapie	
Erstzulassung in Deutschland	klinische Erfahrung mit Klimatherapien seit über 200 Jahren
Empfohlene Kontrollparameter	regelmäßige Inspektionen des Integumentes
Empfohlene Initialdosis	Therapieschemata variieren je nach behandelnder Institution / Behandlungsort
Empfohlene Erhaltungsdosis	Therapieschemata variieren je nach behandelnder Institution / Behandlungsort
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	sehr variabel
Ansprechrate	sehr variabel (EN 3)
Wesentliche Gegenanzeigen	abhängig von der gewählten Modalität
Wichtige UAW	abhängig von der gewählten Modalität
Wichtige Arzneimittelinteraktionen	entfällt
Sonstiges	-

Einleitung

Klimatherapie umfasst die Gesamtheit aller meteorologischen Einflüsse auf die Haut. Bei Klimatherapien handelt es sich im Zusammenhang mit der Behandlung der Psoriasis vulgaris in erster Linie um längere Aufenthalte in sonnenreichen Regionen. So unterhalten z. B. mehrere skandinavische Länder therapeutische Einrichtungen auf den kanarischen Inseln. Auch eine Balneotherapie in natürlichen Gewässern kann als Bestandteil einer Klimatherapie verstanden werden (z.B. Klimatherapie am Toten Meer).

Die Balneotherapie in Form von Anwendungen mineralhaltiger Wässer hat in Europa eine mehrhundertjährige Tradition. Unter „natürlicher Balneotherapie“ wird das Baden des Patienten in mineralwasserhaltigen natürlichen Gewässern verstanden. Zu ihrer Klassifikationen werden u. a. deren chemische Zusammensetzung, physikalische Eigenschaften oder Wirkmechanismen verwendet [176].

Auch eine UV-Licht-Exposition durch ein Sonnenbad in klimatisch günstigen Regionen ist Bestandteil einer Klimatherapie.

Häufig werden Balneo- und Klimatherapie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris kombiniert eingesetzt (Tabelle 18). Diese Maßnahmen können wie zuvor beschrieben beispielsweise am Toten Meer, an der Nord- oder Ostsee und im Hochgebirge durchgeführt werden.

In Abgrenzung zu den genannten Modalitäten einer Balneo- oder Heliotherapie unter Einsatz natürlicher Ressourcen (=Klimatherapie) besteht die „künstliche“ Balneo-Phototherapie in der Kombination eines bzgl. seiner Zusammensetzung definierten Bades (z.B. niedrig oder hoch dosierte Sole) mit nachfolgender Phototherapie mittels einer künstlichen UV-Licht Quelle. Interventionen, die den Einsatz künstlicher UV-Strahler und/oder künstlich angelegter Balneotherapien vorsehen, werden im Kapitel Balneo- und Phototherapie bewertet. Dieses Kapitel befasst sich mit dem Einsatz natürlicher Balneotherapie und Heliotherapie befassen.

Wirkmechanismus
Klimatherapien allein oder die Kombination mit Balneotherapien beruhen im Wesentlichen auf den bekannten Effekten des ultravioletten Lichtes (siehe Kapitel Phototherapie). Die Wirkungsweise von Balneotherapien ist weitgehend unbekannt. Es werden chemische, thermische und mechanische Effekte diskutiert, welche u. a. Auswirkungen auf das Immunsystem haben könnten.

Dosis und Dosierungsschema
Standardschemata für Klimatherapien lassen sich nicht angeben, da die verschiedenen Modalitäten diesbezüglich deutlich divergieren. Prinzipiell erfolgen jedoch hochfrequente, häufig tägliche Anwendungen.

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen zwei Studien [177,178] mit dem Evidenzgrad C mit insgesamt 149 Patienten die Einschlusskriterien der Leitlinie. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau von 3.
Eine prospektive Fallserie von Cohen et al. zeigte, dass die Klimatherapie am Toten Meer, bestehend aus zwei Starksolebädern pro Tag in Kombination mit einem Sonnenbad, nach im Mittel etwa zwei Wochen Behandlung bei etwa 55 % der Patienten zu einer PASI 75-Reduktion führte und bei 87 % zu einer PASI 50-Reduktion [177].
Die Studie von Harari et al. zeigt, dass der therapeutische Effekt durch längeren Aufenthalt am Toten Meer noch gesteigert werden könnte. So hatten nach vier Wochen alle Patienten eine PASI-Reduktion um 50 %, 76 % hatten eine PASI 75-Reduktion und 63 % beendeten die Studie mit einer PASI-Reduktion um 100 % [178].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
Bei allen Therapieansätzen unter Verwendung von UV-Licht können auch UV-bedingte unerwünschte Wirkungen auftreten. Gerade bzgl. der Langzeitsicherheit müssen die unerwünschten Wirkungen der Phototherapie berücksichtigt werden (vgl. Kapitel Phototherapie).

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen
Klare Aussagen zu absoluten und relativen Gegenanzeigen lassen sich für Therapiekonzepte mit phototherapeutischen Komponenten machen. Diese entsprechen den im Kapitel Phototherapie genannten.

Absolute Gegenanzeigen*

- Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko

* vgl. [129]

Im Hinblick auf Klimatherapien werden einige Risikofaktoren kontrovers diskutiert. So ist beispielsweise hohes Lebensalter oder Hypertension nicht unbedingt als Gegenanzeige zu werten [179].

Arzneimittelinteraktionen
Phototoxisch oder photoallergisch wirksame Medikamente können im Rahmen der Durchführung von Klimatherapien die Entstehung einer Dermatitis solaris provozieren. Es sollte daher vor Einleitung einer Phototherapie eruiert werden, ob entsprechende Medikamente angewandt werden und ob ggf. ein Absetzen derselben möglich ist (vgl. Kapitel Phototherapie).

Anwendungshinweise
Klimatherapien werden i. d. R. in spezialisierten Therapiezentren mit entsprechend geschultem Personal durchgeführt und gestalten sich daher weitestgehend unproblematisch.

Praktikabilität (Arzt / Patient)
Klimatherapien sind besonders in Kombination mit einer Balneotherapie an bestimmte geographische Regionen sowie dort befindliche spezialisierte Einrichtungen gebunden. Im Gegensatz zu einigen anderen europäischen Ländern werden in Deutschland entsprechende Therapien nur in kleinerem Umfang durchgeführt (z.B. Nord- und Ostsee). Patienten äußern sich häufig positiv über diese Therapieformen. Nicht selten wird eine ausgeprägte Verminderung der psychischen Krankheitsbelastung während entsprechender Therapieaufenthalte genannt, weil der stigmatisierende Effekt sichtbarer Symptome im Kreis anderer Erkrankter wegfällt.

Zusammenfassende Beurteilung
Von 39 bewerteten Studien erfüllen zwei die Einschlusskriterien der Leitlinie (EG C). Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 3.
Während einer zwei- bzw. vierwöchigen Therapie am Toten Meer wurde ein PASI 75-Ansprechen zwischen 55 % (zwei Wochen) und 76 % (vier Wochen) gemessen (EN 3).
Im Fall einer kombinierten Strategie unter Verwendung natürlicher phototherapeutischer Prinzipien werden Wirksamkeit und Sicherheit im Wesentlichen durch ebendiese determiniert.
Klimatherapien sind definitionsgemäß an bestimmte geographische Regionen sowie dort befindliche spezialisierte Einrichtungen gebunden.

Psychosoziale Therapie

Gerhard Schmid-Ott, Michael Sebastian

(aufbauend auf Gerhard Schmid-Ott, Markus Friedrich, Michael Sebastian)

Einleitung
Eine psychosoziale Behandlung der somatischen Symptome der Psoriasis vulgaris kann immer nur in Form einer Ergänzung einer topischen oder systemischen Therapie erfolgen. Es ist nicht davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten durch Stress gleichermaßen eine Verschlechterung ihrer Psoriasis vulgaris erfahren und insofern von einer additiven psychosozialen Behandlung in Bezug auf eine Besserung der Hautsymptomatik profitieren. Die klinische Erfahrung weist darauf hin, dass dies

eher bei denjenigen mit einer chronisch-rezidivierenden als mit einer chronisch-stationären Form der Fall ist [180].
Bisher wurde jedoch noch nicht systematisch untersucht, inwieweit eine ergänzende psychosoziale Therapie der Psoriasis vulgaris die Lebensqualität der Erkrankten verbessert.
Insofern ist von zukünftigen Studien zu fordern, dass sie zumindest die prädiktive Bedeutung der subjektiven Stressreaktivität bestimmen [181].

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Psoriasis vulgaris
In der US-amerikanischen Studie von Rapp et al. war der Einfluss der Psoriasis vulgaris auf die Lebensqualität der Erkrankten ebenso ausgeprägt wie der von anderen chronischen und zum Teil lebensbedrohlichen Krankheiten (z. B. Krebserkrankungen, Herzinfarkte und chronische Lungenerkrankungen) [182]. Lediglich Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz hatten eine deutlich stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit. Eine wesentlich stärkere Einschränkung der seelischen Gesundheit wurde nur bei Patienten mit Depressionen gefunden [182]. Mehrere Übersichtsarbeiten thematisieren die Lebensqualität von Psoriasispatientinnen und -patienten [183,184]. Es ist zu fordern, dass die Lebensqualität in allen Psoriasis-Therapiestudien als Zielkriterium neben somatischen und gegebenenfalls ökonomischen Parametern berücksichtigt wird [183].
In einer Befragung des Deutschen Psoriasis Bundes e. V. war die generelle Belastung im Alltag durch die Erkrankung bei etwa 27 % der insgesamt 3753 Befragten „geringgradig“, bei etwa 45 % „problematisch“ und bei etwa 25 % „stark“ [185]. Der „Psoriasis Disability Index“ (PDI) [186] misst die mit der Psoriasis vulgaris assoziierten psychosozialen, aber auch körperlichen Einschränkungen; diese sind stark mit der Minderung der Lebensqualität assoziiert. Bei etwa 50 % der Teilnehmer der Studie lag in Bezug auf die Fläche der erkrankten Haut eine „leichte“ Psoriasis vulgaris vor (definiert als <3 % der Körperoberfläche). Hier betrug der PDI im Durchschnitt 9 (Rangfolge des PDI, der aus einer Skala besteht, geht von 0 - 45 = maximale Beeinträchtigung), bei etwa 35 % lag eine „mittelschwere“ Psoriasis vulgaris vor (3 - 10 % der Körperoberfläche) mit einem durchschnittlichen PDI von 14 und bei etwa 15 % der Befragten eine „schwere“ Psoriasis vulgaris (>10 % der Körperoberfläche) und einem durchschnittlichen PDI von 19.

Schulungsprogramme für Patienten mit Psoriasis vulgaris
Patientenschulungen stellen vor dem Hintergrund der beschriebenen deutlichen psychosozialen Belastung eines erheblichen Anteils der Psoriasispatientinnen und -patienten eine wesentliche und ökonomische Form einer additiven psychosozialen Behandlung der Psoriasis vulgaris dar. Für Patienten mit Psoriasis vulgaris wurden unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) Schulungskonzepte durch eine interdisziplinäre und interprofessionelle Konsensuskonferenz „Schulung von Patienten mit chronisch entzündlichen Dermatosen“ erarbeitet (Tabelle 19).
Übergeordnetes Ziel einer Schulung ist es, die Teilnehmer in die Lage zu versetzen, Inhalte und Hintergründe wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse und Therapien der Psoriasis vulgaris zu verstehen, zu werten und für sich nutzen zu können.
Ziele einer Patientenschulung, modifiziert nach Schmid-Ott et al. [187]:

- Steigerung der Therapiemotivation
- Stärkung der Selbstwirksamkeit
- Adäquate Krankheitsbewältigung

- Betonung der Ressourcen des Patienten
- Steigerung der Kompetenzen des Patienten im Umgang mit der Erkrankung
- Förderung der Eigenverantwortung des Patienten
- Verhinderung eines progredienten Krankheitsverlaufs
- Vermeidung von Spätfolgen und Reduktion psychosozialer Folgekosten
- Unterstützung der akutmedizinischen Versorgung
- Effizientere Nutzung der Ressourcen des Gesundheitssystems

Die Durchführung kann zum einen ambulant und wohnortnah, z. B. in der Praxis eines niedergelassenen Hautarztes, in einer Tagesklinik oder im Rahmen einer ambulanten Rehabilitation erfolgen.
Die Indikationsstellung zu einer Patientenschulung sollte durch den behandelnden Dermatologen in Niederlassung oder Klinik bei einer gesicherten Diagnose der Psoriasis vulgaris und einem Mindestbestehen der Hauterkrankung von sechs Monaten erfolgen. Den Patienten sollte eine regelmäßige Teilnahme möglich sein, dabei ist eine Schulung bei chronischem bzw. chronisch-rezidivierendem Verlauf auch in einer symptomarmen bzw. erscheinungsfreien Krankheitsphase sinnvoll.
Für die Inhalte der dermatologischen Schulung ist von großer Bedeutung, dass nicht nur theoretisches Wissen, sondern „Handlungswissen” vermittelt wird. Betroffene sollen Erkenntnisse gewinnen, die für ihr Verhalten bedeutungsvoll sind, z. B.: Wie lange kann ich meine Hautsymptome selbst behandeln, wann muss ich einen Arzt aufsuchen? Zusätzlich erleben Menschen mit Psoriasis vulgaris einen offeneren Austausch untereinander häufig als sehr entlastend, da ein solcher Austausch meist mit „normalen” bzw. gesunden Menschen nur schwer möglich ist.
Im Verhaltens- und Kommunikationstraining (psychologischer Teil der Patientenschulung) geht es z. B. um das Erkennen von problematischer und günstiger Krankheitsverarbeitung bzw. -bewältigung, um den Umgang mit Ängsten, „Stress“, Scham- und Schuldgefühlen sowie dem Gefühl, ausgegrenzt zu werden (Stigmatisierung). Hierbei wird nicht „nur” über eine bestimmte Situation gesprochen, sondern sie wird in Rollenspielen „nachgespielt”. Zusätzlich erhalten die Schulungsteilnehmer eine Einführung in systematische Entspannungsverfahren, die ein bewährtes Verfahren zur Stressverringerung darstellen. Über dieses Wissen hinaus kann die Entspannungstechnik der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson im Rahmen der Schulung praktisch eingeübt werden.
Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Schulungen von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen zeigten, dass die meisten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer sie als nützlich einschätzten. Vor allem die Möglichkeit, ohne Zeitdruck offen alle Fragen stellen zu können, wurde positiv bewertet. Auch wenn die Psoriasis vulgaris durch eine entsprechende Schulung nicht „geheilt” werden kann, ist es wahrscheinlich, dass der Umgang damit erleichtert wird, teilweise bessert sich sogar der Hautzustand bzw. der Abstand zwischen den einzelnen Schüben wird verlängert.

Tabelle 19: Psoriasisschulung nach den Kriterien der ADP

	Stundeneinheit	Themen
Vor-bereitung	1 h Dermatologie	Erstgespräch (einzeln), Anamnese, klinische Untersuchung

	Stundeneinheit	Themen
1. Tag	1 h Dermatologie (optional: Rheumatologe)	Psoriasis/-arthritis Definition, Klinik, Ätiologie Pathogenese / Pathophysiologie im Vergleich zur Physiologie
	1 h Psychologie	Einführung in die Psychosomatik - körperliches und seelisches Erleben Krankheitsverarbeitung, Wechselwirkungen zwischen Psyche und Haut. Was ist Stress, wie entsteht er? Individuelle Belastungen, Eu- und Distress, Einführung in die systematische Entspannung (z. B. Progressive Muskelrelaxation / Autogenes Training)
2. Tag	2 h Dermatologie	Psoriasis vulgaris Provokationsfaktoren, assoziierte Erkrankungen, Hautpflege, Lokaltherapie
3. Tag	1 h Dermatologie	Psoriasis vulgaris Systemische und UV-Therapie, Klimatherapie, ambulante, teilstationäre u. stationäre Rehabilitation
	1 h Psychologie	systematische Entspannung, Selbstsicherheit, Rollenspiel I „Begegnung mit Bekannten und Familienangehörigen“, beispielsweise Urlaubsplanung, soziales „Randerleben“ Rollenspiel II „Wie erkläre ich Psoriasis vulgaris anderen?“ und „Begegnung mit einem Fremden“, z. B. „neuer Kunde in dem Geschäft, in dem man arbeitet“.
4. Tag	1 h Oecotrophologie	Diäten / Ernährungsempfehlungen bei Psoriasis vulgaris, Vollwertige Ernährung, Ernährungsempfehlungen bei Begleiterkrankungen, die Bedeutung von Alkohol, Genussmitteln, Gewürzen u. a. als individuelle Reizfaktoren
	1 h Psychologie	systematische Entspannung, Rollenspiel III „Umgang mit Wut, Angst, Scham, Verzweiflung und anderen negativen Gefühlen“.
5. Tag	1 h Dermatologie	Sozialrechtliche Aspekte, wissenschaftlich nicht gesicherte Therapieverfahren, Selbsthilfe, Überprüfung des Lernerfolges
	1 h Psychologie	systematische Entspannung, Arzt-Patienten-Verhältnis Selbsthilfe

Wirkmechanismus
Untersuchungen über Wirkmechanismen einer psychosozialen Behandlung stehen bisher noch aus. Der signifikante stressinduzierte Anstieg von zytolytischen CD8+/ CD16-/ CD11b+ T-Lymphozyten und ihr signifikanter Abfall eine Stunde nach Stress im Blut bei Psoriasispatientinnen und -patienten, nicht jedoch bei gesunden Kontrollpersonen [188], stellt einen möglichen, pathophysiologisch relevanten Mechanismus der Wirkung von mentalem Stress dar, der wiederum durch eine psychosoziale Behandlung reduziert werden könnte; empirische Belege dafür fehlen jedoch bis jetzt.

Dosierung und Dosierungsschema
Eine entsprechende psychosoziale Behandlung sollte 1 x/W stattfinden, entweder in einer Gruppensitzung bei Meditation oder Psoriasis-Symptom-Management [165,189] oder einem Einzelgespräch bei spezifischer Hypnose [190] und sie sollte je nach Therapieform sechs [189] bzw. 20 [165] bis maximal 13 Wochen [190] dauern. Sie sollte durch einen Arzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, einen psychologischen Psychotherapeuten oder einen Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie durchgeführt werden.

Wirksamkeit
Insgesamt erfüllen drei Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden zwei mit dem Evidenzgrad B [165,190] und eine mit dem Evidenzgrad C [189] bewertet. Hieraus ergibt sich ein Evidenzniveau 4.
Die Therapieverfahren der eingeschlossenen drei Studien umfassen jeweils eine Studie mit Meditation [165], eine mit Hypnose und Verwendung spezifischer Suggestionen [190] sowie eine mit (verhaltenstherapeutischem) Psoriasis-Symptom-Management [189].
Einen deutlichen positiven Effekt von Meditation in Kombination mit Phototherapie konnten Kabat-Zinn et al. (EG B) zeigen [165]. Bei 37 untersuchten Patienten konnte die notwendige Behandlungsdauer bis zum Erreichen eines vollständigen Abheilens der Hautläsionen bei 50 % der Patienten unter UV-B-Therapie bei zusätzlichen Meditationsübungen von 121 auf 84 Tagen und bei PUVA-Therapie von 112 auf 78 Tage bei jeweils 3 x/W erfolgender Phototherapie reduziert werden.
Die Studie von Tausk et al. (EG B) enthält einen erheblichen Bias, weil von ursprünglich 691 angesprochenen Psoriasispatientinnen und -patienten nur elf an der Studie teilnahmen [190], bei Fortune et al. (EG C) waren es 93 von 209 [189]. Die Dropoutrate lag bei 14 von 37, d. h. ca. 38 % [165], zwei von elf, d. h. ca. 18 % [190] bzw. 35 von 93, d. h. ca. 27 % [189]. Eine Aussage über den Wirkbeginn der zusätzlichen psychosozialen Behandlung kann nicht gemacht werden. Untersucht wurde vielmehr, inwieweit sie die Wirkung einer topischen oder systemischen dermatologischen Therapie verbessern kann. Katamnestische Untersuchungen über einen Einjahreszeitraum (Fortune et al., EG C, führte lediglich eine halbjährige Katamnese durch [189]) stehen genauso aus, wie Studien, inwieweit eine länger dauernde psychosoziale Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einer chronisch-rezidivierenden Psoriasis vulgaris den Zeitraum zwischen den Exazerbationen verlängern kann, was die klinische Erfahrung nahe legt.
Es ist festzuhalten, dass die Wirkungen einer psychosozialen Behandlung in Form eines Psoriasis-Symptom-Managements [189] bzw. einer Patientenschulung (siehe unten) differenziert werden können in direkte Effekte auf die Hautsymptomatik, z. B. durch ein verbessertes Stressmanagement und in indirekte Effekte auf die Entwicklung der Psoriasis vulgaris, z. B. durch eine verbesserte Adhärenz / Compliance und einen rationaleren Umgang mit dermatologischen Standardtherapien mit mehr Übernahme von Selbstverantwortung, z. B. in Form einer schnelleren Inanspruchnahme eines Dermatologen bei einer Exazerbation und ggf. einer adäquateren Intervalltherapie. Das Ziel

aller psychosozialen Behandlungen von Patientinnen und Patienten mit allen Formen einer Psoriasis vulgaris ist die Verbesserung der Lebensqualität der Erkrankten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit
Prinzipiell ist eine Verschlechterung sowohl der somatischen Symptome wie der psychischen Situation durch eine begleitende psychosoziale Behandlung denkbar. Allerdings ist eine kausale Zuordnung aufgrund bisher nicht bekannter Interaktionen von Behandlung, Hautzustand und der additiven psychologischen Therapie nicht möglich.

Vermeidung / Behandlung von UAW
Zur Erkennung von unerwünschten psychischen Wirkungen einer psychosozialen Behandlung sollte eine regelmäßige Erfassung wesentlicher psychischer Symptome (vor Therapiebeginn und dann alle vier Wochen) erfolgen, z. B. mit der Anxiety aus Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [191], der speziell für Patientinnen und Patienten mit somatischen Störungen konzipiert wurde, international eingesetzt wird und von der eine validierte deutsche Version vorliegt. Für den Fall, dass damit eine deutliche Erhöhung der Ängstlichkeit bzw. Depressivität diagnostiziert wird, muss entweder eine psychotherapeutische bzw. eine psychopharmakologische Krisenintervention erfolgen, für die ein Arzt für Psychotherapeutische Medizin bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie hinzugezogen werden muss, und ggf. eine Unterbrechung bzw. ein Abbruch der psychosozialen Behandlung erfolgen. In diesem Zusammenhang muss jedoch hervorgehoben werden, dass gegenüber einer topischen oder systemischen dermatologischen Therapie der Vorteil einer additiven psychosozialen Behandlung darin besteht, dass keine somatischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen
- akute Suizidalität
- akute Psychose
- mangelhafte Sprachkenntnisse

Wichtige relative Gegenanzeigen
- andere komorbide psychische Störungen, die unabhängig von der Psoriasis vulgaris diagnostiziert wurden, wie Angst- oder depressive Störungen
- aktueller Substanzmissbrauch

Arzneimittelinteraktionen
Entfällt.

Anwendungshinweise
- Psychosoziale Anamnese, Testpsychologische Untersuchungen (siehe oben)

Spezielle Aspekte beim Therapieabbruch
Hier sollte eine Exazerbation psychischer Symptome, z. B. der Ängstlichkeit bzw. Depressivität inkl. Suizidalität explizit thematisiert und ggf. ein Arzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie konsiliarisch hinzugezogen werden.

Praktikabilität (Arzt / Patient)
Die Praktikabilität einer zusätzlichen psychosozialen Behandlung für den Dermatologen ist häufig eingeschränkt. Der Dermatologe kann jedoch ggf. nach Auslösern für die Erkrankung fragen und eventuelle psychosoziale Trigger identifizieren. Wenn die Patienten unter Juckreiz leiden oder sich in ihrer Sexualität beeinträchtigt fühlen, kann dies zu Depressivität und sozialem Rückzug führen. Diese Themen werden meist erst auf aktive Ansprache des Arztes berichtet. Es ist dann Aufgabe des Dermatologen, zu versuchen, den Patienten vorsichtig für eine umfassendere bio-psycho-soziale Sichtweise zu sensibilisieren und ihn ggf. auf entsprechende Therapieoptionen (Schulung, Selbsthilfegruppe, Psychotherapie, Entspannungsverfahren, psychosomatische Grundversorgung, z. B. durch den Hausarzt, etc.) hinzuweisen. Eine additive psychosoziale Behandlung sollte interdisziplinär durch einen Arzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, einen psychologischen Psychotherapeuten oder einen Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie durchgeführt werden. Die Praktikabilität einer Schulung für den Patienten ist durch den erheblichen Zeitaufwand (1 x/W ca. zwei Stunden) begrenzt. Außerdem haben viele Erkrankte Angst vor einer Doppelstigmatisierung, d.h. einer psychosozialen Diskriminierung nicht nur wegen ihrer Hautsymptome, sondern auch wegen einer Psychotherapie, welche häufig mit den Attributen verrückt, gefährlich oder unheilbar verbunden wird. Die von der ADP, dem DDG bzw. dem BVDD initiierte interdisziplinäre Patientenschulung, welche über fünf Doppelstunden 1 x/W oder auch an zwei Wochenenden ambulant in Gruppenform durchgeführt wird, ist demgegenüber weniger stigmatisierend; so vermutlich auch das Psoriasis-Symptom-Management [189].

Kosten
Schulungsmaßnahmen:
Als Grundlage der Kostenkalkulation kann das „Modellvorhaben zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) - ein nationales, prospektives Multizenterprojekt zur Entwicklung und Erprobung eines standardisierten Patientenschulungsprogramms“ dienen. Hier kostet eine Schulung über sechs Doppelstunden 400 €/Patient. Bei einem vergleichbaren Schulungsprogramm für Patienten mit Psoriasis vulgaris über fünf Doppelstunden entstünden somit Kosten von 335 €/Patient.

Hypnosetherapie:
Die Kosten für eine Therapiestunde im Einzelsetting betragen ca. 60 €/h. Dies ergibt für eine spezifische Hypnosetherapie über 26 Wochen im Einzelsetting Kosten in Höhe von 1.560 €.

Besonderheiten
Keine.

Kombinationstherapie
Eine psychosoziale Therapie stellt grundsätzlich nur eine Ergänzung zu anderen Formen der Psoriasis Therapie dar.

Zusammenfassende Beurteilung

Von neun bewerteten Studien erfüllen drei die Einschlusskriterien der Leitlinie. Daraus ergibt sich ein Evidenzniveau 4.
Diese Studien über eine additive, psychosoziale Behandlung von Psoriasispatientinnen und -patienten mit den Evidenzgraden B bzw. C sowie einer erheblichen Stichprobenselektion und einer nicht unerheblichen Dropoutrate lassen zurzeit keine endgültigen Schlussfolgerungen in Bezug auf die Wirksamkeit dieser Therapien zu.
Vorteilhaft sind allerdings die geringen unerwünschten Wirkungen.
Bei einer psychosozialen Behandlung als Psoriasis-Symptom-Management bzw. Patientenschulung können direkte Effekte auf die Hautsymptomatik, z. B. durch ein verbessertes Stressmanagement, und indirekte Effekte auf die Entwicklung der Psoriasis, z. B. durch eine verbesserte Adhärenz / Compliance, erreicht werden.
Diese beiden Therapieformen sollten weiter empirisch untersucht werden.

8 Schnittstellendefinitionen

Martin Schlaeger

Ambulant - Stationär

Die Psoriasis vulgaris ist Gegenstand dieser Leitlinie. Für die Behandlung der Patienten mit Psoriasis vulgaris stehen in der ambulanten Versorgung eine Vielzahl von Therapieverfahren zur Verfügung. Die große Mehrheit der an Psoriasis vulgaris erkrankten Patienten kann ambulant suffizient versorgt werden. Einschränkend wirken zum Teil weite Wege bei hochfrequenten Therapien wie der ambulanten UV-Behandlung. In Deutschland wurden im Jahre 2000 etwa eine Million Patienten mit Psoriasis vulgaris ambulant behandelt. Die ambulanten und stationären Behandlungsfälle stehen etwa im Verhältnis 50 : 1 [192]. Die Zahl der stationär zu behandelnden Patienten ist bei gleicher Morbidität insgesamt rückläufig.
Das Ziel der stationären Behandlung der Psoriasis vulgaris hat sich gewandelt. Bis vor einem Jahrzehnt wurden eine weitgehende Erscheinungsfreiheit und das Erlernen der psoriasisspezifischen Therapien angestrebt. Die Diagnose bezogenen stationären Vergütungssysteme zwingen inzwischen zu einem häufig standardisierten Vorgehen und einer anderen Definition des stationären Behandlungsziels. Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt der Psoriasis Erkrankten von etwa zwei Wochen erlaubt nur die Induktion einer Rückbildung der Erkrankung, insbesondere bei ausgedehnten therapieresistenten Formen. Bei den entzündlichen Formen kann ein Schub oft gestoppt werden. Notwendig ist daher die anschließende Möglichkeit der weiteren ambulanten fachärztlichen Therapie oder Therapie in entsprechenden Versorgungseinrichtungen, auch der Rehabilitation.
Somit bestehen zurzeit folgende Indikationen zur stationären Aufnahme einer Psoriasiserkrankung:
Mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris (Definition Schweregrad: siehe Einleitung). Die Indikation zur Aufnahme ergibt sich hier am ehesten über das Ausmaß der erkrankten Hautfläche, die Krankheitsaktivität und die Intensität der Begleitsymptome (Juckreiz und Schuppung).
Ansonsten ist eine stationäre Aufnahme immer dann gerechtfertigt, wenn unter fachärztlicher Behandlung sachgemäß durchgeführte, ambulante, indizierte Therapieverfahren nachweislich zu keinem Erfolg geführt haben.
Eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Psoriasis vulgaris, insbesondere an sichtbaren Stellen, oder schwere funktionelle Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit, z. B. bei Erkrankung von Händen und Füßen in entsprechenden Berufen, indizieren ebenfalls eine stationäre Therapie oder gegebenenfalls eine Rehabilitationsmaßnahme zu Lasten der Rentenversicherung, wenn die Erwerbsfähigkeit bedroht ist.
Nach Abwägung: Gleichzeitig bestehende Komplikationen durch Komorbidität wie z. B. Diabetes mellitus und andere Organerkrankungen sowie schwere körperliche Behinderung.
Darüber hinaus sind alle Not- und Sonderfälle der Psoriasis vulgaris wie die akute Erythrodermie, die Psoriasis vulgaris cum pustulatione und massive eruptive Schübe, insbesondere mit Allgemeinerscheinungen, eine Indikation für die stationäre Aufnahme.

Andere Fachbereiche

Dermatologie - Allgemeinmedizin
Die Versorgung von Patienten mit Psoriasis vulgaris findet bei Hautärzten und bei Allgemeinärzten statt. In der allgemeinärztlichen Praxis ist die Diagnose Psoriasis vulgaris mit 1,3 % eine eher seltene Erkrankung, bei den niedergelassenen Dermatologen mit 9,4 % der Männer und 6,8 % der Frauen eine häufige [192].
Die Behandlung einer leichten Psoriasis vulgaris kann sowohl durch den Facharzt für Dermatologie als auch durch den Facharzt für Allgemeinmedizin durchgeführt werden. Die Sicherung der Diagnose sollte wegen ihrer Tragweite durch den Dermatologen erfolgen, falls Unsicherheit bezüglich Diagnose oder Leidensdruck des Patienten besteht. Dies ist besonders wichtig, da sich durch die Diagnose Psoriasis vulgaris für den Patienten lebenslang weitreichende persönliche, materielle und versicherungsrechtliche Konsequenzen ergeben. Die Lebensqualität ist meist stark eingeschränkt. Deshalb soll die Einbindung des Dermatologen in das Betreuungskonzept ermöglicht werden.
Bei mangelndem Therapieerfolg bzw. bei Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie sowie bei Begleitkomplikationen wie ausgeprägtem Pruritus, Erkrankung von Kopfhaut, ano-genital Region und Nägeln sollte eine Überweisung an den Facharzt für Dermatologie erfolgen.
Mittelschwere bis schwere Formen der Psoriasis vulgaris sollten auf Grund der größeren Erfahrung und des breiteren Spektrums der angewandten Therapieoptionen (z. B. Behandlung mit UV-Licht) durch den Facharzt für Dermatologie unter Beachtung möglicher Komorbiditäten kooperativ mitbehandelt werden.

Dermatologie - Rheumatologie
Beim Auftreten von Gelenkbeschwerden und gesicherter Diagnose einer Psoriasis-Arthritis sollte eine abgestimmte Diagnostik und Behandlung durch den Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Rheumatologie und durch den Dermatologen erfolgen.

Dermatologie - Psychosomatik
Bei sehr starkem Leidensdruck bzw. wiederholter deutlicher Exazerbation der Psoriasis vulgaris unter Stress, kann eine Vorstellung bei einem mit der Problematik des Krankheitsbildes vertrauten Arztes für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, psychologischer Psychotherapeut oder Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie erfolgen, falls der Patient dieses wünscht und ggf. eine psychosoziale Therapie eingeleitet werden (vgl. Kapitel Psychosoziale Therapien).

9 Literatur

1. Nast A, Kopp IB, Augustin M, et al. [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges*. Nov 2006;4 Suppl 2:S1–126. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. doi:10.1111/j.1610-0387.2006.06172.x

2. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. Jan 1999;38(1):16–24. doi:10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x

3. van de Kerkhof PCM. *Textbook of Psoriasis*. 2. ed. Blackwell; 2003.

4. Traupe H, Happle R, Hamm H. *Pädiatrische Dermatologie*. Springer; 1999.

5. Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. 2. ed. Springer; 2002.

6. Niedner R, Ziegenmeyer J. *Dermatika: therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie*. Wiss. Verlag-Ges.; 1992.

7. Müller-Oerlinghausen B. *Arzneimittelverordnungen. Im Auftrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft*. Deutscher Ärzteverlag; 2003.

8. Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease*. Mosby; 2002.

9. Korting HC, Sterry W. *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie: Dermatika und Kosmetika ; 124 Tabellen*. Blackwell-Wiss.-Verlag; 2001.

10. Katsambas AD, Lotti TM. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2. ed. Springer; 2003.

11. Fritsch P. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. 2. ed. Springer; 2004.

12. Christophers E, Mrowietz U, Sterry W. *Psoriasis- auf einen Blick*. 1. ed. Blackwell-Verlag; 2002.

13. Camisa C. *Handbook of Psoriasis*. 2. ed. Blackwell; 2004.

14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2005.

15. Anonymous. Salicylsäure zur topischen Anwendung. *Bundesanzeiger 19/06/1990 Korrektur 20/09/1990 (korrigierte Fassung in ZrvA Dez 1990)*. 1990;

16. Augustin M, Wulf A, Schloebe A, Zschocke I. *Expertise zu Wirksamkeit und Nutzen von Harnstoff in der Therapie chronischer Hautkrankheiten. Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2004.

17. Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. May 1986;11(3):260–2. doi:10.1111/j.1365-2230.1986.tb00457.x

18. Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. Sep 1996;76(5):353–6. doi:10.2340/0001555576353356

19. Ross SD, Schachter RK. A randomized comparison of three conventional modes of treatment of psoriasis of the scalp. *Cutis*. Oct 1981;28(4):438–9.

20. Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol*. 1968;48(2):123–7.

21. Sumilor® 1 mg/ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut. Updated November, 2024. Accessed July 22, 2025, https://www.fachinfo.de/

22. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol*. Dec 1998;139(6):992–6.

23. Remitz A, Reitamo S, Erkko P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol*. Jul 1999;141(1):103–7. doi:bjd2927 [pii]

24. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol*. 1998;134(9):1101–2.

25. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Nov 2004;18(6):742–3. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.01054.x

26. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol*. Apr 2003;48(4):564–8. doi:10.1067/mjd.2003.169

27. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2004;51(5):731–8. doi:10.1016/j.jaad.2004.06.010

28. Anonymous. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. The European FK 506 Multicentre Study Group. *Arch Dermatol*. 1996;132(4):419–23.

29. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol*. Aug 1999;141(2):264–73. doi:bjd2974 [pii]

30. O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature*. Jun 25 1992;357(6380):692–4. doi:10.1038/357692a0

31. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. Aug 23 1991;66(4):807–15. doi:0092-8674(91)90124-H [pii]

32. Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, et al. Effects of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 1996;98(2):389–99. doi:S0091-6749(96)70163-X [pii]

33. Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Primecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol*. 2003;133(3):350–9.

34. Schuller E, Oppel T, Bornhovd E, Wetzel S, Wollenberg A. Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2004;114(1):137–43. doi:10.1016/j.jaci.2004.03.021

35. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. Nov 2007;157(5):1005–12. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08201.x

36. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. Jan 2005;141(1):43–6. doi:10.1001/archderm.141.1.43

37. Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC, et al. 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: Results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(1):29–33. doi:10.1080/00015550510039817

38. Martin Ezquerra G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umbert Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol*. Apr 2006;5(4):334–6.

39. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. Mar 2002;146(3):351–64. doi:4713 [pii]

40. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Brautigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(5):351–3.

41. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. May 2009;160(5):1040–7. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x

42. Mrowietz U, Falsafi M, Schroder JM, Christophers E. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol*. Oct 1992;127(4):382–6.

43. Schroder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol*. Jul 1985;85(1):30–4.

44. Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, et al. Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. *Br J Dermatol*. Oct 1987;117(4):405–18.

45. Fisher LB, Maibach HI. The effect of anthralin and its derivatives on epidermal cell kinetics. *J Invest Dermatol*. May 1975;64(5):338–41.

46. Gottlieb AB, Khandke L, Krane JF, Staiano-Coico L, Ashinoff R, Krueger JG. Anthralin decreases keratinocyte TGF-alpha expression and EGF-receptor binding in vitro. *J Invest Dermatol*. May 1992;98(5):680–5.

47. Kemeny L, Michel G, Arenberger P, Ruzicka T. Down-regulation of epidermal growth factor receptors by dithranol. *Acta Derm Venereol*. Feb 1993;73(1):37–40.

48. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, Burger PM, Goos M. Cyclosporin A, FK506 and dithranol after tyrosine-specific protein phosphorylation in HaCaT keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(3-4):304–9.

49. Lebwohl M. Anthralin. *Dermatol Ther*. 1999;11:8–13.

50. Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin*. Oct 1995;13(4):817–33.

51. Goodfield MJ, Hull SM, Cunliffe WJ. The systemic effect of dithranol treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. Jul 1994;74(4):295–7.

52. Monastirli A, Georgiou S, Pasmatzi E, et al. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. Jul–Aug 2002;15(4):246–51. doi:sph15246 [pii]

53. Agrup G, Agdell J. A comparison between Antraderm stick (0.5% and 1%) and dithranol paste (0.125% and 0.25%) in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pract*. May 1985;39(5):185–7.

54. de Mare S, Calis N, den Hartog G, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The relevance of salicylic acid in the treatment of plaque psoriasis with dithranol creams. *Skin Pharmacol*. 1988;1(4):259–64.

55. Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. May–Jun 1998;11(3):133–9. doi:sph11133 [pii]

56. Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology*. 2000;201(2):139–45. doi:drm01139 [pii]

57. Mahrle G, Schulze HJ. [The effect of initial external glucocorticoid administration on cignolin treatment of psoriasis]. *Z Hautkr*. Mar 1990;65(3):282, 285–7. Der Effekt einer initialen ausserlichen Glukokortikoid-anwendung auf die Cignolinbehandlung der Psoriasis.

58. Prins M, Swinkels OQ, Bouwhuis S, et al. Dithranol in a cream preparation: disperse or dissolve? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. Sep–Oct 2000;13(5):273–9. doi:sph13273 [pii]

59. Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol*. May–Jun 2001;11(3):214–8.

60. Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, et al. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol*. Apr 2002;146(4):621–6. doi:4698 [pii]

61. Thune P, Brolund L. Short- and long-contact therapy using a new dithranol formulation in individually adjusted dosages in the management of psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;172:28–9.

62. Van de Kerkhof PC, Green C, Hamberg KJ, et al. Safety and efficacy of combined high-dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2002;204(3):214–21. doi:drm04214 [pii]

63. van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Swinkels OQ, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol*. Oct 2006;155(4):800–7. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07393.x

64. Agarwal R, Saraswat A, Kaur I, Katare OP, Kumar B. A novel liposomal formulation of dithranol for psoriasis: preliminary results. *J Dermatol*. 2002;29(8):529–32.

65. Mork NJ, Austad J, Brolund L. An open, parallel groups, study of the importance of thoroughness of application in the treatment of psoriasis with a dithranol cream (Micanol). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;172:23–4.

66. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, et al. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. Sep 1992;127(3):266–71.

67. Haustein UF, Lohrisch I. Irritant potential of dithranol. *Dermatologica*. 1986;173(6):288–93.

68. Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds: I. Estimation with chamber testing and contact thermography. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1979;59(85):125–32.

69. Schiavi ME, Belletti B, Seidenari S. Ultrasound description and quantification of irritant reactions induced by dithranol at different concentrations. A comparison with visual assessment and colorimetric measurements. *Contact Dermatitis*. 1996;34(4):272–7.

70. Burden AD, Muston H, Beck MH. Intolerance and contact allergy to tar and dithranol in psoriasis. *Contact Dermatitis*. Sep 1994;31(3):185–6.

71. Rotstein H, Baker C. The treatment of psoriasis. *Med J Aust*. Feb 5 1990;152(3):153–64.

72. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat*. Jan 2003;14(1):8–13. doi:EPP1D2VMP79MR4VG [pii]

73. Chuang TY, Samson CR. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone ointment for psoriasis - A multicentre, randomized, double-blinded study. *J Dermatol Treat*. 1991;2(2):63–6.

74. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(2):131–5.

75. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg*. May–Jun 2003;7(3):185–92. doi:10.1007/s10227-002-0114-5

76. Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, et al. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat*. 1998;9(3):151–6.

77. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205(4):389–93. doi:drm05389 [pii]

78. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther*. Mar–Apr 1998;20(2):283–91. doi:S0149-2918(98)80091-X [pii]

79. Lowe N, Feldman SR, Sherer D, et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat*. Aug 2005;16(3):158–64. doi:10.1080/09546630510041060

80. Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2003;48(1):48–54. doi:10.1067/mjd.2003.130

81. Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis*. Nov 2006;78(5):348–54.

82. Bagatell F. Management of psoriasis: A clinical evaluation of the dermatological patch, Actidermregistered trade mark, over a topical steroid. *Adv Therap*. 1988;5(6):291–96.

83. Beutner K, Chakrabarty A, Lemke S, Yu K. An intra-individual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05% spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. Apr 2006;5(4):357–60.

84. Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis*. Sep 2004;74(3):201–6.

85. Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer AB, Jr., Feldman SR. The use of 0.25% zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Jul 2003;49(1):79–82. doi:10.1067/mjd.2003.417

86. Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2006;55(4):637–41. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.026

87. Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol*. May 2002;41(5):269–74. doi:1431 [pii]

88. Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment twice daily versus fluocinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther*. Jul–Aug 1997;19(4):701–9. doi:S0149-2918(97)80094-X [pii]

89. Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. Jan 2009;8(1):52–7.

90. Pacifico A, Daidone R, Peris K. A new formulation of an occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% in the treatment of mild to moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2006;20(2):153–7. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01387.x

91. Peharda V, Gruber F, Prpic L, Kastelan M, Brajac I. Comparison of mometasone fluroate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol Croatica*. 2000;8(4):223–6.

92. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol*. May 2009;15(2):135–8. doi:10.1111/j.1600-0846.2008.00336.x

93. Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05% versus betamethasone dipropionate ointment 0.05% in moderate-severe plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 1993;186(2):129–32.

94. Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg*. Jul–Aug 2001;5(4):303–7. doi:10.1007/s10227-001-0006-0

95. Svensson AR, Gisslen H, Nordin P, Gios I. A comperative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1992;52(3):390–96.

96. Tabolli S, Alessandroni L, Didona B, et al. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. Apr 2009;34(3):304–8. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02932.x

97. Weston WL, Fennessey PV, Morelli J, et al. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J Invest Dermatol*. Apr 1988;90(4):532–5.

98. Fabry H, Yawalkar SJ. A comparative multicentre trial of halometasone ointment and fluocortolone plus fluocortolone caproate ointment in the treatment of psoriasis. *J Int Med Res*. 1983;11 Suppl 1:26–30.

99. Lee CS, Koo J. The efficacy of three class I topical synthetic corticosteroids, fluocinonide 0.1% cream, clobetasol 0.05% cream and halobetasol 0.05% cream: a Scholtz-Dumas bioassay comparison. *J Drugs Dermatol*. Aug 2009;8(8):751–5.

100. Grupper C. The chemestry, pharmacology abd use of tar in treatment of psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, eds. *Psoriasis: Proceeding of International Symposium*. 1971:347–56.

101. Frost P, Horwitz SN, Caputo RV, Berger SM. Tar gel-phototherapy for psoriasis. Combined therapy with suberythemogenic doses of fluorescent sunlamp ultraviolet radiation. *Arch Dermatol*. Jul 1979;115(7):840–6.

102. Andrys C, Borska L, Pohl D, Fiala Z, Hamakova K, Krejsek J. Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy. *Arch Dermatol Res*. Mar 2007;298(10):479–83. doi:10.1007/s00403-006-0723-8

103. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol*. Apr 2009;8(4):351–7.

104. Belsito DV, Kechijian P. The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol*. May 1982;118(5):319–21.

105. Diette KM, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Role of ultraviolet A in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Sep 1984;11(3):441–7.

106. LeVine MJ, Parrish JA. The effect of topical fluocinonide ointment on phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol*. Feb 1982;78(2):157–9.

107. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen bei Einwirkung krebserzeugener Arbeitsstoffe. *Arbeitsmed, Sozialmed, Präventivmed*. 1982;17:228–38.

108. Lee WR, Alderson MR, Downes JE. Scrotal cancer in the north-west of England, 1962-68. *Br J Ind Med*. Apr 1972;29(2):188–95.

109. Diette KM, Momtaz TK, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Psoralens and UV-A and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. Sep 1984;120(9):1169–73.

110. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. Nov 1 2001;167(9):4974–80.

111. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol*. Jan 1 1998;160(1):209–18.

112. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. Aug 2002;147(2):316–23. doi:4967 [pii]

113. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. Jun 2004;150(6):1167–73. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05986.x

114. Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology*. 2004;209(4):308–13. doi:10.1159/000080854

115. Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther*. Oct 2000;22(10):1225–38. doi:S0149-2918(00)83065-9 [pii]

116. Korver JE, Vissers WH, van Rens DW, et al. A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br J Dermatol*. Jan 2007;156(1):130–7. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07561.x

117. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in

the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):361–5. doi:10.1080/09546630701646156

118. Zhu X, Wang B, Zhao G, et al. An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 microg/g ointment vs. calcipotriol 50 microg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr 2007;21(4):466–72. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01913.x

119. Austad J, Bjerke JR, Gjertsen BT, et al. Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 1998;11(1):19–24. doi:S0926995998000087 [pii]

120. Perez A, Chen TC, Turner A, et al. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. Feb 1996;134(2):238–46.

121. White S, Vender R, Thaci D, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex Cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex). *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(3):177–84.

122. Abe M, Syuto T, Hasegawa M, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Daily versus intermittent application of high-concentration tacalcitol ointment in combination with low-dose cyclosporin for psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. Feb 2006;33(2):108–11. doi:10.1111/j.1346-8138.2006.00022.x

123. Brazzelli V, Barbagallo T, Prestinari F, et al. Non-invasive evaluation of tacalcitol plus puva versus tacalcitol plus UVB-NB in the treatment of psoriasis: "right-left intra-individual pre/post comparison design". *Int J Immunopathol Pharmacol*. Oct–Dec 2005;18(4):755–60. doi:19 [pii]

124. Cassano N, Miracapillo A, Coviello C, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Treatment of psoriasis vulgaris with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by different formulations of calcipotriol. *Clin Drug Investig*. 2006;26(4):227–33. doi:2648 [pii]

125. Ezquerra GM, Regana MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(5):449–50. doi:10.2340/00015555-0290

126. Abe M, Ishibuchi H, Syuto T, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporin administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. May 2007;34(5):290–3. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00275.x

127. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. *Br J Dermatol*. Jul 2006;155(1):110–4. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07141.x

128. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol*. Sep 1998;39(3):447–50. doi:S0190-9622(98)70323-8 [pii]

129. Holzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. [Recommendations for phototherapy and photochemotherapy]. *J Dtsch Dermatol Ges*. Dec 2003;1(12):985–97. Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie.

130. 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 antipsoriatric combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology*. 2000;200(1):17–24. doi:drm00017 [pii]

131. Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of highly concentrated saline spa water baths followed by UVB compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Altern Complement Med*. Sep 2007;13(7):725–32. doi:10.1089/acm.2007.7099

132. Brockow T, Schiener R, Franke A, Resch KL, Peter RU. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of low concentrated saline spa water baths followed by ultraviolet B (UVB) compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2007;21(8):1027–37. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02152.x

133. De Leeuw J, Van Lingen RG, Both H, Tank B, Nijsten T, Martino Neumann HA. A comparative study on the efficacy of treatment with 585 nm pulsed dye laser and ultraviolet B-TL01 in plaque type psoriasis. *Dermatol Surg*. Jan 2009;35(1):80–91. doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34386.x

134. Ring J, Kowalzick L, Christophers E, et al. Calcitriol 3 microg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol*. Mar 2001;144(3):495–9. doi:bjd4074 [pii]

135. Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Oct 2008;24(5):256–9. doi:10.1111/j.1600-0781.2008.00371.x

136. Petrozzi JW. Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol*. Mar 1983;119(3):207–10.

137. Serwin AB, Wasowicz W, Chodynicka B. Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor-alpha receptor type 1, and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B. *Nutrition*. Sep 2006;22(9):860–4. doi:10.1016/j.nut.2006.05.011

138. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol*. Dec 1997;133(12):1514–22.

139. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(2):132–7.

140. Amornpinyokeit N, Asawanonda P. 8-Methoxypsoralen cream plus targeted narrowband ultraviolet B for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Dec 2006;22(6):285–9. doi:10.1111/j.1600-0781.2006.00249.x

141. Gordon PM, Diffey BL, Mattews JNS, Farr PM. A randomised comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:728–32.

142. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Oct 2000;16(5):202–6.

143. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol*. Jul 2006;142(7):836–42. doi:10.1001/archderm.142.7.836

144. Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Prinz Vavricka M, Burg G, Lauchli S. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;213(2):134–9. doi:10.1159/000093852

145. Kaur M, Oliver B, Hu J, Feldman SR. Nonlaser UVB-targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis*. Sep 2006;78(3):200–3.

146. Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, et al. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. May 2004;50(5):734–9. doi:10.1016/S0190

147. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. Dec 5 1974;291(23):1207–11.

148. Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat*. Apr 2004;15(2):94–7. doi:10.1080/09546630310021947

149. Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. Dec 1995;133(6):909–13.

150. Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2002;47(5):701–8. doi:S0190962202001494 [pii]

151. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2002;46(6):900–6. doi:S1097678700197563 [pii]

152. Arnold WP, van Andel P, de Hoop D, de Jong-Tieben L, Visser-van Andel M. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol*. Aug 2001;145(2):352–4. doi:bjd4355 [pii]

153. Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol*. May 2007;143(5):586–96. doi:10.1001/archderm.143.5.586

154. Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol*. Apr 1999;140(4):661–6. doi:bjd2766 [pii]

155. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. Sep 1995;133(3):417–22.

156. Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Oct 1994;10(5):217–20.

157. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. Mar 2000;25(2):111–4. doi:ced589 [pii]

158. Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. Oct 1992;127(4):392–5.

159. Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology*. 1994;189(3):256–9.

160. Vongthongsri R, Konschitzky R, Seeber A, Treitl C, Honigsmann H, Tanew A. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-PUVA therapy for chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2006;55(4):627–31. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.024

161. Barth J, Dietz O, Heilmann S, et al. [Photochemotherapy by 8-methoxypsoralen and UVA in psoriasis vulgaris--clinical experiences in 5 dermatological departments of GDR (author's transl)]. *Dermatol Monatsschr*. Jun 1978;164(6):401–7. Fotochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen und UVA bei Psoriasis vulgaris Klinische Erfahrungen aus 5 Hautkliniken der DDR.

162. Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimnuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jan 2008;22(1):50–5. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02328.x

163. Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralen-ultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol*. Nov 2000;39(11):865–7. doi:ijd913 [pii]

164. Park YK, Kim HJ, Koh YJ. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. Feb 1988;15(1):68–71.

165. Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T, et al. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med*. Sep–Oct 1998;60(5):625–32.

166. Robertson DB, McCarty JR, Jarratt M. Treatment of psoriasis with 8-methoxypsoralen and sunlight. *South Med J*. Nov 1978;71(11):1345–9.

167. Fleischer AB, Jr., Clark AR, Rapp SR, Reboussin DM, Feldman SR. Commercial tanning bed treatment is an effective psoriasis treatment: results from an uncontrolled clinical trial. *J Invest Dermatol*. Aug 1997;109(2):170–4. doi:S0022202X97825754 [pii]

168. Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: A randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 1993;3:351–54.

169. Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. May 1989;20(5 Pt 1):748–54.

170. Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH, Jr. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol*. Sep 1979;115(9):1074–7.

171. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2000;43(5 Pt 1):821–8. doi:10.1067/mjd.2000.107940

172. McBride SR, Walker P, Reynolds NJ. Optimizing the frequency of outpatient short-contact dithranol treatment used in combination with broadband ultraviolet B for psoriasis: a randomized, within-patient controlled trial. *Br J Dermatol*. Dec 2003;149(6):1259–65. doi:5653 [pii]

173. Vella Briffa D, Rogers S, Greaves MW, Marks J, Shuster S, Warin AP. A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. Dec 1978;3(4):339–47.

174. Rogers S, Marks J, Shuster S, Briffa DV, Warin A, Greaves M. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet*. Mar 3 1979;1(8114):455–8.

175. Parker S, Coburn P, Lawrence C, Marks J, Shuster S. A randomized double-blind comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. Feb 1984;110(2):215–20.

176. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther*. 2003;16(2):132–40. doi:01622 [pii]

177. Cohen AD, Shapiro J, Michael D, et al. Outcome of "short-term" Dead Sea climatotherapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):90–1. doi:10.2340/00015555-0340

178. Harari M, Novack L, Barth J, David M, Friger M, Moses SW. The percentage of patients achieving PASI 75 after 1 month and remission time after climatotherapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol*. Oct 2007;46(10):1087–91. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03278.x

179. Kushelevsky AP, Harari M, Hristakieva E, Shani J. Climatotherapy of psoriasis and hypertension in elderly patients at the Dead-Sea. *Pharmacol Res*. Jul–Aug 1996;34(1-2):87–91. doi:10.1006/phrs.1996.0069

180. Schmid-Ott G. Depth psychology-founded psychotherapy of psoriatic patients. Treatment of a patient with chronic recidivating psoriasis vulgaris. *Dermatol Psychosom*. 2000;1:112–6.

181. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, et al. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. May 1989;11(3):166–73.

182. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. Sep 1999;41(3 Pt 1):401–7. doi:S0190-9622(99)70112-X [pii]

183. Augustin M, Amon U, Bullinger M, Gieler U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom*. 2000;1:76–82.

184. De Korte J, Mombers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol*. Sep 2002;138(9):1221–7; discussion 1227. doi:dea10011 [pii]

185. Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, Mrowietz U. [Psychosocial consequences of psoriasis--an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. *Hautarzt*. May 2005;56(5):466–72. Psychosoziale Folgen der Psoriasis--eine empirische Studie uber die Krankheitslast bei 3753 Betroffenen. doi:10.1007/s00105-005-0906-9

186. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol*. Dec 1990;123(6):751–6.

187. Schmid-Ott G, Keins P, Fartasch M, et al. Atopic eczema prevention program in childhood and adolescence - a model project of the German government. *Dermatol Psychosom*. 2000;1:179–82.

188. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, et al. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2001;107(1):171–7. doi:10.1067/mai.2001.111850

189. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol*. Mar 2002;146(3):458–65. doi:4622 [pii]

190. Tausk F, Whitmore SE. A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom*. 1999;68(4):221–5. doi:pps68221 [pii]

191. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. Jun 1983;67(6):361–70.

192. Traupe H, Robra BP. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2002. p. 1–15.

Versionsnummer: **8.0**

Erstveröffentlichung: **11/1999**

Überarbeitung von: **07/2025**

Nächste Überprüfung geplant: **07/2030**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online