

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung zum Sicherheitsprofil und dauerhaftem Ansprechen einer Langzeittherapie mit
Ciclosporin A bei Patienten mit Psoriasis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Pascal Akakpo
aus Groß-Gerau

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

(gelöscht)

1. Gutachter:

(gelöscht)

2. Gutachter:

(gelöscht)

Tag der Promotion:

04. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Anlagenverzeichnis	VIII
1. Einleitung	1
2. Zielsetzung der Untersuchung	3
3. Literaturdiskussion	3
3.1 Definition der Psoriasis.....	3
3.1.1 Klinische Aspekte der Psoriasis.....	3
3.1.2 Klassifikation der Psoriasis.....	4
3.1.3 Bestimmung der Krankheitslast (Krankheitsaktivität plus Lebensqualität)....	6
3.1.4 Histologie der Psoriasis.....	8
3.1.5 Epidemiologie der Psoriasis.....	8
3.1.6 Genetik der Psoriasis.....	9
3.1.7 Pathogenese der Psoriasis.....	10
3.1.8 Diagnose der Psoriasis.....	11
3.1.9 Therapie der Psoriasis.....	11
4. Material und Methoden	17
4.1 Untersuchungsdesign.....	17
4.2 Auswahl der Patienten.....	17
4.3.1 Fragebogen Anamnese und Krankheitslast.....	18
4.3.2 DLQI Erhebung.....	18
4.4 PASI.....	18
4.5 Cystatin C und Kreatinin.....	20
4.6 Glomeruläre Filtrationsrate.....	21
4.7 Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI).....	22
4.8 Datenauswertung.....	23
4.9 Statistische Analyse.....	23
5. Ergebnis	23
5.1 Patientenkollektiv	23
5.1.1 Allgemeine klinische Daten.....	24
5.1.2 Psoriasis spezifische Daten.....	26
5.1.3 Vortherapie.....	29
5.1.4 Aktuelle Therapie und Begleitmedikation.....	32
5.1.5 Lebensqualität.....	35
5.1.6 Ergebnisse der PASI Erhebung.....	44
5.1.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkung.....	47
5.1.8 Glomeruläre Filtrationsrate.....	55
5.1.9 KDOQI Stadieneinteilung.....	58
5.2.1 Cystatin C und Kreatinin.....	69
5.2.2 Proteinurie.....	76
5.2.3 Abbruchgründe einer Ciclosporin Therapie.....	79
6. Diskussion	87
7. Zusammenfassung	98
8. Anlagen	100
9. Literaturverzeichnis	106

11. Danksagung.....	109
10. Lebenslauf.....	110

Abkürzungsverzeichnis:

aHTN	= arterielle Hypertonie
AWMF	= Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CRC	= Clinical Research Center der Universität Mainz
CSA	= Ciclosporin A
CYP	= Cytochrom P450
DLQI	= Dermatologischer Lebensqualitätsindex
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	= Gastrointestinaltrakt
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	= Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLA	= <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HLP	= Hyperlipidämie
IFN	= Interferon
IFN- γ	= Interferon gamma
IL	= Interleukin
IMID	= <i>Immune-mediated inflammatory diseases</i>
KHK	= Koronare Herzkrankheit
Mg	= Magnesium
MHC	= <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MTX	= Methotrexat
NFAT	= <i>nuclear factor of activated T-cells</i>
PASI	= <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PAVK	= Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSORS	= <i>Psoriasis Susceptibility</i>
PUVA	= Psoralen UV-A
RKI	= Robert Koch Institut
RR	= Blutdruck
TNF- α	= Tumor Nekrose Faktor Alpha
UAW	= Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UV-A	= Ultraviolett-Strahlung der Wellenlänge 315-400nm
UV-B	= Ultraviolett-Strahlung der Wellenlänge 280-315nm

WHO = *World Health Organisation*

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis „PsoHealth3“.....	2
Abbildung 2: DLQI Bandensystem.....	7
Abbildung 3: DLQI Durchschnittswerte bei verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern.....	8
Abbildung 4: Therapieoptionen / Therapiealgorithmus bei chron. Psoriasis vulgaris.....	12
Abbildung 5: PASI Körperfläche.....	19
Abbildung 6: PASI Berechnung.....	20
Abbildung 7: PASI Bandensystem.....	20
Abbildung 8: Komorbidität im Gesamtkollektiv.....	26
Abbildung 9: Systemvortherapien pro Patient.....	31
Abbildung 10: Dauer CsA Therapie (Gruppe CsA aktuell und CsA Beendet).....	34
Abbildung 11: Dauer CsA Therapie (männlich/weiblich).....	35
Abbildung 12: DLQI Gruppenvergleich.....	39
Abbildung 13: DLQI in Bezug auf CsA Einnahmedauer (Gruppe CsA aktuell).....	40
Abbildung 14: DLQI Gruppenvergleich in Abhängigkeit des Geschlechts.....	41
Abbildung 15: DLQI Gruppenvergleich (Komorbidität).....	42
Abbildung 16: DLQI Gruppenvergleich (Gelenkbeschwerden).....	43
Abbildung 17: PASI Gruppenvergleich.....	45
Abbildung 18: PASI in Bezug auf CsA Therapiedauer.....	46
Abbildung 19: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	53
Abbildung 20: KDOQI Stadieneinteilung anhand Cystatin C (alle Gruppen).....	67
Abbildung 21: KDOQI Stadieneinteilung anhand Kreatinin (alle Gruppen).....	68
Abbildung 22: Proteinurie.....	79
Abbildung 23: Abbruchgründe einer CsA Therapie.....	86

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1:	Allgemeine klinische Daten Gesamtkollektiv.....	25
Tabelle 2:	Psoriasis-spezifische Daten Gesamtkollektiv.....	28
Tabelle 3:	Anzahl Systemvortherapie.....	30
Tabelle 4:	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	52
Tabelle 5:	Unerwünschte Arzneimittelwirkung in Bezug auf CsA Therapiedauer.....	55
Tabelle 6:	GFR Berechnung mittels Cystatin und Kreatinin.....	57
Tabelle 7:	GFR Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell).....	58
Tabelle 8:	KDOQI Stadieneinteilung anhand Kreatinin.....	60
Tabelle 9:	KDOQI Stadieneinteilung anhand Cystatin C.....	61
Tabelle 10:	KDOQI Stadieneinteilung in der Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell) anhand Kreatinin.....	63
Tabelle 11:	KDOQI Stadieneinteilung in der Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell) anhand Cystatin C.....	64
Tabelle 12:	KDOQI Stadieneinteilung und Verlauf (Gruppe CsA aktuell).....	65
Tabelle 13:	Laborwerte mit Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell).....	71
Tabelle 14:	Kreatinin-Erhöhungen (Gesamtkollektiv).....	73
Tabelle 15:	Cystatin C Erhöhungen (Gesamtkollektiv).....	74
Tabelle 16:	Kreatininverlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell).....	75
Tabelle 17:	Cystatin C Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell).....	76
Tabelle 18:	Proteinurie.....	78
Tabelle 19:	Abbruchgründe einer CsA Therapie (einzelne Gruppen).....	82
Tabelle 20:	Ursächliche Nebenwirkungen für CsA Therapieabbruch (einzelne Gruppen).....	83
Tabelle 21:	Ursächliche Nebenwirkungen für CsA Therapieabbruch (alle Patienten mit CsA Abbruch).....	85
Tabelle 22:	Abbruchgründe CsA Therapie (alle Patienten mit CsA Abbruch).....	85

Anlagenverzeichnis:

Anlage 1:	Fragebogen zur Ermittlung der Anamnese und Krankheitsaktivität.....	100
Anlage 2:	DLQI Fragebogen.....	104

1. Einleitung

Die Psoriasis ist eine sehr häufig vorkommende Erkrankung, welche sowohl im Bereich der ambulanten Versorgung, als auch im stationären Bereich eine große Rolle spielt. Psoriasis ist der medizinische Fachausdruck für Schuppenflechte und stammt von dem griechischen Begriff „psao“ (ich kratze) ab, welches eines der Begleiterscheinungen der Krankheit verdeutlicht. Der umgangssprachliche Begriff Schuppenflechte beschreibt das Erscheinungsbild der Erkrankung, welches typisch mit Arealen schuppender Haut einhergeht. Die Lebensqualität ist stark erniedrigt, da die Betroffenen an den Veränderungen der Haut und den damit verbundenen Pruritus leiden. Hinzu kommt, dass es sich bei Psoriasis nicht nur um eine reine Erkrankung der Haut, sondern um eine Systemerkrankung handelt. Neben den bereits für den Patienten schwerwiegenden Befund der Haut, stellen Begleiterkrankungen wie Depressionen, Gelenkbeteiligung, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, sowie metabolische Veränderungen mit der Gefahr des Auftretens eines metabolischen Syndroms und somit auch kardiovaskuläre Folgerisiken eine große Belastung dar [1]. Aufgrund dieser Assoziation zu den genannten Begleiterkrankungen wird die Psoriasis auch zur Gruppe der „immune-mediated inflammatory diseases“ (IMID) gezählt.

Die Folgen einer Psoriasis Erkrankung können für den einzelnen Patienten eine starke Belastung darstellen, welche sowohl physisch in Form von Hautveränderungen oder internistischen Begleiterkrankungen auftritt als auch häufig mit einer psychischen Manifestation bei dem Patienten einhergeht. Insbesondere der chronische Krankheitsverlauf, als auch die Unfähigkeit, das Erscheinungsbild der Krankheit zu reduzieren und die dadurch resultierende Beeinflussung im alltäglichem Leben, stellen schwerwiegende Faktoren in der Beeinflussung der Psyche dar [2, 3].

Psoriasis ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Faktoren und Umwelteinflüsse zusammenwirken [1]. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten. Sie ist genetisch determiniert. Triggerfaktoren können verschiedene Faktoren, wie z.B. Stress, Infektionen oder bestimmte Medikamente sein. Da die Psoriasis eine bislang nicht heilbare Krankheit ist, und trotz der Reduktion der verschiedenen Auslöser, die Hauterscheinungen bestehen bleiben oder rezidivierend auftreten, sind die Patienten meist auf eine lebenslange pharmakologische Therapie angewiesen. Psoriasis stellt eine sehr belastende Krankheit mit großer volkswirtschaftlicher Bedeutung dar. Nach Angaben des Zentralinstitutes für kassenärztliche Versorgung gab es allein im Jahr 2000 etwa 1 Millionen Arztkontakte

aufgrund von Psoriasis [4]. Es ergeben sich jährliche Krankheitskosten von 2866 € pro Patient, bis zu 4985€ bei systemischer Therapie. Bei einer reinen topischen und oder Phototherapie entstehen Kosten von 1173€ pro Jahr [5]. Weiterhin kommen hier noch Kosten aufgrund von Arbeitsunfähigkeit und eventueller frühen Berentung der Patienten hinzu. Diese indirekten Kosten belaufen sich auf 1440€ pro Jahr [5]. Nach Angaben des RKI gab es hier im Jahr 1998 35 Arbeitsunfähigkeitsfälle (AU-Fälle) aufgrund von Psoriasis pro 10.000 männlichen Pflichtmitgliedern, bei weiblichen Pflichtmitgliedern 4,94 Fälle pro 10.000 (bei einer vergleichbaren durchschnittlichen Zahl von AU-Tagen von 28 bzw. 27 pro Fall). Die Anzahl der Neuberentung aufgrund von Psoriasis liegt bei 250 bis 300 pro Jahr [6]. Bei der Therapie der Psoriasis durchläuft der Patient zum einen häufig eine Odyssee verschiedener Therapieformen und Präparate, und zum anderen kann es trotz anfänglich guter Wirksamkeit zu einem Wirkverlust nach gewisser Zeit kommen.

In den letzten Jahren gab es im Bereich der Psoriasisversorgung bahnbrechende Erfolge. Neben dem besseren Verständnis zum Pathomechanismus wurde der Einsatz von Systemtherapeutika immer wichtiger. Viele neue Therapieoptionen konnten zugelassen werden. Ergänzend wird durch die Versorgungsforschung der Krankheitsverlauf inklusive Komorbidität und Drugsurvival besser im Verlauf untersucht. Anhand der Grafik sieht man, wie sich die Lebensqualität der Psoriasis Patienten aufgrund verbesserter Therapieoptionen in den letzten Jahren stark verbessert hat [7].

Indicator	PsoHealth1 (2005)	PsoHealth2 (2007)	PsoHealth3 (2013/14)	Goal by end of 2015 [56]	Trend 2005–2014
<i>n</i>	1511	2009	1258		
Mean PASI	11.4	10.1	8.1	<8.0	+ ^a
Mean DLQI	8.6	7.5	5.9	<6.0	++ ^b
% PASI >20	17.8 %	11.6 %	9.2 %	<10 %	++
% DLQI >10	34.0 %	28.2 %	21.3 %	<15 %	+
% With previous systemic treatment	32.9 %	47.3 %	59.5 %	>65 %	+
% Hospital treatment (past 5 years)	26.9 %	20.1 %	20.1 %	<15 %	(+) ^c
Mean number of days absent from work	4.9	4.0	3.5	<3.0	+

^a+ = Major improvement

^b++ = Goal 2015 reached prematurely

^c(+) = Minor improvement

Abbildung 1: Quality of psoriasis care 2013/14—results of the National Health Care Study “PsoHealth 3” [7]

Vor dem Zeitalter der Biologika und anderer Therapieoptionen wurde und wird auch weiterhin das Immunsuppressivum Ciclosporin bei der Therapie der Psoriasis und auch des atopischen Ekzems für viele Patienten sehr erfolgreich eingesetzt. Da die aktuelle S3 Leitlinie

zur Therapie der Psoriasis vulgaris eine maximale Einnahmedauer von Ciclosporin für 24 Monate empfiehlt, veranlasst dies zur Überprüfung des Ansprechens und des Sicherheitsprofils von Ciclosporin bei Langzeittherapie (>24Monate). Weiterhin wird das Medikament bei Psoriasis pustulosa angewandt.

2. Zielsetzung der Untersuchung

Ziel der Untersuchung ist, das Sicherheitsprofil sowie das dauerhafte Ansprechen bei Langzeittherapie mit Ciclosporin bei Psoriasis Patienten zu erheben. Im Rahmen dieser Untersuchung soll wie folgt untersucht werden:

1. Erhebung subjektiver Faktoren/Symptome unter Cyclosporin Therapie durch die Psoriasis Patienten, die auf das Medikament zurückgeführt werden.
2. Erfassung der Lebensqualität der Patienten durch den deutschen dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI)
3. Erhebung der Krankheitsaktivität mittels Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
4. Laborchemische Blutuntersuchung mit besonderem Fokus auf Kreatinin und Cystatin C

3. Literaturdiskussion

3.1 Definition der Psoriasis

3.1.1 Klinische Aspekte der Psoriasis

Im Mittelpunkt des Krankheitsbildes stehen scharf begrenzte erythemosquamöse Plaques mit den Merkmalen:

1. Kerzenwachsphänomen: Nachweis der Hyperkeratose bzw. Schuppung durch Kratzen
2. Phänomen des letzten Häutchens: nach Ablösen der parakeratotischen Hornschicht lässt sich ein dünnes fragiles Häutchen an der Basis des Plaques erkennen
3. Ausspitzphänomen (=Phänomen des blutigen Taus): Punktförmige Blutungen durch weiteres Kratzen an der Dermis

Begleitend hierzu besteht etwa bei zwei Drittel der Patienten Juckreiz. Weiterhin möglich sind [8]:

1. Schmerzen der Haut
2. Brennen der Haut
3. Hautirritationen
4. Blutungen der Haut

3.1.2 Klassifikation der Psoriasis

Die Einteilung der Psoriasis erfolgt nach den aktuellen Leitlinien entsprechend nach dem Läsionsort und der Läsionsart. Hierbei werden die folgenden Typen unterschieden.

- Psoriasis vulgaris (Plaque Psoriasis)
- Psoriasis guttata
- Psoriasis pustulosa
- Psoriasis pustulosa palmoplantaris
- Psoriasis intertriginosa
- Psoriasis inversa
- Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

In unserer Arbeit beschäftigten wir uns größtenteils mit Patienten, welche eine Psoriasis vulgaris aufwiesen (N=156). 14 von 156 (8,9%) Patienten zeigten eine palmoplantare Beteiligung bei Psoriasis vulgaris. Zudem sind in unserer Arbeit 2 von 160 (1,25%) Patienten mit einer Psoriasis guttata sowie 2 von 160 (1,25%) Patienten mit einer Psoriasis inversa eingeschlossen. Bei 24 von 160 (15%) Patienten ist eine Psoriasis-Arthritis bekannt.

Die häufigste Erscheinungsform ist die Psoriasis vulgaris [9]. Kennzeichnend hierbei sind verschiedenartig große Plaques mit groblamellären, silbrig glänzender Schuppung. Die Plaques können hierbei sowohl in unterschiedlicher Ausdehnung, als auch Anzahl vorkommen. Sowohl die Intensität ihrer Rötung, der Schuppung und der Erhabenheit kann stark variieren. Das typische Bild einer Psoriasis vulgaris wird im dermatologischen Sprachgebrauch als erythemato-squamös bezeichnet. Typische Prädilektionsstellen der Psoriasis vulgaris sind Ellenbogen, Knie, Rücken Kopfhaut, periumbilikal, Nägel und Rima ani. Die Psoriasis kann sich grundsätzlich an jeder anderen Körperstelle manifestieren. Als Sonderlokalisation ist der psoriatische Genitalbefall zu nennen [1]. Häufig ist eine Exazerbation der Erkrankung auf endogene Risikofaktoren wie z.B. Infekte, insbesondere der oberen Luftwege mit Streptokokken, als auch exogene Faktoren wie die Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Betablocker, Lithium, Interferone oder Chloroquin [10, 11]. Weiterhin können psychische Faktoren als Trigger das Auftreten bzw. die Exazerbation einer Psoriasis provozieren. Auch eine Assoziation zum bestehenden Klima ist gegeben. Hierbei ist eine Verbesserung des Hautbildes durch erhöhte UV-Exposition festzustellen.

Zusätzlich gilt das sog. Köbner-Phänomen als Triggerfaktor für den Ausbruch bzw. die Exazerbation einer bestehenden Psoriasis. Hierbei führt eine unspezifische Hautreizung wie z.B. physikalische Hautreizung zur Entstehung eines Psoriasisherdes.

Die Psoriasis guttata ist gekennzeichnet durch ihre im Vergleich zur Psoriasis vulgaris kleinflächigen Effloreszenzen. Diese oft nur bis zu linsengroße (0,1cm – 1,5cm) „tropfenartige“ Läsionen liegen am gesamten Integument vor. Diese Form der Psoriasis kommt insbesondere im Kindesalter vor und ist gekennzeichnet durch die Assoziation zu Infekten. Das Auftreten nach einem Streptokokken Infekt ist hierbei typisch [1]. Die guttata Form der Psoriasis kann selten in ihrer hier beschriebenen Form verbleiben, als auch in eine Psoriasis vulgaris übergehen.

Die Psoriasis pustulosa unterscheidet sich in erster Linie von den anderen Unterarten der Psoriasis, da bei den Patienten hier anstelle der für die Psoriasis typischen schuppenden Hautveränderungen feine Bläschen (pustula) auftreten. Zudem ist zu beachten, dass es bei dieser Form der Psoriasis mehrere klinische Variationen zu gibt. Ein Auftreten der pustulösen Form, welche den gesamten Körper betrifft und zusätzlich mit einem starken Krankheitsgefühl mit Fieber, Gelenkschmerzen, Lymphadenopathie und Schwäche einhergeht ist charakteristisch für den Typ Psoriasis pustulosa generalisata (Typ Zambusch).

Die Psoriasis pustulosa palmoplantaris (Typ Barber—Königsbeck) ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Pusteln an Handteller und Fußsohlen.

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) beschreibt die pustulöse Erkrankung der distalen Akren. Diese Form geht mit einem hohen Entzündungspotential einher und mit der Gefahr des Verlustes der Nagelmatrix, bzw. des Nagels. Außerdem kann es hierbei zu Knochendestruktionen und Versteifung des distalen Interphalangealgelenks (DIP) kommen.

Die Psoriasis intertriginosa beschreibt einen isolierten Befall der intertriginösen Hautarealen (Axillen, Bauchfalte, Submammärraum, Inguinal-/ Analfalte), wobei die sonst typische psoriatische Schuppung typischerweise fehlt. Kennzeichnend für die Psoriasis inversa ist der überwiegende oder sogar ausschließliche Hautfaltenbefall ohne das typische Befallsmuster der Prädilektionsstellen.

3.1.3 Die Bestimmung der Krankheitslast (Krankheitsaktivität plus Lebensqualität)

Die Klassifikation der Krankheitsaktivität wird mittels des PASI Index ermittelt. (Psoriasis Area and Severity Index). Hierbei wird aufgrund der Ausprägung der Symptome Erythem, Desquamation und Induration, sowie das Ausmaß der von der Symptomatik betroffene Körperfläche (Kopf und Hals, Oberkörper, Arme, Beine) ein bestimmter Punktwert ermittelt. Der maximale Punktwert ist 72.

Zu beachten ist, dass auch selbst bei einem niedrigen PASI Wert bei dem einzelnen Patienten eine schwere Einschränkung im Alltag gegeben sein kann, wenn z.B. insbesondere Hände oder Füße oder Nägel, Kopfhaut stark betroffen sind. Insgesamt leiden etwa 50% an einer leichten Form der Psoriasis und weitere 50% sind von der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis betroffen [12].

Ebenfalls relevant zur Erfassung der subjektiven Belastung der Krankheit dient der Dermatologische Lebensqualitäts Index (DLQI). Der DLQI ist ein für die Dermatologie spezifisches Messinstrument, welches insbesondere auch bei der Psoriasis zur Anwendung kommt [13]. Ziel ist es, mittels Fragebogen herauszufinden, wie sehr die Hauterkrankung das Leben des Patienten in den letzten 7 Tagen beeinflusst hat. Der ermittelte Punktwert reicht von 0 bis maximal 30 Punkte. Ein Score ab 10 ist als signifikante Einschränkung der Lebensqualität zu interpretieren. Potenzielle Einflussfaktoren, wie z.B. solche aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse, wurden durch die Kombination von Text und Bildern minimiert, als auch durch die Klärung von etwaigen Unverständlichkeiten durch den anwesenden Arzt.

Durch die Erhebung der Lebensqualität und v.a. durch dessen Objektivierung ist es möglich, sowohl den Therapieerfolg, als auch die subjektiv empfundene Schwere der Krankheit zu erfassen und dessen Verlauf zu beobachten. Außerdem erlaubt der erhobene Wert einen Vergleich mit anderen dermatologischen Krankheiten.

Der DLQI besteht aus 10 Fragen, welche aufgrund subjektiven Empfindens aus Sicht des Patienten beantwortet werden. Jede Frage hat vier Antwortmöglichkeiten, diese werden jeweils von 0-3 bewertet: *0= nicht zutreffend/ nicht relevant, 1= etwas, 2= viel, 3= immer*. Die Punkte der einzelnen Fragen werden zu einer Gesamtpunktzahl zusammengezählt. Es können Gesamtwerte zwischen 0 und 30 erreicht werden. Ein höherer Wert spricht hierbei für eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität [14].

Die vorkommenden zehn Fragen decken folgende sechs Bereiche ab:

- Symptome/Gefühle
- tägliche Aktivitäten
- Freizeit
- Arbeit/Schule
- persönliche Beziehungen/ Liebesleben
- Inanspruchnahme der Behandlung

Durch den hier erhobenen Wert kann sowohl auf die Krankheitsaktivität, als auch die Effektivität der Therapie zurückgeschlossen werden. Der DLQI wurde 1994 speziell für Patienten mit Hautkrankheiten entwickelt und gehört mittlerweile zur Standarddiagnostik bei Psoriasis. Er war der erste spezielle dermatologische Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen [14] und ist bis zum jetzigen Zeitpunkt der am besten etablierte Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Hautkrankheiten [15, 16]. Zur klinischen Interpretation wird ein Bandensystem mit insgesamt 5 Banden vorgeschlagen. Die mittleren Werte in der Normalbevölkerung liegen bei 0 bis 0,5 [13].

DLQI Banden	DLQI Ergebnis	Effekt auf die Lebensqualität
0	0-1	kein
1	2-5	wenig
2	6-10	moderat
3	11-20	sehr stark
4	21-30	extrem stark

Abbildung 2: Bandensystem des DLQI, modifiziert nach [17]. Übersicht des Bandensystems mit den Ergebnissen für jede Bande und der jeweiligen Bedeutung für die LQ

Im Rahmen eines europäischen Konsensus wurde die Definition von leichter Psoriasis als PASI ≤ 10 und DLQI ≤ 10 definiert, mittelschwere bis schwere Psoriasis als PASI > 10 und DLQI > 10 [1].

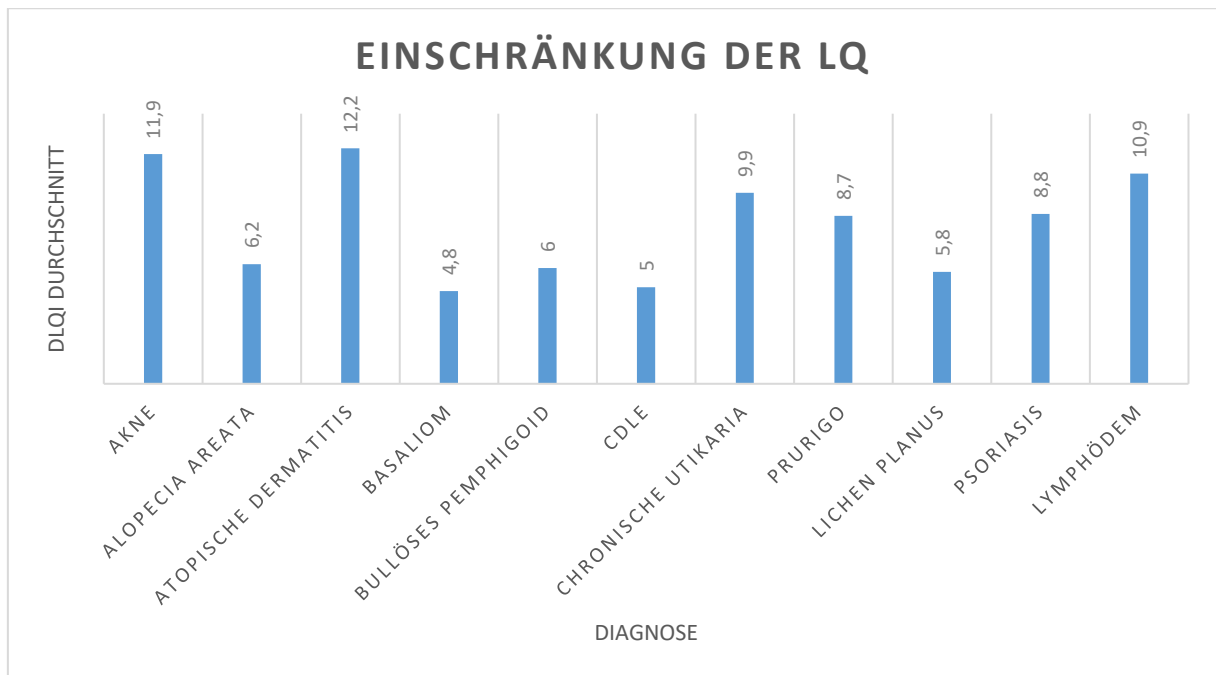


Abbildung 3: DLQI Durchschnittswerte bei verschiedenen dermatologischen Krankheiten, modifiziert nach Lewis, V. and A.Y. Finlay, *10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI)* [13]

3.1.4 Histologische Aspekte der Psoriasis

Im Vergleich zur Normalhaut liegt bei der Psoriasis eine verbreiterte (akanthotische) Epidermis mit Munro-Mikroabszesse vor. Dies sind pathognomisch bedeutsame, abszessartige Ansammlungen neutrophiler Leukozyten innerhalb parakeratotischer Hornschichtareale an der Grenze zum Stratum spinosum. Weiterhin zu beobachten sind tief ausgezogene Reteleisten und hochreichende Papillenspitzen mit erweiterten Gefäßen und leukozytärem Infiltrat. Die mehrschichtige Basalzellschicht ist aufgrund erhöhter mitotischer Aktivität stark verbreitert. Hinzu kommt es bedingt durch hyper- und parakeratose zum Verlust des Stratum granulosum. Die Zellteilungsrate der hypertrophen Keratinozyten ist erhöht, was zu einer starken Schuppung der epidermalen Oberfläche führt [18].

3.1.5 Epidemiologie

Psoriasis gehört mit einer Prävalenz von 2-3% zu einer der am häufigsten vorkommenden Hautkrankheiten. In Deutschland tritt die Psoriasis mit einer Punktprävalenz von 2.1% auf, wobei hier 75% der Patienten unter 60 Jahre alt sind [19]. Dies bedeutet, dass in Deutschland etwa 2 Millionen Menschen von der Krankheit betroffen sind. Psoriasis ist eine weltweit vorkommende Krankheit. Nach heutigem Kenntnisstand gibt es starke

Unterschiede zu dem Auftreten in verschiedenen ethnischen Gruppen. Am häufigsten ist die Krankheit bei der kaukasischen Bevölkerungsgruppe in Nord-und Mitteleuropa, sowie in den USA anzutreffen. Menschen afrikanischer oder asiatischer Herkunft sind seltener Betroffen [20]. Bei der amerikanischen Urbevölkerung (Inuit, Native Americans) kommt die Krankheit nahezu nicht vor. Die Krankheit wird unterschieden in Typ 1, early onset und Typ 2, late onset Psoriasis.

Typ 1: Hier erfolgt die Manifestation in der Regel früher (d.h. vor dem 40. Lebensjahr) und weist einen Gipfel in der 2. Lebensdekade auf. Schwerere, häufig rezidivierende Verläufe sind beschrieben. Sowohl die Familienanamnese ist beim Typ 1 meist positiv, als auch das Bestehen einer genetischen Komponente (HLA Cw6).

Typ 2 bezeichnet den chronisch, stationären Typ. Dieser ist gekennzeichnet durch eine negative Familienanamnese und späterer Manifestation d.h. (nach dem 40. Lebensjahr). Auch die Assoziation zu den genetischen Markern ist weniger stark ausgeprägt [1]. Der Gipfel der Krankheit wird hier zwischen der 5. und der 6. Lebensdekade beobachtet. Klinisch weist der Typ 2 einen stabileren, chronischen Verlauf auf.

Die Erstmanifestation erfolgt bei der Hälfte aller Psoriasis Patienten vor dem 22. Lebensjahr, wobei das geschlechtsspezifische Aufkommen der Krankheit mit 60% zu 40% bei Männern häufiger vorkommt [4]. Problematisch ist, dass bei vielen Patienten häufig bereits jahrelang eine Hautproblematik besteht, bevor Psoriasis als treffende Diagnose gestellt wird. In der Literatur wird das mittlere Alter bei Erstaufreten der Psoriasis mit 28 Jahren beschrieben [21].

Bei Kindern wird auch eine transiente Form beschrieben, die von einem vorwiegenden ekzematösen Krankheitsbild in eine psoriasiforme Effloreszenz übergehen.

3.1.6 Genetik der Psoriasis

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische Faktoren und Umwelteinflüsse zusammenwirken. Hierbei liegt eine Beeinflussung der Erkrankung durch äußere Einflüsse, wie z.B. Genussgifte wie Rauchen oder Alkohol, psychischer Stress oder Infekte vor. Darüber hinaus kann die Einnahme bestimmter Medikamente eine Exazerbation der Psoriasis hervorrufen. Kopplungsstudien haben verschiedene Suszeptibilitätsloci (PSORS) identifiziert, von denen PSORS1 auf Chromosom 6p21 in allen Untersuchungen reproduziert

werden konnte. Das in dieser Region gelegene HLA-CW*0602-Allel weist die stärkste Assoziation mit der Erkrankung auf. Insbesondere Typ 1 Psoriasis Patienten sind hierbei betroffen [22]. Studien zeigten, dass das Vorliegen des Risikoallels sowohl in heterozygoter Form, vor allem jedoch bei homozygotem Vorliegen mit einem früheren Auftreten der Psoriasis assoziiert ist [23]. Andere Studien zeigen eine Assoziation mit genetischen Variationen, die bei der Psoriasis wichtige Zytokinwege betreffen, darunter TNF- α und IL-23 [24, 25].

Bei der Psoriasis vulgaris ist die starke Assoziation mit TNF- α 238A zusätzlich abhängig von dem Vorhandensein des PSORS1 Risikoallels. Die Psoriasis Arthritis hingegen ist gekennzeichnet durch eine starke Assoziation zu TNF- α 857T, wobei hier auch Patienten welche negativ für das PSORS1 Risikoallel sind, betroffen sein können [26]. Dies zeigt, dass auch in der Erkrankung selbst eine starke Variabilität der Pathogenese besteht.

Das Psoriasis Risiko wird durch die verschiedenen individuellen Risikofaktoren summiert, wobei der Anteil der Genetik aufgrund der bekannten Zwillingsstudien auf 60 – 70 % geschätzt wird [27, 28].

3.1.7 Pathogenese der Psoriasis

Die Psoriasis entsteht durch ein komplexes Zusammenwirken von angeborener und erworbener Immunität, welches sowohl zu Inflammation, als auch zu einer epidermalen Hyperproliferation mit gestörter Differenzierung der Keratinozyten führt. Hierfür verantwortlich ist vor allem das Zusammenspiel von dendritischen Zellen, Keratinozyten, T-Zellen und Botenstoffe wie Tumornekrosefaktoren und Interleukinen.

Sowohl bei der Erstmanifestation als auch bei Schüben der Erkrankung kommt es zur Aktivierung von Keratinozyten oder dendritischen Zellen, welche sich in der Epidermis und Dermis der Haut befinden [4].

Eine dendritische Zelle ist eine antigenpräsentierende Zelle, die über MHC-Klasse-II-Molekülen und co-stimulatorischen Molekülen auf der Zelloberfläche insbesondere zur T-Zell-Aktivierung befähigt ist. Nach Aktivierung dieser Zellen kommt es vorwiegend durch Botenstoffe wie IL-12, IL-23 und TNF- α zur Aktivierung spezifischer T-Zellen Subgruppen (TH-1, TH-17). Diese besondere Subgruppen der T-Zellen sezernieren wiederum Botenstoffe, die zur Aufrechterhaltung bzw. zum Ausbruch der Psoriasis führen. Bei diesen proinflammatorischen Botenstoffen handelt es sich um TNF- α , IL-17 und IL-22 [29]. Diese unterhalten das psoriatische Entzündungsgeschehen unter Einbeziehung ortsständiger

Zellen wie Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten, die ihrerseits durch Expression von Adhäsionsmolekülen und weiteren Mediatoren die kutane Immunreaktion verstärken. Als eine Folge dieser Kaskade wird eine deutliche Einwanderung neutrophiler Granulozyten gesehen, die in der Epidermis zu typischen sterilen Mikroabszessen führen können. Eine gesteigerte proliferative Aktivität und gestörte Ausreifung der Keratinozyten ist Ursache der für die Psoriasis charakteristische Hyperparakeratose. Bei den klinischen Formen der pustulösen Psoriasis ist die kutane Entzündungsreaktion und Einwanderung neutrophiler Granulozyten besonders ausgeprägt [29]. Darüber hinaus spielen antimikrobielle Peptide als Teil der intrazellulären Signaltransduktion eine weitere wichtige Rolle in der Verstärkung der entzündlich geprägten Immunreaktion [4].

3.1.8 Diagnose der Psoriasis

Die Psoriasis Diagnostik kann sowohl aufgrund ihrer spezifischen morphologischen Effloreszenzen, als auch in Ausnahmen über die Biopsie erfolgen.

Die Heterogenität der Erkrankung und die vielen Subtypen machen eine genaue Untersuchung des entkleideten Patienten notwendig. Psoriasisartige Effloreszenzen werden hierbei insbesondere in den Prädilektionsstellen der Krankheit gesucht. Vor allem die Nagelbeteiligung kann ein Hinweis für eine sich entwickelnde Psoriasis-Arthritis sein [30]. Eine weitere Hilfestellung zur Diagnostik ergibt sich durch folgende Psoriasiskratzenphänomene:

- Kerzentropfenphänomen
- Phänomen des letzten Häutchens
- Ausspitzphänomen (od. Phänomen des blutigen Tau)

Des Weiteren müssen auch Familienanamnese, Medikamentenanamnese und das Vorhandensein anderer mit Psoriasis assoziierten Erkrankungen aktiv exploriert werden. Differentialdiagnostisch müssen je nach Symptomatik Erkrankungen wie das nummuläre Ekzem, Mykosis fungoides, Pytiriasis rosea, Onychomykosen, Kontaktekzeme, rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew oder die reaktive Arthritis in Betracht gezogen werden.

3.1.9 Therapie der Psoriasis

Die Therapie der Psoriasis in Deutschland basiert auf den Richtlinien der AWMF S3-Leitlinie. Voraussetzung für eine adäquate Therapie ist die Anamnese und Diagnosestellung. Der therapeutische Ansatz konzentriert sich hierbei auf eine frühzeitige symptomatische

Therapie. Bisher ist noch keine kausale bzw. kurative Therapie im Rahmen der Psoriasis möglich. Vor Beginn jeder Therapie sollten zunächst auslösende Faktoren identifiziert und nach Möglichkeit eliminiert werden, um einen größtmöglichen Erfolg der anschließenden Therapie zu gewährleisten. Dies beinhaltet z.B. die Umstellung bestehender Medikation oder die Behandlung eines floriden Infektes. Zu beachten vor der Therapieentscheidung sind immer die Komorbidität.

Die Therapieoptionen lassen sich unterteilen in:

1. Basistherapie
2. Topische Therapie
3. Phototherapie
4. Systemische Therapie

Begleitend können zu den genannten Therapieformen im Individualfall noch optional weitere Therapiemöglichkeiten, wie z.B. eine Klimatherapie oder auch Psychosoziale Therapie durchgeführt werden.

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen werden in First-Line und Second-Line unterteilt.

Eine First-Line Therapie bezeichnet in der Medizin die erste zu initiiierende Behandlung nach Diagnosestellung der Erkrankung. Die Second-Line Therapie entspricht der Behandlung bei ungenügendem Ansprechen der First-Line Therapie.

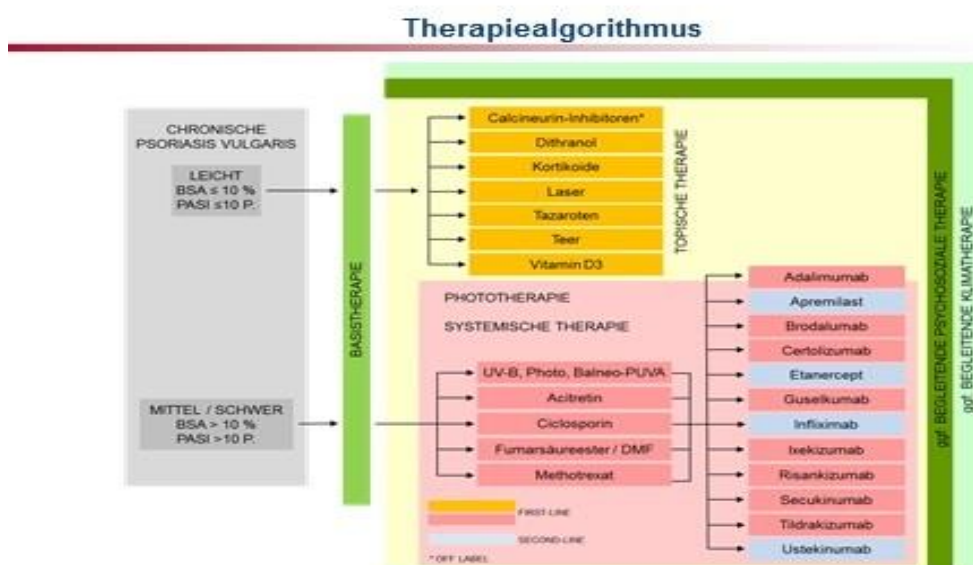


Abbildung 4: Übersicht der Therapieoptionen/Therapiealgorithmus bei der chronischen Psoriasis vulgaris. S3 Leitlinie 10/2017 modifizierter Stand Oktober 2019 – ohne Biosimilars [1].

Die Basistherapie beinhaltet die topische Anwendung von wirkstofffreien Salbengrundlagen, sowie der topischen Zubereitung von Harnstoff (3-10%) und Salizylsäure (3-10%) [1]. Die rückfettenden Ölbäder und lipophilen Grundlagen beeinflussen die physikochemischen Veränderungen des Stratum corneums und der Epidermis. Zusätzlich dienen Salizylsäure und Harnstoff als Keratolytika zur Entschuppung der Haut. Darüber hinaus wirkt Harnstoff auch antipruriginös. Diese Basistherapeutika werden sowohl begleitend, sowie auch als Intervalltherapie eingesetzt und stellen hier einen internationalen Standard dar.

Die topische Therapie umfasst:

1. Calicneurin-Inhibitoren
2. Dithranol
3. Glukokortikosteroide
4. Tazaroten
5. Vitamin D3 + Analoga
6. Teer

Phototherapie

Die Phototherapie kann im Rahmen einer Psoriasisbehandlung durch verschiedene Therapiestrategien durchgeführt werden (z.B. UV-A, UV-B). Additiv werden auch Kombinationen mit z.B. photosensiblen Stoffen (z.B. Psoralen) mit anschließender UV-A Bestrahlung vorgenommen. Bei dieser sogenannten PUVA Behandlung erfolgt die vorherige Sensibilisierung der Haut entweder oral oder lokal in Form von Cremes oder Badezusätzen. Durch die Anwendung der Phototherapie werden verschiedene antipsoriatische Effekte hervorgerufen. Es kommt zu einer Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten und gleichzeitig zur Induktion der Apoptose aktivierter T-Lymphozyten. Außerdem wird die epidermale Hyperproliferation der Keratinozyten gehemmt [1, 31]. Die Therapie ist stark vom vorliegenden Hauttyp des Patienten abhängig. Insbesondere bei Langzeitanwendung oder v.a. bei helleren Hauttypen und sehr intensiver Therapie kann es zur Entstehung von Plattenepithel- oder Basallzellkarzinomen kommen [32]. Weitaus häufigere Nebenwirkungen stellen: Hyperpigmentierung, Erytheme, Juckreiz oder Blasenbildung dar [33, 34]. Weiterhin muss bei der Durchführung einer Phototherapie beachtet werden, dass die Einnahme von

Medikamenten mit phototoxischer bzw. photoallergischer Wirkung, zu unerwünschten Wirkungen führen kann.

Die systemische Therapie umfasst:

- Ciclosporin
- Acitretin
- Fumarsäureester
- Methotrexat
- Retinoide
- Phosphodiesterase-Hemmer
- Biologicals
- Januskinase Inhibitoren

Die Einleitung einer Systemtherapie ist bei dem Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Psoriasis indiziert [1]. Das Vorliegen einer mittelschweren oder schweren Psoriasis kann durch die 10er Regel definiert werden (Rules of ten). Hiernach besteht ab einem PASI>10 oder DLQI>10 eine mittelschwere oder schwere Psoriasis [35].

Zusätzlich kann die jeweilige Therapieform noch mittels topischer Therapie unterstützt werden.

Ciclosporin

Ciclosporin wurde in Deutschland erstmals 1983 im Rahmen der Transplantationsmedizin zugelassen. Die Zulassung zur Behandlung der Psoriasis erfolgte 1993. Ursprünglich wurde Ciclosporin Anfang der 1970er Jahre in den Sporen des Bodenschimmels *Tolypocladium inflatum* Gams entdeckt [1]. Es handelt sich bei dem Wirkstoff um ein zyklisches Peptid aus elf Aminosäuren mit selektiver immunsuppressiver Wirkung. Ciclosporin wird im Rahmen einer Psoriasis Behandlung bei Patienten mit schweren therapieresistenten Formen angewendet. Hierbei wird laut Leitlinie eine Kurzzeittherapie über einige Monate oder seltener eine kontinuierliche Langzeittherapie über maximal 2 Jahre empfohlen [1].

Aufgrund des breiten Wirkansatzes kann es bei einer Reihe anderer Krankheiten eingesetzt werden. Hierzu zählen z.B. chronisch entzündliche Erkrankungen, wie z.B. Pyoderma gangraenosum, Morbus Behcet und blasenbildende Autoimmundermatosen. Zudem besteht

in Deutschland eine weitere Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Form atopischer Dermatitis [36].

Ciclosporin wirkt über eine indirekte Calcineurin Hemmung. Über die Bindung an das Immunophilin Cyclophilin A wird im Zellplasma die Bindung an NFAT und somit die nachgeschalteten NFAT abhängigen Zytokin Produktionen blockiert. Unter NFAT werden normalerweise diverse pro-inflammatorische Zytokine, wie z.B. IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, der TNF- α und IFN- γ gebildet. Dies geschieht durch eine Freisetzung von u.a. Inositol-Triphosphat (IP3) durch das Enzym Phospholipase C, nach Stimulation über den T-Zell Rezeptor. Hieraus resultiert eine erhöhte intrazelluläre Calcium Konzentration, wobei das Calcium über eine Calmodulin Bindung die Dephosphorylierung von NFAT katalysiert [21]. Insbesondere IL-8, TNF- α und IFN- γ werden für eine Vielzahl psoriatischer Eigenschaften verantwortlich gemacht, wie z.B. die vermehrte Aktivierung und Einwanderung von T-Zellen und neutrophilen Granulozyten, sowie die Induktion von epidermalen Veränderungen [21, 37]. Zudem wird auch eine vermehrte Produktion dieser Botenstoffe in der psoriatischen Haut, als auch in Gelenkveränderungen nachgewiesen.

Da Ciclosporin insbesondere eine T-Zell Hemmung aufweist, wird es zur Gruppe der selektiven Immunsuppressiva gezählt. Der Effekt von Ciclosporin ist allerdings reversibel und es hat keine myelotxischen oder mutagenen Eigenschaften [37].

Die Verfügbarkeit von Ciclosporin hängt von der Aktivität des P-Glykoproteins (P-GP) und des Cytochrom P-450 Systems (Cyp 3A-Familie) ab. Normalerweise ist 2 Stunden nach der Einnahme das Konzentrationsmaximum erreicht. Aufgrund hoher genetischer Variabilität sowohl in der Expression des P-GP, als auch in der Aktivität des CYP Systems, kann es bei den Patienten zu starken Unterschieden in der Clearance kommen [21].

Leitliniengerecht wird eine Ciclosporin Therapie bei der Behandlung von Psoriasis mit einer Dosis von 2,5-3mg/kg KG/d [1] eingeleitet. Hierbei kann die Initialdosis bei Nichtansprechen nach 4-6 Wochen auf bis zu 5mg/kg KG/d erhöht werden. D.h. nach erneutem Ausbleiben einer positiven Veränderung des Hautbefundes wird die Therapie mit Ciclosporin beendet.

Eine Kurzzeit Ciclosporin-Therapie dauert i.d.R. ca. 10-16 Wochen. Nach dem Erreichen eines befriedigenden Hautbefundes sollte die Therapie daraufhin ausschleichend beendet werden. Ein abruptes Absetzen erhöht gravierend die Relapse-Rate [38].

Die Langzeittherapie mit Ciclosporin ist allerdings aufgrund der möglichen UAW's nur in Ausnahmefällen durchzuführen. Hierbei existieren Fallberichte, welche das Risiko erhöhter

kutaner Malignome und ein erhöhtes Lymphomrisiko bei Ciclosporin Langzeittherapie beschreiben [1].

Zu den in der S3 Leitlinie genannten UAW's zählen folgende [1]:

Niere / Blutdruck

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

Leber / Gastrointestinaltrakt

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

Andere

- Parästhesien (bei bis zu 40 % der Patienten)
- Muskelschmerzen (bei ca. 10 - 40 % der Patienten)
- Kopfschmerzen (bei 10 - 30 % der Patienten)
- Tremor (bei ca. 2 - 20 % der Patienten)
- Hypertrichose (bei <5 % der Patienten)
- Gingivahyperplasie (bei bis zu ca. 15 % der Patienten)

Des Weiteren muss bei der Behandlung mit Ciclosporin das Risiko lymphoproliferativer Störungen u./o. die Entwicklung anderer maligner Tumore (insb. d. Haut) in Betracht gezogen werden. Insbesondere das Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms steigt um ein Vielfaches bei vorausgegangener PUVA Therapie an [39]. Allerdings erhöhen auch andere vorausgegangene immunsuppressive Therapien, wie z.B. MTX dieses Risiko.

Auch die Entstehung von benignen lymphoproliferativen Veränderungen sowie B- und T-Zell-Lymphome aufgrund einer Ciclosporin Therapie ist in der Literatur zu finden, wobei sich diese nach Absetzen der Therapie teilweise wieder zurückbildeten.

4. Material und Methoden

4.1 Untersuchungsdesign

Die Befragung und Erhebung der untersuchungsrelevanten Daten erfolgte monozentrisch durch Mitarbeiter des Clinical Research Center an der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz.

Begleitet wurde dieses Projekt von der dermatologischen Oberärztin (Name aus datenschutzrechtlichen Gründen gelöscht) und der Dermatologin (Name aus datenschutzrechtlichen Gründen gelöscht). Die Durchführung der Arbeit erfolgte durch den Doktoranden. Insgesamt wurden die Daten von 160 Patienten mit Psoriasis erhoben.

Die Patienten wurden bei Vorstellung in der Sprechstunde „Entzündliche Dermatosen“ oder aus der Patientendatenbank der Hautklinik Universitätsmedizin Mainz ermittelt. Die Untersuchung der Patienten beinhaltete die Erhebung demografischer und klinischer Daten, die Erfassung des PASI-Scores und des DLQI's, als auch die Erhebung von Laborparametern mittels Blutentnahme und Urinprobe.

Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung unter CsA Therapie standen, wurde im Rahmen der Patientenversorgung in einem Follow-up nochmals einbestellt, um eine weitere Labordiagnostik durchzuführen.

4.2 Auswahl der Patienten

Die Patienten mit Psoriasis und CsA Therapie, bzw. Z.n. CsA Therapie, wurden bei aktueller Vorstellung und/oder durch Recherche in der Patientendatenbank der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Die Gruppe der naiven Patienten als Kontrollgruppe und die Vergleichsgruppe der Patienten unter Infliximab Therapie konnte über die Spezial-Sprechstunde „Entzündliche Dermatosen“ rekrutiert werden, wo die Patientenversorgung durch dort tätige Dermatologen/Assistenzärzte stattfand. Bei bestätigter Diagnose „Psoriasis“ und Erhebung, dass die Patienten eine CsA Therapie in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt der Vorstellung hatten fand die Befragung und Laborabnahme statt. Als Kontrollgruppe wurden Psoriasis Patienten unter Infliximab Therapie oder die systemtherapienaiv waren, untersucht. Ausschlusskriterien waren

Patienten mit psoriasiformen Hauterscheinungen unklarer Ätiologie und Patienten, welche Nebendiagnosen oder Therapien hatten, die immunsuppressive Veränderungen mit sich bringen.

4.3.1 Fragebogen Anamnese und Krankheitslast

Die Erfassung der Krankheitslast durch PASI und DLQI war bei den Besuchen obligat. Weiterhin wurden noch weitere Fakten erhoben, die für diese Arbeit wichtig waren. Siehe Anlage 1 (Fragebogen zur Ermittlung der Anamnese und Krankheitslast).

4.3.2 DLQI

Die Lebensqualität (LQ) der Patienten wurde mithilfe des Dermatologische Lebensqualitäts-Index (DLQI)-Fragebogens bestimmt. Der DLQI erfasst die psychosozialen Auswirkungen chronischer Hauterkrankungen auf verschiedene Lebensbereiche innerhalb der vorangegangenen sieben Tage. Zur besseren Verständlichkeit der Fragen haben wir den Patienten einen DLQI Fragebogen mit zusätzlichen Bildern zur Erläuterung der Fragen (Fa. Abbott) ausgehändigt. Hierbei hat sich zuvor bereits gezeigt, dass die Nutzung einer illustrierten DLQI Erhebung im Vergleich zu einer Text-only Version, von Patienten sowohl an sich bevorzugt wird, als auch hier eine einfachere Handhabung besteht [40].

Siehe Anlage 2 (DLQI Fragebogen).

4.4 Psoriasis Activity Severity Index (PASI)

Der PASI beschreibt eine Indexskala, welche zur Erhebung des klinischen Schweregrades der Psoriasis vulgaris verwendet wird. Der ermittelte Wert dient sowohl zur Festlegung des Schweregrades zum Zeitpunkt der Vorstellung, als auch als Instrument zur Dokumentation der Therapieeffektivität im Verlauf. Die Erhebung des PASI ist Goldstandard in der täglichen Praxis und in klinischen Studien zur Psoriasis. Der PASI setzt sich aus einem Flächenbestandteil und einer dermatologischen Komponente zusammen. Im Flächenbestandteil wird die betroffene Fläche gesondert für:

- Kopf (K)
- Stamm (S)
- Arme (A)
- Beine (B)

erfasst.

Der Kopf wird mit 0,1, die Arme mit 0,2, der Rumpf mit 0,3 und die Beine mit 0,4 gewichtet.
Die befallene Körperoberfläche wird mit einer numerischen Skala von 0-6 erfasst, sie geht in der PASI Berechnung als Flächenwert A ein.

Punkteverteilung PASI anhand Körperfläche

Punkte	Befallene Körperfläche
0	0%
1	1-9%
2	10-29%
3	30-49%
4	50-69%
5	70-89%
6	90-100%

Abbildung 5: PASI Körperfläche

Die dermatologische Komponente beinhaltet die Ausprägung der Symptome der jeweiligen Körperregion (Kopf, Stamm, Arme, Beine)

- Erythem (E)
- Desquamation (D)
- Induration (I)

mit einer Skala von 0-4.

1= leichte Ausprägung

2= mäßige Ausprägung

3= schwere Ausprägung

4= sehr schwere Ausprägung

Schema zur PASI Berechnung:

Kopf	$K = 0,1 \times (EK + IK + DK) \times AK$
Arme	$A = 0,2 \times (EA + IA + DA) \times AA$
Stamm	$S = 0,3 \times (ES + IS + DS) \times AR$
Beine	$B = 0,4 \times (EB + IB + DB) \times AB$
PASI = K + A + S + B	$0,1 \times (EK + IK + DK) \times AK$
	$+ 0,2 \times (EA + IA + DA) \times AA$
	$+ 0,3 \times (ES + IS + DS) \times AR$
	$+ 0,4 \times (EB + IB + DB) \times AB$

Abbildung 6: PASI Berechnung

Der PASI Wert=K+A+S+B

Der PASI kann Werte von 0-72 annehmen. Ein höherer Wert entspricht hierbei einem stärkeren Befall der Körperoberfläche. Zur klinischen Interpretation wird ein Bandensystem verwendet.

PASI Score	Schweregrad
0-≤10	Mild
>10	mittelschwer bis schwer

Abbildung 7: PASI Bandensystem zur klinischen Interpretation

4.5 Cystatin C und Kreatinin

In unserer Untersuchung erfolgte im Rahmen der Patientenversorgung bei allen Patienten mindestens einmalig die Bestimmung des Serumkreatinins, sowie die Bestimmung von Cystatin C im Serum.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatin. Die Ausscheidung erfolgt über den Urin. Der Wert des Serumkreatinins ist sowohl abhängig von der Nierenfunktion, als auch von extrarenalen Einflussgrößen wie z.B. Muskelmasse, Leberfunktion, Ernährung, Alter und Geschlecht. Eine Erhöhung des Serumkreatinins erfolgt ab einer Nierenfunktionseinschränkung von 50%. Eine Nierenfunktionseinschränkung <50% kann aufgrund des sogenannten „kreatininblinden“ Bereichs nicht nachgewiesen werden.

Cystatin C ist ein Protein welches der Cystatin-Familie zugehörig ist. Es handelt sich bei dem Protein um ein Cysteinprotease Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 13kDa. Die

Elimination dieses Proteins geschieht fast ausschließlich über die Niere und ist hauptsächlich von der glomerulären Filtrationsrate abhängig. Die diagnostische Sensitivität einer Nierenfunktionsstörung ist somit mittels Cystatin C Bestimmung größer als durch Serumkreatinin. Eine Einschränkung der GFR kann hier bereits im „kreatininblinden“ Bereich nachgewiesen werden.

4.6 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die GFR gibt das von der Niere filtrierte Volumen in ml pro Minute an (ml/min). Die Nierenfunktion bei einer akuten Nierenschädigung, sowie eine chronische Nierenerkrankung wird nach den KDIGO („Kidney Disease Improving Global Outcomes“) Leitlinien anhand der GFR bestimmt [41].

In unserer Untersuchung erfolgte die Bestimmung der GFR aufgrund der von uns erhobenen Kreatinin und Cystatin C Werte. Die Bestimmung der GFR anhand des Kreatinin Werts wurde mittels der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel (CKD-EPI) berechnet. Hierbei werden Hautfarbe, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht berücksichtigt. Die CKD-EPI Formel wurde 2009 entwickelt und 2012 weiterentwickelt. Die Formel zeigt eine exaktere Berechnung der GFR im Gegensatz zu anderen Formeln, welche die GFR mittels Kreatinin bestimmen [42]. Die Bestimmung der GFR anhand Cystatin C wurde mittels der Formel basierend auf dem aktuellen Standard von 2012 der Erwachsenen GFR-Bestimmungen nach der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease berechnet [43].

Die Berechnung der GFR mittels Kreatinin erfolgt anhand folgender Formel:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{SKr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SKr}/\kappa, 1) \cdot 1.209 \times 0.993^{\text{Alter}}$$

Legende:

SKr = Serumkreatinin (mg/dL)

Geschlechtsabhängiger Faktor $\kappa = 0,7$ (Frau) bzw. 0.9 (Mann)

Geschlechtsabhängiger Faktor $\alpha = -0,329$ (Frau) bzw. $-0,411$ (Mann)

min = Minimum von SKr/κ und 1

max = Maximum von SKr/κ und 1

Alter = Lebensalter (Jahre)

Bei Frauen wird der Wert zusätzlich mit 1,018 multipliziert, bei schwarzer Hautfarbe mit 1,159.

Die Berechnung der GFR mittels Cystatin C erfolgt anhand folgender Formel:

$GFR = 133 \times \min(\text{Scys}/0.8, 1) - 0.499 \times \max(\text{Scys}/0.8, 1) - 1.328 \times 0.996^{\text{Alter}} \times 0.932$ (wenn weiblich)

Legende:

Scys = Serum Cystatin C (mg/l)

min = Minimum von Scys/0.8 or 1

max = Maximum von Scys/0.8 or 1

4.7 Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI)

Entsprechend der ermittelten glomerulären Filtrationsrate erfolgte die Stadieneinteilung der Nierenerkrankung nach der Kidney Disease Outcome Quality Initiative der amerikanischen Nierenstiftung (National Kidney Foundation). Die Einteilung erfolgt in 6 Stadien:

- Stadium 1:
Die Niere befindet sich in einem guten Zustand.
- Stadium 2:
Die Niere hat eine milde Funktionseinschränkung.
- Stadium 3a:
Es handelt sich bereits um eine mittelgradige Niereninsuffizienz, mild bis moderat eingeschränkt.
- Stadium 3b:
Es handelt sich bereits um eine mittelgradige Niereninsuffizienz, moderat bis hochgradig eingeschränkt.
- Stadium 4:
Es handelt um eine hochgradige Niereninsuffizienz.
- Stadium 5:
Es handelt sich um ein terminales Nierenversagen.

4.8 Datenauswertung

Die Datenerhebung bezüglich Nebenwirkungen und Therapie-Abbrüchen einer CsA Therapie, erfolgte sowohl retrospektiv auf Grundlage anamnestischer Datenerhebung, als auch unter Zuhilfenahme der Patientenakten. Klinische Daten sowie diverse Laborparameter wurden im CRC der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz von dem Doktoranden, bzw. den Mitarbeitern des CRC's im Rahmen der Patientenversorgung erhoben. Hierbei wurden vorwiegend Blutbild, Entzündungsparameter, Nierenwerte (Cystatin C, Kreatinin), Urinstatus und Körpergewicht, PASI und DLQI Werte bestimmt.

4.9 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten wurde durch den Doktoranden mit Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte sowohl über MS Excel (2016), als über IBM SPSS (Release 23.0). Die Beschreibung der Daten erfolgte unter Bestimmung der Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), und der Standardabweichung (SD). Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA mit post Hoc Tests (Turkey post Hoc; Games Howell post Hoc) geprüft.

5. Ergebnis

5.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 160 Psoriasis Patienten in unsere Untersuchung. Bei 142 von 160 (88,75%) Patienten lautete die Diagnose Psoriasis vulgaris. Bei 14 von 160 (8,75%) Patienten lautete die Diagnose Psoriasis vulgaris mit palmoplantarer Beteiligung. Bei 2 von 160 (1,25%) Patienten lautete die Diagnose Psoriasis guttata. Ebenfalls bei 2 von 160 (1,25%) Patienten lautete die Diagnose Psoriasis inversa. Bei 24 von 160 (15%) der Patienten ist eine Psoriasis-Arthritis dokumentiert. 105 von 160 (65,6%) Patienten waren entweder aktuell unter CsA Therapie oder die Therapie mit CsA war in der Vergangenheit. 61 von 160 (38,1%) Patienten waren bei Vorstellung aktuell unter CsA Therapie, 49 dieser 61 (80,3%) Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens 24 Monate. 45 der 160 (28,1%) Patienten waren in der Vergangenheit unter CsA Therapie. 25 der 160 (15,6%) untersuchten Patienten waren bei Vorstellung aktuell unter Infliximab Therapie, 29 von 160 (18,1%) Psoriasis Patienten

waren Systemtherapie-naiv. Bei 155 von 160 (96,9%) Psoriasis Patienten konnte der PASI Wert erhoben werden. Der DLQI wurde bei 159 von 160 (99,4%) Patienten erhoben. Von 160 Patienten (100%) wurden einmalig Laborwerte erhoben, in einem Follow-up wurden nochmals Laborkontrollen von den 49 der 61 (80,3%) Psoriasis Patienten erhoben, welche zum Zeitpunkt der ersten Laborkontrolle aktuell mit CsA therapiert wurden.

5.1.1 Allgemeine klinische Daten

Das Patientenkollektiv der 160 Psoriasis Patienten lässt sich wie folgt charakterisieren: Die Patienten weisen einen Altersdurchschnitt von 46,3 Jahren auf (SD 13,73; Min-Max 12-76). 64,4% der Patienten waren männlich (n=103) und 35,6% weiblich (n=57). Von den 160 Patienten konnten 125 (78,1%) zum Typ 1 Psoriasis vulgaris zugeordnet werden. 35 (21,9%) Patienten konnten zum Typ 2 Psoriasis vulgaris zugeordnet werden. Das Gewicht beträgt im Durchschnitt 83,67 Kg (SD 18,19; Min-Max 43-142). Der BMI der Patienten beträgt durchschnittlich 27,25 (SD 4,83; Min-Max 17,70-42,40). Eine atopische Diathese wurde bei 36% (57) der Psoriasis Patienten ermittelt. Der Großteil der Patienten gibt an, nicht bzw. nicht mehr zu Rauchen (60,4%). Bei dem Konsum von Alkohol gaben 49 von 160 (30,6%) der Patienten an, keinen Alkohol zu konsumieren. Die Anzahl der regelmäßigen Alkohol Konsumenten im Gesamtkollektiv beträgt mit 111 von 160 (69,4%) Patienten. 17 von 160 (10,6%) Patienten geben an, täglich Alkohol zu konsumieren. In der Gruppe CsA aktuell geben 2 von 61 (3,3%) Patienten an täglich Alkohol zu konsumieren. In der Gruppe CsA Beendet geben 7 von 45 (15,6%) Patienten an täglich Alkohol zu konsumieren. In der Gruppe der Infliximab Patienten gibt 1 von 25 (4%) Patienten an täglich Alkohol zu konsumieren. In der Gruppe der naiven Patienten geben 7 von 29 (24,1%) Patienten an täglich Alkohol zu konsumieren. 65 von 160 (40,6%) gibt an, sich regelmäßig sportlich zu betätigen. 70,6% der 160 Psoriasis Patienten gaben eine zusätzliche Komorbidität an. Die häufigste Begleiterkrankung sind Gelenkbeschwerden (41,9%, N=67). Hypertonie (20,6%, n=33), und Erkrankungen der Schilddrüse (13,8%, n=22). Von den Patienten mit Begleiterkrankungen, hatten diese zwischen 1 und 5 verschiedene zusätzliche Erkrankungen. 20 (12,5%) Patienten geben an, an psychischen Begleiterkrankungen zu leiden: Depressionen (14), Burnout (4), Angststörungen (2).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung geben 114 (71,3%) der Patienten an, neben ihrer Psoriasis spezifischen Therapie, regelmäßig weitere Medikamente einzunehmen.

Allgemeine klinische Patientendaten Psoriasis-Gesamtkollektiv

	Gesamtkollektiv		CsA aktiv		CsA Beendet		Infliximab		Naive	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anzahl Patienten	160	100	61	100	45	100	25	100	29	100
Männlich	103	64,4	34	55,7	27	60	23	92	19	65,5
Weiblich	57	35,6	27	44,3	18	40	2	8	10	34,5
Alter 0-39/>40 (Jahre)	49/111	30,6/69,4	20/41	32,8/67,2	12/33	26,7/73,3	4/21	16/84	13/16	44,8/55,2
Typ 1 Psoriasis	125	78,1	48	78,7	37	82,2	23	92	17	58,6
Typ 2 Psoriasis	35	21,9	13	21,3	8	17,8	2	8	12	41,4
Komorbidität	113	70,6	41	67,2	27	60	21	84	24	82,8
Allergien	57	35,6	26	42,6	18	40	6	24	7	24,1
Alkohol										
Ja	111	69,4	43	70,5	29	64,4	17	68	21	75
Nein	49	30,6	18	29,5	16	35,6	8	32	7	25
Rauchen										
Ja	63	39,6	28	45,9	15	33,3	9	36	11	39,3
Nein	96	60,4	33	44,1	30	66,7	16	64	17	60,7
Sport										
Ja	65	40,9	28	45,9	13	28,9	11	44	13	46,4
Nein	94	59,1	33	54,1	32	71,1	14	56	15	53,6
Begleitmedikation										
Ja	114	71,3	50	82	27	60	15	60	22	75,9
Nein	46	28,8	11	18	18	40	10	40	7	24,1

Tabelle 1: Allgemeine klinische Daten Gesamtkollektiv

Legende:

CsA aktiv: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Komorbidität im Gesamtkollektiv:

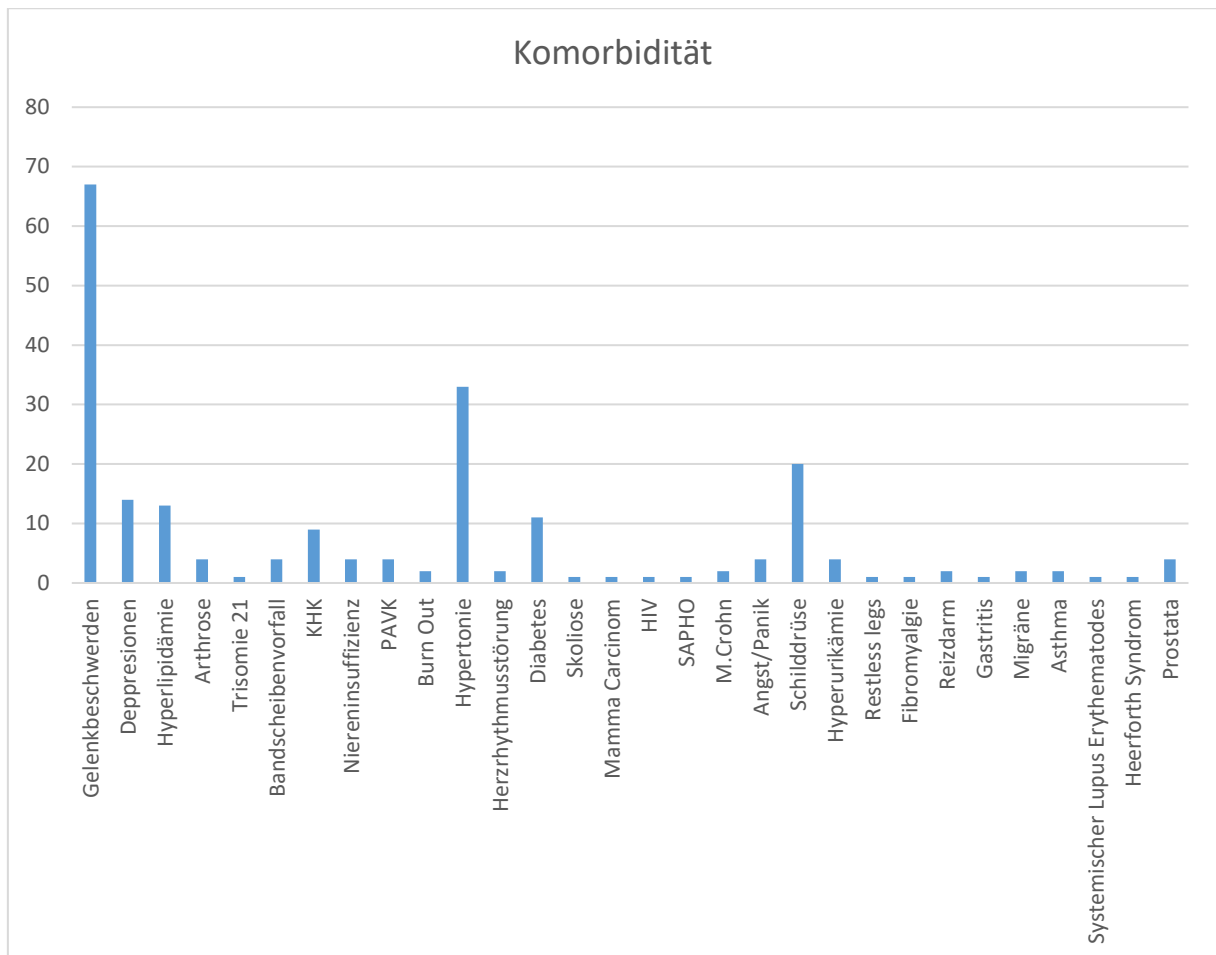


Abbildung 8: Komorbidität Gesamtkollektiv

Legende:

- KHK: Koronare Herzkrankheit
- PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- HIV: Humanes Immundefizienz Virus
- Prostata: benigne Prostatahyperplasie

5.1.2 Psoriasis spezifische Daten Gesamtkollektiv

78 von 160 (48,8%) Patienten in unserem Kollektiv geben an mindestens einen Angehörigen zu haben der ebenfalls mit Psoriasis diagnostiziert wurde. Die ersten Symptome der Haut traten im Durchschnitt im Alter von 26,5 Jahren auf (SD 15,7; Min-Max 1-70). Die Diagnosestellung erfolgte bei den Patienten durchschnittlich im Alter von 27,4 (SD 15,8; Min-Max 1-70).

Die Latenzzeit zwischen den ersten Hauterscheinungen und der Diagnosefindung beträgt 0,89 Jahre (SD 2,12; Min-Max 0-13). Bei den männlichen Patienten beträgt die durchschnittliche Latenzzeit 0,78 Jahre, bei den weiblichen Patienten 1,11 Jahre. 67 von 160

(41,9%) Patienten geben an, zusätzlich zu Ihrer Hauterkrankung an Gelenkbeschwerden zu leiden. Bei 24 von 160 (15%) Patienten ist eine Psoriasis-Arthritis bekannt. Hierbei ist bei 4 von 61 (6,6%) Patienten der Gruppe CsA aktuell eine Psoriasis-Arthritis anzunehmen. Bei 11 von 45 (24,4%) Patienten der Gruppe CsA Beendet liegt eine Psoriasis-Arthritis vor. Bei 9 von 25 (36%) Patienten der Infliximab Gruppe ist eine Psoriasis-Arthritis gesichert.

In den einzelnen Gruppen ergeben sich bezüglich der Latenzzeiten zwischen Erstsymptomatik und Erstdiagnose folgende Werte: Bei der CsA aktuell Gruppe vergehen durchschnittlich 1,49 Jahre bis zur Diagnosestellung (SD 2,95; Min-Max, 0-13). Bei der Gruppe CsA Beendet stellen wir eine Latenzzeit von 0,76 Jahre fest (SD 1,57; Min-Max 0-6). Die Infliximab Gruppe weist eine Latenzzeit von 0,40 Jahren auf (SD 1,04; Min-Max 0-4). Die Gruppe der naiven Patienten weist mit 0,28 Jahren die kürzeste Latenzzeit auf (SD 0,75, Min-Max, 0-3).

Die Dauer der Psoriasis Erkrankung beträgt bei Datenerhebung im Durchschnitt 20,5 Jahre (SD 13,34; Min-Max 1-58). Der Großteil des Kollektivs hat mit 90% (n=144) bereits eine oder mehrere Therapien (topische- und oder Systemtherapie) vor der jetzigen Therapie durchlaufen. Im Durchschnitt beträgt die Anzahl der Vortherapien 2,77 (SD 1,7; Min-Max 0-9).

Psoriasispezifische Daten im Gesamtkollektiv:

	Gesamtkollektiv		CsA aktuell		CsA Beendet		Infliximab		Naive	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Familienanamnese										
Positiv	78	48,8	31	50,8	18	40	14	56	15	51,7
Negativ	82	51,3	30	49,2	27	60	11	44	14	48,3
Gelenkbeschwerden										
Ja	67	41,9	24	39,3	18	40	14	56	11	37,9
Nein	93	58,1	37	60,7	27	60	11	44	18	62,1
Alter Erste Symptome										
0-19	68	42,5	22	36,1	15	33,3	16	64	15	51,7
20-39	57	35,6	26	42,6	22	48,9	7	28	2	6,9
>39 Jahre	35	21,9	13	21,3	8	17,8	2	8	12	41,4
Alter Erstdiagnose										
0-19	62	38,8	18	29,5	13	28,9	16	64	15	51,7
20-39	61	38,1	29	47,5	23	51,1	7	28	2	6,9
>39 Jahre	37	23,1	14	23	9	20	2	8	12	41,4
Krankheitsdauer (Jahre)										
0-9	39	24,4	20	32,8	8	17,8	0	0	10	34,5
10-19	47	29,4	20	32,8	15	33,3	3	12	11	37,9
>19 Jahre	74	46,2	21	34,4	22	48,9	22	88	8	27,6
Vortherapie syst./top.										
Ja	144	90	58	95,1	45	100	25	100	16	55,2
Nein	16	10	3	4,9	0	0	0	0	13	44,8
Systemvortherapie										
Ja	101	63,1	31	50,8	45	100	25	100	0	0
Nein	59	36,9	30	49,2	0	0	0	0	29	100
Psoriasis-Arthritis										
Ja	24	15	5	8,2	11	24,4	9	36	0	0
Nein	136	85	56	91,8	34	75,6	16	64	29	100

Tabelle 2: Psoriasispezifische Daten Gesamtkollektiv

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Vortherapie: Anzahl (N) der Patienten mit Vortherapien (topisch u.o. systemisch)

5.1.3 Vortherapie

144 von 160 (90%) Patienten der von uns untersuchten Patienten haben vor ihrer aktuellen Therapie bereits eine oder mehrere verschiedene Therapieoptionen (topisch und oder systemisch) durchlaufen.

58 von 61 (95,1%) Patienten der Gruppe CsA aktuell gaben an, vor der jetzigen Therapie durch diverse andere Therapien behandelt worden zu sein. Hier errechnet sich ein Mittelwert der Vortherapien von 2,4 mit einer Standardabweichung von 1,4. 31 von 61 (50,8%) Patienten der Gruppe CsA aktuell wurden vor Beginn Ihrer CsA Therapie mittels anderer Systemtherapie behandelt.

Sowohl in der Gruppe CsA Beendet, als auch in der Infliximab Gruppe, sind 100% der Patienten zuvor durch andere Therapieoptionen behandelt worden. Der Mittelwert der Vortherapien der CsA Beendet Gruppe beträgt 3,6 bei einer Standardabweichung von 1,3. Der höchste Mittelwert zeigte sich in der Infliximab Gruppe mit 4,4 bei einer Standardabweichung von 1,2. 20 von 45 (44,4%) Patienten der Gruppe CsA Beendet, geben an vor Beginn der CsA Therapie mittels anderer Systemtherapie behandelt worden zu sein.

In der Infliximab Gruppe sind 25 von 25 (100%) der Patienten mit Zustand nach vorheriger Systemtherapie. 15 von 25 (60%) Patienten geben CsA mitunter als Vortherapie an.

16 von 29 (55,2%) der Systemtherapie-naiven Patienten gaben an, zuvor durch eine oder mehrere verschiedene topische Therapien behandelt worden zu sein. In dieser Gruppe beträgt der Mittelwert an Vortherapien 0,9 bei einer Standardabweichung von 1,1.

Durchschnittlich weisen 131 von 131 Patienten (100%) der Gruppen CsA aktuell, CsA Beendet und Infliximab, 1,31 systemische Vortherapien pro Patient auf (SD 1,2; Min-Max 0-5).

In der Gruppe CsA aktuell (N=61) zeigt sich bei den Patienten eine durchschnittliche Anzahl von 0,9 systemischen Vortherapien (SD 1,1; Min-Max 0-5).

In der Gruppe CsA Beendet (N=45) beträgt die durchschnittliche Anzahl an systemischen Vortherapien 1,6 (SD 0,7; Min-Max 1-3).

In der Gruppe Infliximab (N=25) zeigt sich bei den Patienten eine durchschnittliche Anzahl an systemischen Vortherapien von 2,4 (SD 1,1; Min-Max 1-5).

8 von 160 (5%) Patienten gaben an, aufgrund anderer Diagnosestellung zeitweise additiv eine topische antimykotische-bzw. Ekzemtherapie erhalten zu haben. 6 von 160 (3,8%) gaben an zuvor mittels Homöopathie behandelt worden zu sein.

Systemvortherapie

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
CsA aktuell	Gültig	Nein	30	49,2	49,2	49,2
		Ja	31	50,8	50,8	100,0
		Gesamt	61	100,0	100,0	
CsA Beendet	Gültig	Nein	0	0	0	0
		Ja	45	100	100	100,0
		Gesamt	45	100,0	100,0	
Infliximab	Gültig	Ja	25	100,0	100,0	100,0
Naiv	Gültig	Nein	29	100,0	100,0	100,0

Tabelle 3: Anzahl Systemvortherapie

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Anzahl der Systemvortherapien pro Patient (Mittelwert)

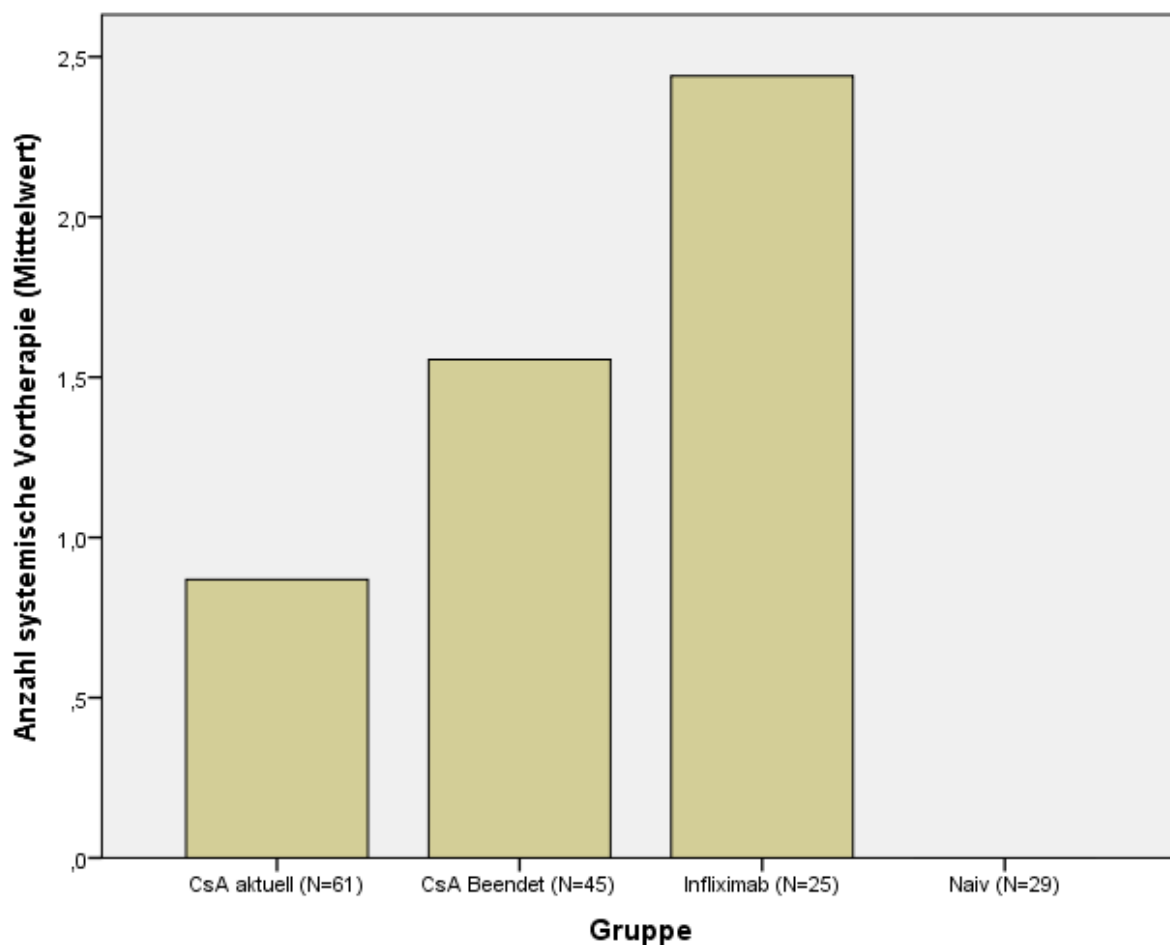


Abbildung 9: Anzahl der Systemvortherapien pro Patient

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

5.1.4 Aktuelle Therapie und Begleitmedikation

Die Therapie der einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt der Datenerhebung stellt sich wie folgt dar:

Alle Patienten der Gruppe CsA aktuell (61 Patienten) wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung systemisch mit Ciclosporin therapiert. 3 von 61 (4,9%) Patienten wurden zeitgleich zur CsA Therapie mit Adalimumab behandelt. Die durchschnittliche Ciclosporin Dosis beträgt in der Gruppe CsA aktuell bei Therapieeinleitung 250mg/Tag. Durchschnittlich beträgt die CsA Dosis bei Therapieeinleitung 3,2mg/kgKG (SD 0,9; Min-Max 0,6-4,7). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung beträgt die durchschnittliche Dosis 190mg/Tag. Gewichtsadaptiert beträgt die Dosis 2,4mg/kgKG (SD 1; Min-Max 0,5-4,5).

Weibliche Patientinnen hatten zu Beginn der Therapie eine durchschnittliche Tagesdosis von 220 mg/Tag. Durchschnittlich ergibt sich eine CsA Einnahmedosis von 3,1mg/kgKG. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung ergibt sich eine durchschnittliche Einnahme von 170mg/Tag. Dies entspricht 2,3mg/kgKG (SD 1; Min-Max 0,7-4,5).

Männliche Patienten hatten zu Beginn der Therapie eine Tagesdosis von 270mg/Tag mit einer durchschnittlichen CsA Einnahmedosis von 3,2mg/kgKG (SD 0,9; Min-Max 0,8-4,5). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zeigt sich eine durchschnittliche CsA Einnahme von 205mg/Tag. Es ergibt sich bei den männlichen Patienten eine durchschnittliche CsA Dosis von 2,5mg/kgKG (SD 1; Min-Max 0,5-4,3).

43 von 61 (70,5%) Patienten dieser Gruppe gaben an, zusätzlich zu ihrer systemischen Therapie, regelmäßig ein Lokaltherapeutikum zu verwenden (Min-Max, 1-2). Die durchschnittliche Dauer der aktuellen CsA Therapie dieser Gruppe betrug 51,7 Monate (SD 43,7; Min-Max 4-229). Weibliche Patienten (27 Patientinnen) hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine durchschnittliche Therapiedauer von 55,2 Monaten (SD 40,0; Min-Max 4-185). Bei den männlichen Patienten (34 Patienten) dieser Gruppe betrug die durchschnittliche Therapiedauer 44,9 Monate (SD 40,8; Min-Max 9-228).

In der Gruppe CsA Beendet bekamen 39 von 45 (86,7%) Patienten eine Systemtherapie. 2 von 45 (4,4%) Patienten gaben an, ausschließlich mittels Lokaltherapeutikum behandelt zu werden. 4 von 45 (8,9%) Patienten erhielten keinerlei Therapie.

18 von 45 (40%) der CSA Beendet Patienten gaben an, zusätzlich zu ihrer systemischen Therapie, regelmäßig Lokaltherapeutika zu verwenden (Min-Max, 1-5). Die durchschnittliche Dauer der CsA Therapie in der Vergangenheit betrug in dieser Gruppe 21,07 Monate (SD

21,2; Min-Max 1-109). Bei weiblichen Patienten dieser Gruppe (18 Patientinnen) betrug die durchschnittliche Therapiedauer 10,7 Monate (SD 7,6; Min-Max 1-28). Bei den männlichen Patienten (27 Patienten) zeigte sich eine durchschnittliche Therapiedauer von 28,2 Monaten (SD 24,6; Min-Max 4-109).

In der Infliximab Gruppe, wurden 21 von 25 (84%) Patienten ausschließlich mit Infliximab therapiert. 4 von 25 (16%) Patienten bekamen eine Kombination aus Infliximab und MTX. 1 (4%) Patient dieser Gruppe gab an, zusätzlich zu der systemischen Therapie, Lokaltherapeutika zu nutzen.

In der Gruppe der naiven Patienten erhielten 7 von 29 (24,1%) Patienten keine Therapie. 22 von 29 (75,9%) Patienten wurden ausschließlich lokaltherapeutisch versorgt. 16 von 22 (72,7%) der mittels Lokaltherapie behandelten Patienten der naiven Gruppe ist männlich. 6 von 22 (27,3%) der mittels Lokaltherapie behandelten Patienten ist weiblich.

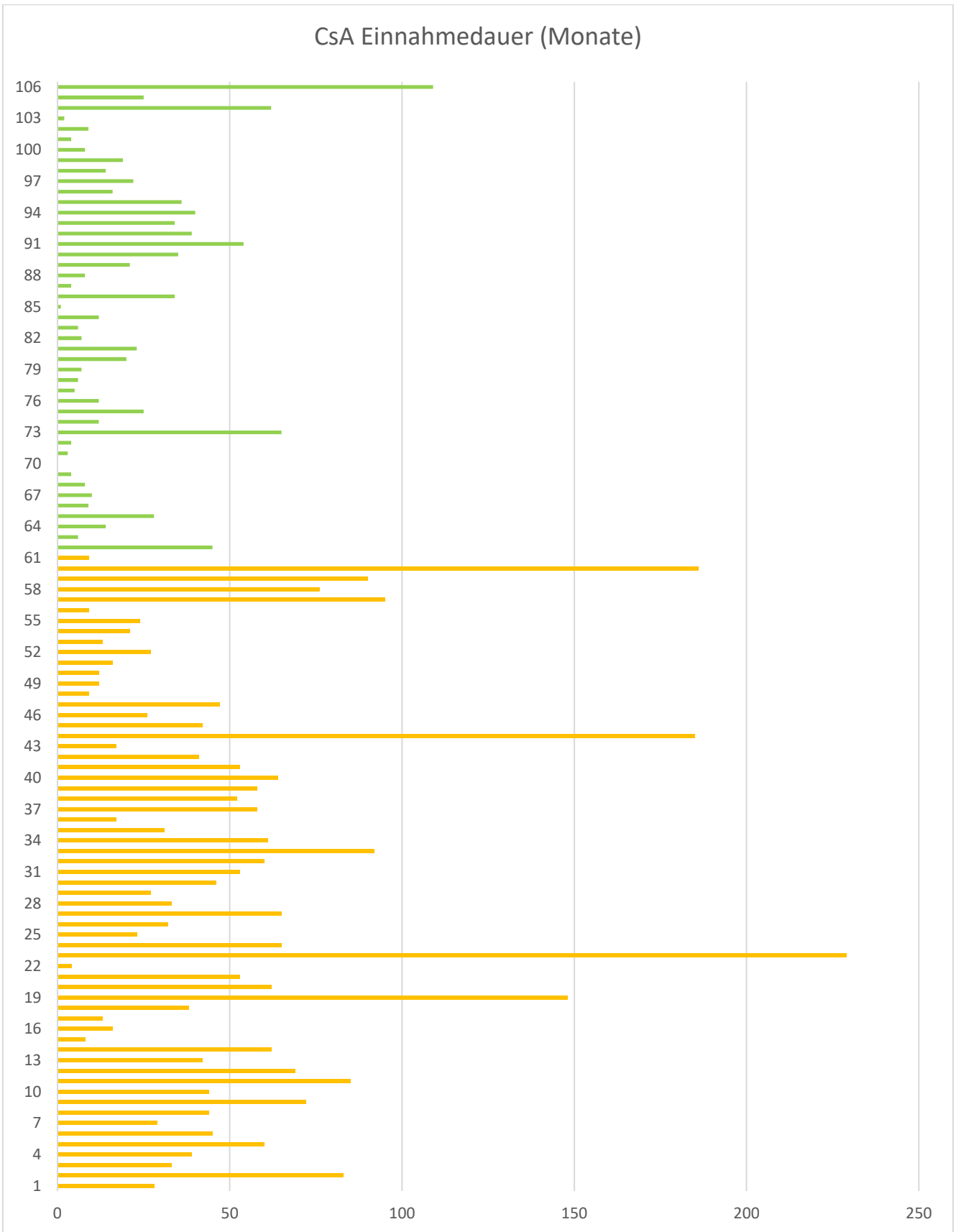


Abbildung 10: CsA Therapiedauer pro Patient

Legende:

- Oranger Balken: Gruppe CsA aktuell
- Grüner Balken: Gruppe CsA Beendet

Durchschnittliche Therapiedauer von CsA (in Monaten)

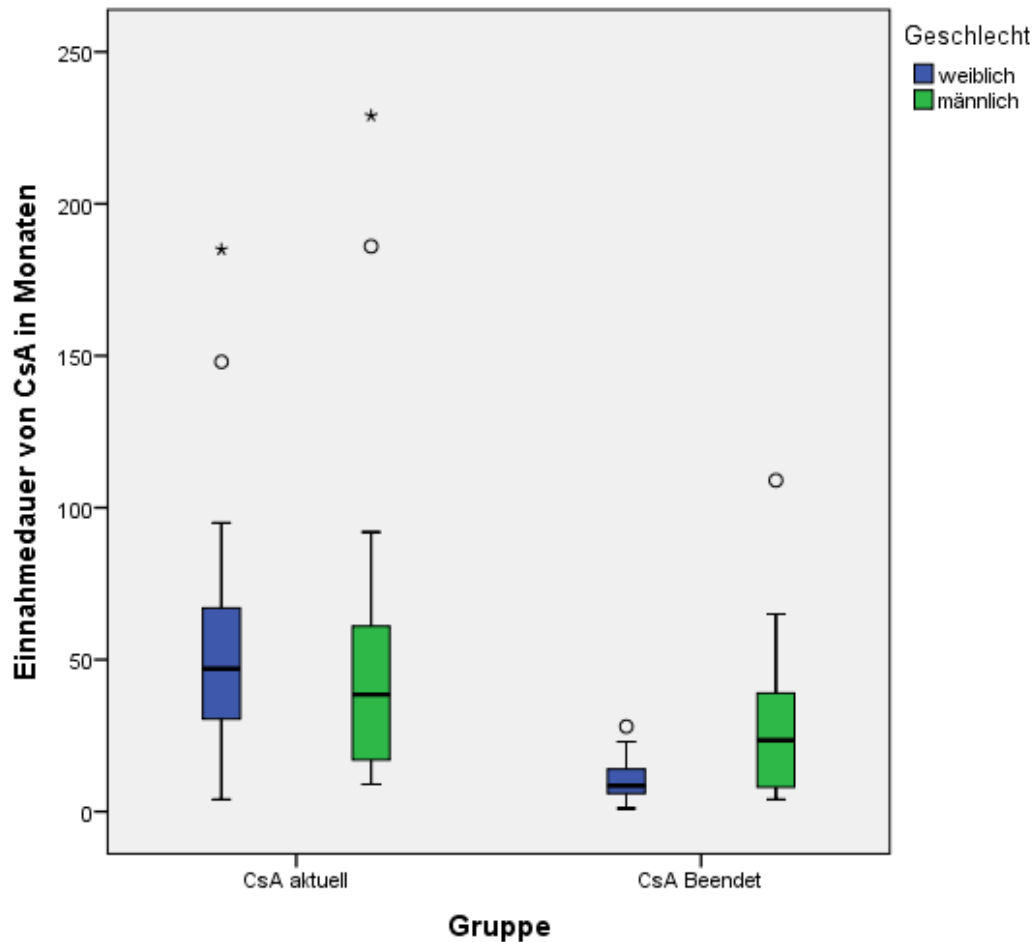


Abbildung 11: CsA Therapiedauer im Vergleich zu Geschlecht (männlich/weiblich) und der Gruppenzugehörigkeit (CsA aktuell/CsA Beendet)

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

5.1.5 Lebensqualität

Die DLQI Fragebögen konnten von 159 Patienten ausgewertet werden.

82 von 159 (51,6%) Patienten hatten einen DLQI-Wert größer als 2. Es ergab sich ein Mittelwert von 5,56 (SD 6,2; Min-Max 0-28).

Im Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie z.B. Geschlecht, Begleiterkrankungen oder Psoriasis Typ 1/2, ergaben sich im Gesamtkollektiv keine relevanten Unterschiede.

Einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) der Lebensqualität zeigte sich in dem Vergleich der Gruppen CsA aktuell, CsA Beendet und Infliximab zur systemtherapienaiven Gruppe. Naive Patienten zeigten mit einem durchschnittlichen DLQI Wert von 13 (SD 6,5; Min-Max 1-28) eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu den Vergleichsgruppen. Die Gruppe der Infliximab Patienten zeigten die geringste Einschränkung der Lebensqualität mit einem durchschnittlichen DLQI Wert von 2,3 (SD 3,1; Min-Max 0-10), wobei 3 Patienten einen DLQI Wert von 8, 9 und 10 hatten.

In der Gruppe CsA aktuell zeigte sich ein durchschnittlicher DLQI Mittelwert von 3,4 (SD 4,9; Min-Max 0-18). 4 von 60 (6,7%) Patienten der Gruppe CsA aktuell gaben einen erhöhten DLQI Wert ≥ 15 an (DLQI=15,15,16,18).

In der Gruppe CsA Beendet zeigte sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 5,4 (SD 4,9; Min-Max 0-17).

CsA Therapiedauer und Lebensqualität:

In der Gruppe CsA aktuell zeigt sich ein Unterschied der DLQI Mittelwerte in Bezug auf die Dauer der Therapie. Bei 15 von 60 (25%) Patienten mit einer Therapiedauer < 24 Monate zeigt sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 3 (SD 1,3; Min-Max 0-16). Bei 20 von 60 (33,3%) Patienten mit einer Therapiedauer von 25-48 Monaten zeigt sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 2,7 (SD 3,9; Min-Max 0-15). Bei 16 von 60 (26,7%) Patienten mit einer Therapiedauer von 49-72 Monaten zeigt sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 1,7 (SD 2,9 Min-Max 0-11). Bei 5 von 60 (8,3%) Patienten mit einer Therapiedauer von 73-96 Monaten zeigt sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 5,8 (SD 5,5; Min-Max 1-15). 4 von 60 (6,6%) Patienten mit einer Therapiedauer von > 96 Monaten zeigten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 13 (SD 7,4; Min-Max 2-18).

Geschlecht:

Weibliche Patienten (N=27) zeigten in der Gruppe CsA aktuell einen durchschnittlichen DLQI Wert von 3,3 (SD 4,8; Min-Max 0-18). Männliche Patienten (N=34) der Gruppe CsA aktuell zeigten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 3,5 (SD 5; Min-Max 0-16).

In der Gruppe CsA Beendet zeigte sich bei den weiblichen Patienten (N=18) ein durchschnittlicher DLQI Wert von 5,8 (SD 4,8; Min-Max 0-16). Bei den männlichen Patienten (N=27) der Gruppe CsA Beendet betrug der durchschnittliche DLQI Wert 5,1 (SD 4,8; Min-Max 0-17). In der Infliximab Gruppe zeigte sich bei den weiblichen Patienten (N=2) ein durchschnittlicher DLQI von 1 (SD ,0; Min-Max 1-1). Bei den männlichen Patienten dieser Gruppe (N=23) betrug der durchschnittliche DLQI Wert 2,4 (SD 3,3; Min-Max 0-10).

Die weiblichen Patienten der Systemtherapie naiven Gruppe (N=10) wiesen einen durchschnittlichen DLQI Wert von 11,6 auf (SD 6; Min-Max 1-18). Bei den männlichen Patienten dieser Gruppe (N=19) betrug der durchschnittliche DLQI Wert 13,8 (SD 6,7; Min-Max 2-28).

Gelenkbeschwerden:

Der durchschnittliche DLQI Wert bei Patienten mit Gelenkbeschwerden (N=24) betrug in der Gruppe CsA aktuell 4,1 (SD 5,9; Min-Max 0-18) gegenüber 2,9 (SD 4,1; Min-Max 0-15) bei Patienten aus der Gruppe CsA aktuell ohne Gelenkbeschwerden (N=36; 1 DLQI Auswertung Fehlend).

In der Gruppe CsA Beendet zeigte sich ein durchschnittlicher DLQI Wert bei Patienten mit Gelenkbeschwerden (N=18) von 6,1 (SD 4,8; Min-Max 0-17) gegenüber Patienten der Gruppe ohne Gelenkbeschwerden (N=27) mit einem durchschnittlichen DLQI Wert 5,0 (SD 4,9; Min-Max 0-15).

Bei Patienten der Infliximab Gruppe mit Gelenkbeschwerden (N=14) betrug der durchschnittliche DLQI Wert 2,1 (SD 2,7; Min-Max 0-9). vergleichbar mit dem DLQI Durchschnittswert der Gruppe ohne Gelenkbeschwerden von 2,6 (SD 3,7; Min-Max 0-10) (N=11).

Die Patienten mit Gelenkbeschwerden (N=11) aus der Gruppe der naiven Patienten zeigten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 14,3 (SD 5,7; Min-Max 4-24). Bei Patienten dieser Gruppe ohne Gelenkbeschwerden (N=18) betrug der durchschnittliche DLQI Wert 12,2 (SD 7,0; Min-Max 1-28).

Komorbidität:

Bei der Angabe von Komorbidität (N=41) zeigte sich in der Gruppe CsA aktuell ein durchschnittlicher DLQI Wert von 3,4 (SD 5,3; Min-Max 0-18). Patienten dieser Gruppe ohne

Komorbidität (N=20) zeigten eine durchschnittlichen DLQI Wert von 3,5 (SD 4,2; Min-Max 0-15).

Patienten der Gruppe CsA Beendet mit Komorbidität (N=27) zeigten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 6,0 (SD 4,8; Min-Max 0-17). Bei Patienten dieser Gruppe ohne Vorhandensein von Komorbidität (N=18) betrug der durchschnittliche DLQI Wert 4,5 (SD 4,8; Min-Max 0-13).

In der Infliximab Gruppe betrug der durchschnittliche DLQI Wert bei den Patienten mit Komorbidität (N=21) 2,0 (SD 2,8; Min-Max 0-9). Patienten dieser Gruppe ohne Vorhandensein von Komorbidität (N=4) zeigten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 4 (SD 4,9; Min-Max 0-10).

In der Gruppe der naiven Patienten zeigten diese mit Vorhandensein von Komorbidität (N=24) einen durchschnittlichen DLQI Wert von 13 (SD 6,1; Min-Max 1-24). Patienten dieser Gruppe ohne Komorbidität (N=4) zeigten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 12,8 (SD 9,1; Min-Max 6-28).

DLQI Werte im Gruppenvergleich

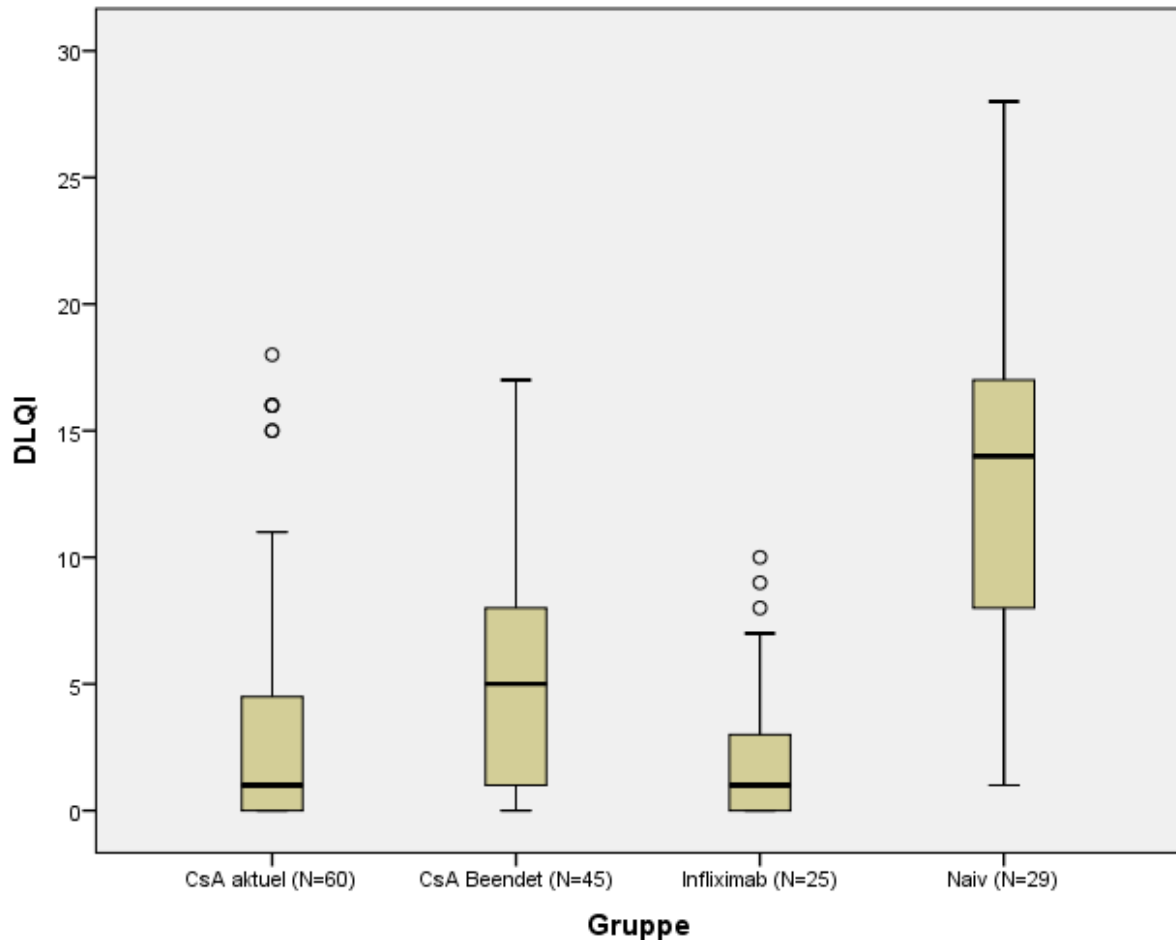


Abbildung 12: Boxplot DLQI Werte im Gruppenvergleich

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

DLQI Werte in Abhängigkeit der Therapiedauer mit Ciclosporin (Gruppe CsA aktuell)

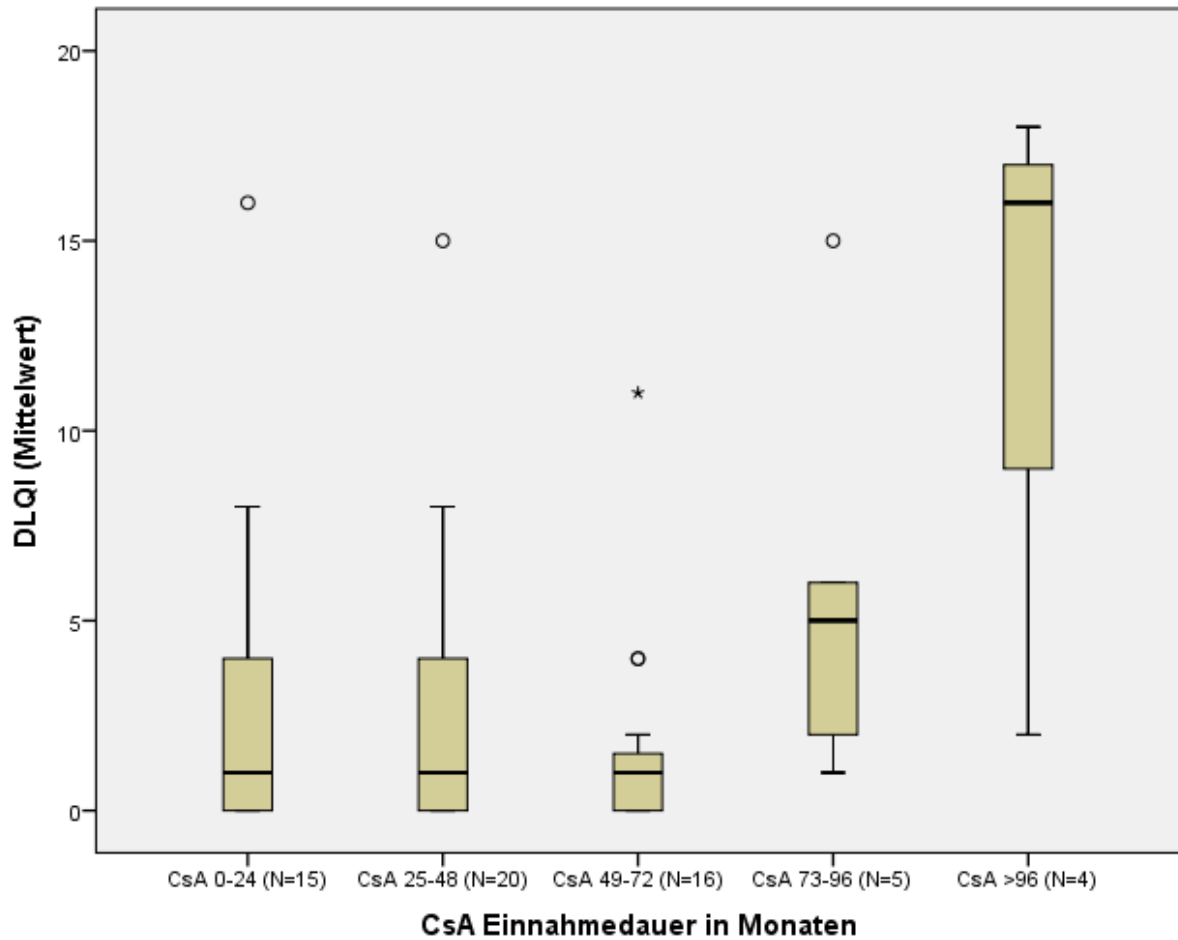


Abbildung 13: DLQI Wert in Bezug auf CsA Einnahmedauer; Gruppe CsA aktuell

Legende:

- CsA 0-24: CsA Einnahmedauer ≤ 24 Monate
- CsA 25-48: CsA Einnahmedauer 25-48 Monate
- CsA 49-72: CsA Einnahmedauer 49-72 Monate
- CsA 73-96: CsA Einnahmedauer 73-96 Monate (1 DLQI Auswertung fehlt)
- CsA >96: CsA Einnahmedauer >96 Monate

DLQI Gruppenvergleich in Abhängigkeit des Geschlechts

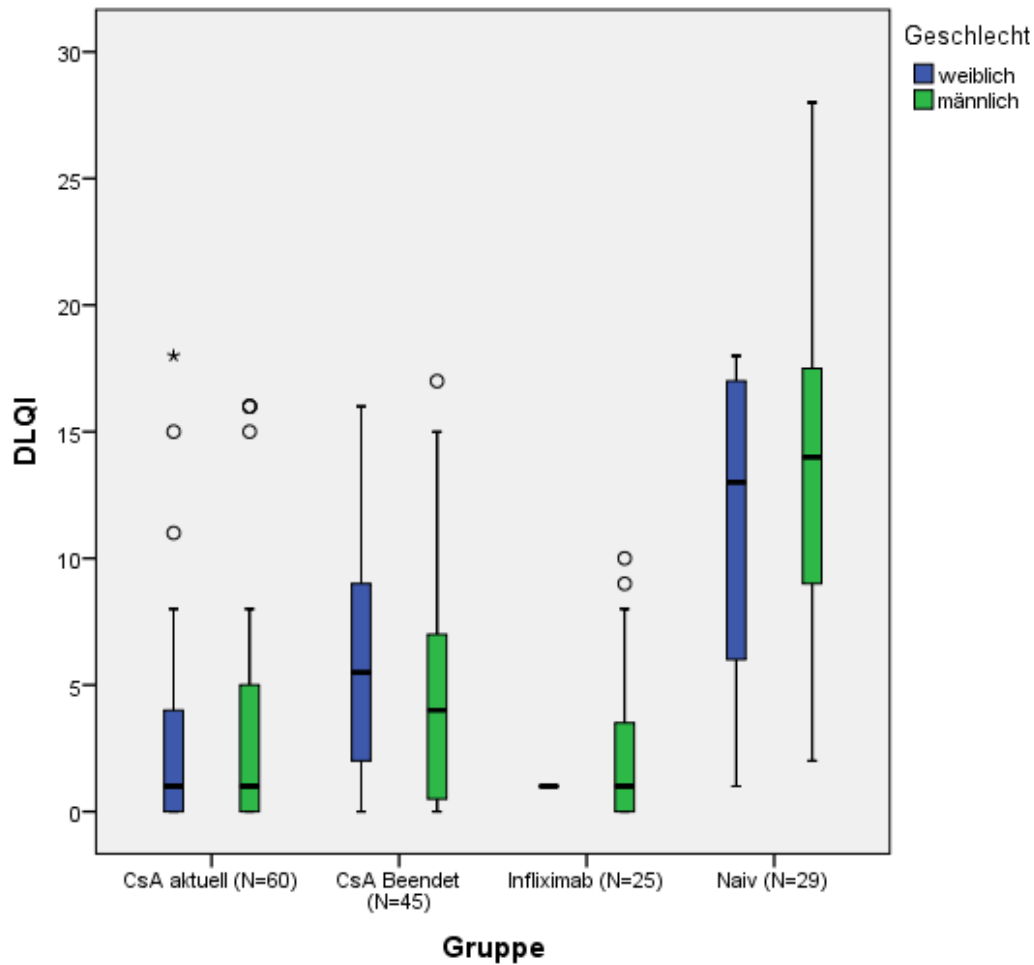


Abbildung 14: Boxplot DLQI Gruppenvergleich in Abhängigkeit des Geschlechts

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

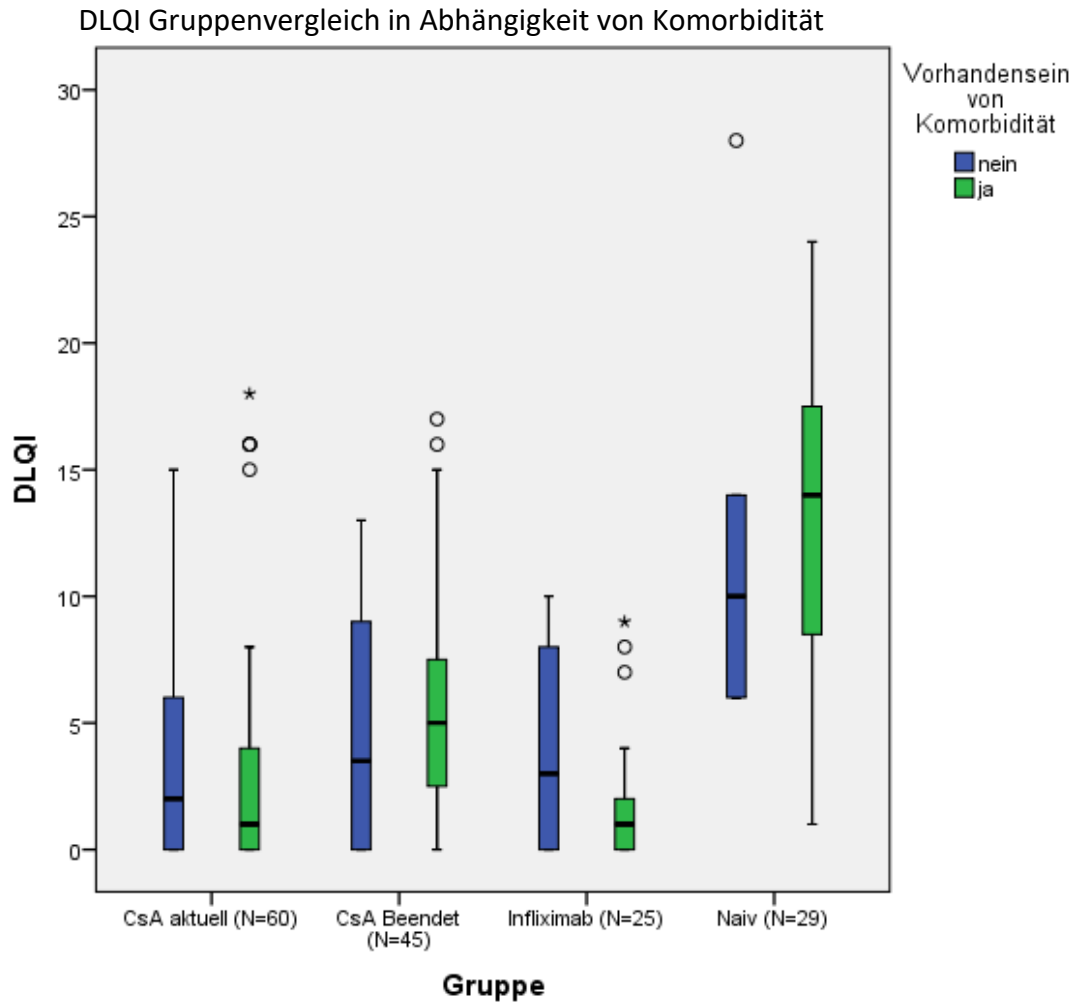


Abbildung 15: Boxplot DLQI Gruppenvergleich in Abhängigkeit bestehender Komorbidität

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

DLQI Gruppenvergleich in Abhängigkeit bestehender Gelenkbeschwerden

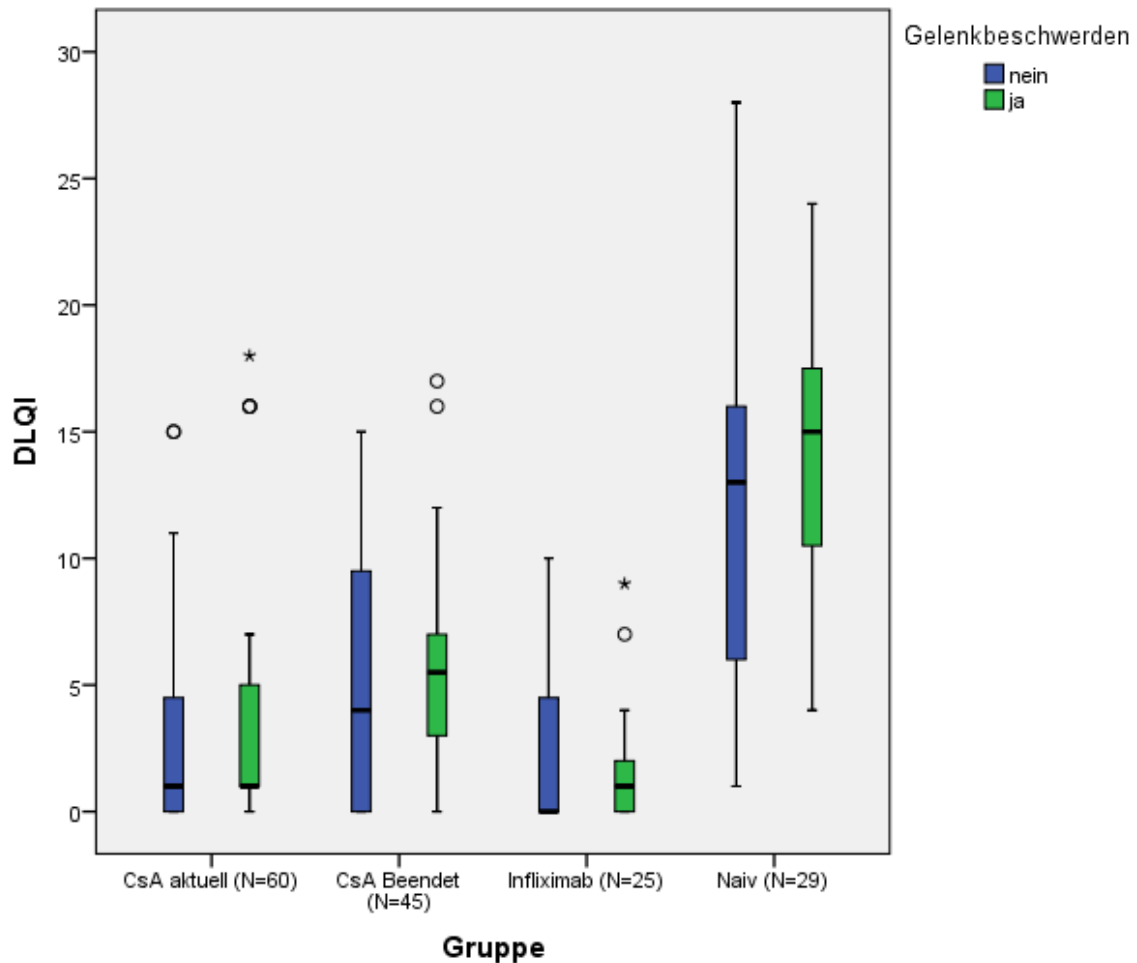


Abbildung 16: Boxplot DLQI Gruppenvergleich in Abhängigkeit bestehender Gelenkbeschwerden

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

5.1.6 Ergebnisse der PASI Erhebung

In unserer Untersuchung konnte der PASI Wert von 155 Patienten bestimmt werden. Hier zeigte sich eine heterogene Verteilung der PASI Werte mit einer Verteilung von 0 bis 18,5.

Einen signifikanten Unterschied der PASI Werte ergab sich im Vergleich der Gruppe CsA aktuell, CsA Beendet und Infliximab zu der systemtherapienaiven Gruppe.

Bei der Gruppe CsA aktuell, wurde ein durchschnittlicher PASI Wert von 2,9 gemessen (SD 3,3; Min-Max 0-12,7), wobei 3 Patienten einen erhöhten PASI >10 hatten (12,7; 11,9 und 11,5).

Bei der Gruppe CsA Beendet, zeigte sich ein PASI Wert von durchschnittlich 2,8 (SD 3,7; Min-Max 0-18,5), wobei 3 Patienten einen erhöhten PASI >10 zeigten (12, 13 und 18,5). Die Patienten mit einem PASI Wert von 12 und 13 waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung unter systemischer Therapie mit Ustekinumab. Der höchste PASI Wert von 18,5 in der Gruppe CsA Beendet, zeigte sich bei einem Patienten unter Adalimumab Therapie.

Den geringsten PASI Wert zeigte sich in der Infliximab Gruppe. Hier wurde ein durchschnittlicher Wert von 1,9 (SD 2,6; Min-Max 0-13) bestimmt, mit einem Patienten, der einen Wert > PASI 10 zeigte (13,1). Der höchste Mittelwert (10,3) wurde bei den naiven Patienten erhoben (SD 3,6; Min-Max 3,6-17,5).

In der Gruppe CsA aktuell zeigt sich ein Unterschied der PASI Werte in Bezug auf die Einnahmedauer von CsA. Bei 14 der 57 (24,6%) Patienten mit einer CsA Therapiedauer ≤ 24 Monate, zeigte sich ein durchschnittlicher PASI Wert von 1,7 (SD 1,2; Min-Max 0-3,5). 18 der 57 (31,6%) Patienten mit einer CsA Therapiedauer von 25-48 Monaten zeigten einen durchschnittlichen PASI Wert von 2,1 (SD 3,2; Min-Max 0-12,7). Bei 16 der 57 (28,1%) Patienten mit einer CsA Therapiedauer von 49-72 Monaten zeigt sich ein durchschnittlicher PASI Wert von 3 (SD 3,2; Min-Max 0-10). 6 von 57 (10,5%) Patienten mit einer CsA Therapiedauer von 73-96 Monaten zeigten einen durchschnittlichen PASI Wert von 6,9 (SD 3,1; Min-Max 3-11,9). 3 von 57 (1,7%) Patienten mit einer CsA Therapiedauer >96 Monate, zeigten einen durchschnittlichen PASI Wert von 4,5 (SD 6,1 Min-Max 0,6-11,5).

PASI Mittelwerte im Gruppenvergleich

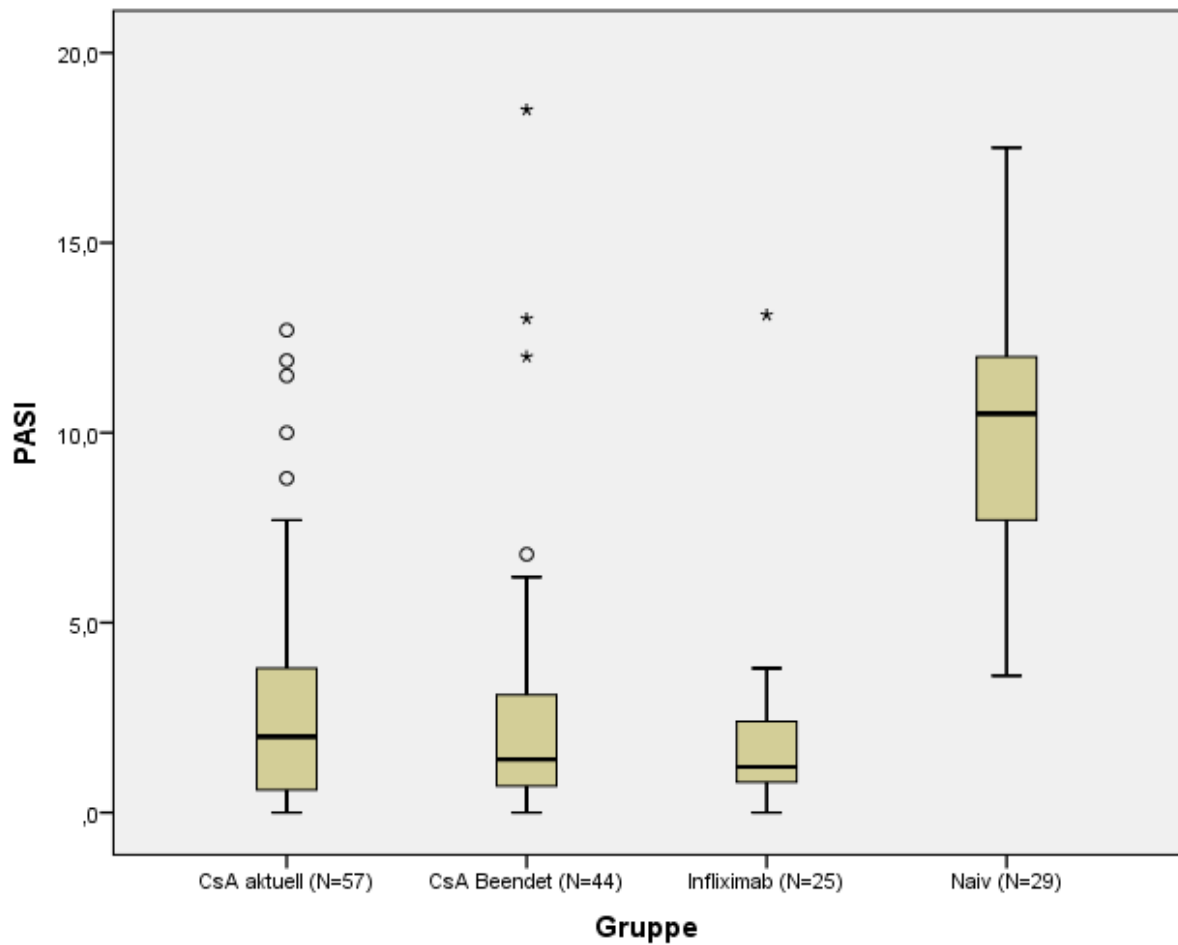


Abbildung 17: Boxplot PASI Werte im Gruppenvergleich

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden. PASI Erhebung von 57 Patienten

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden. PASI Erhebung von 44 Patienten.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden. PASI Erhebung von 25 Patienten.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben. PASI Erhebung von 29 Patienten

PASI Mittelwerte in Bezug auf Ciclosporin Einnahmedauer (Gruppe CsA aktuell)

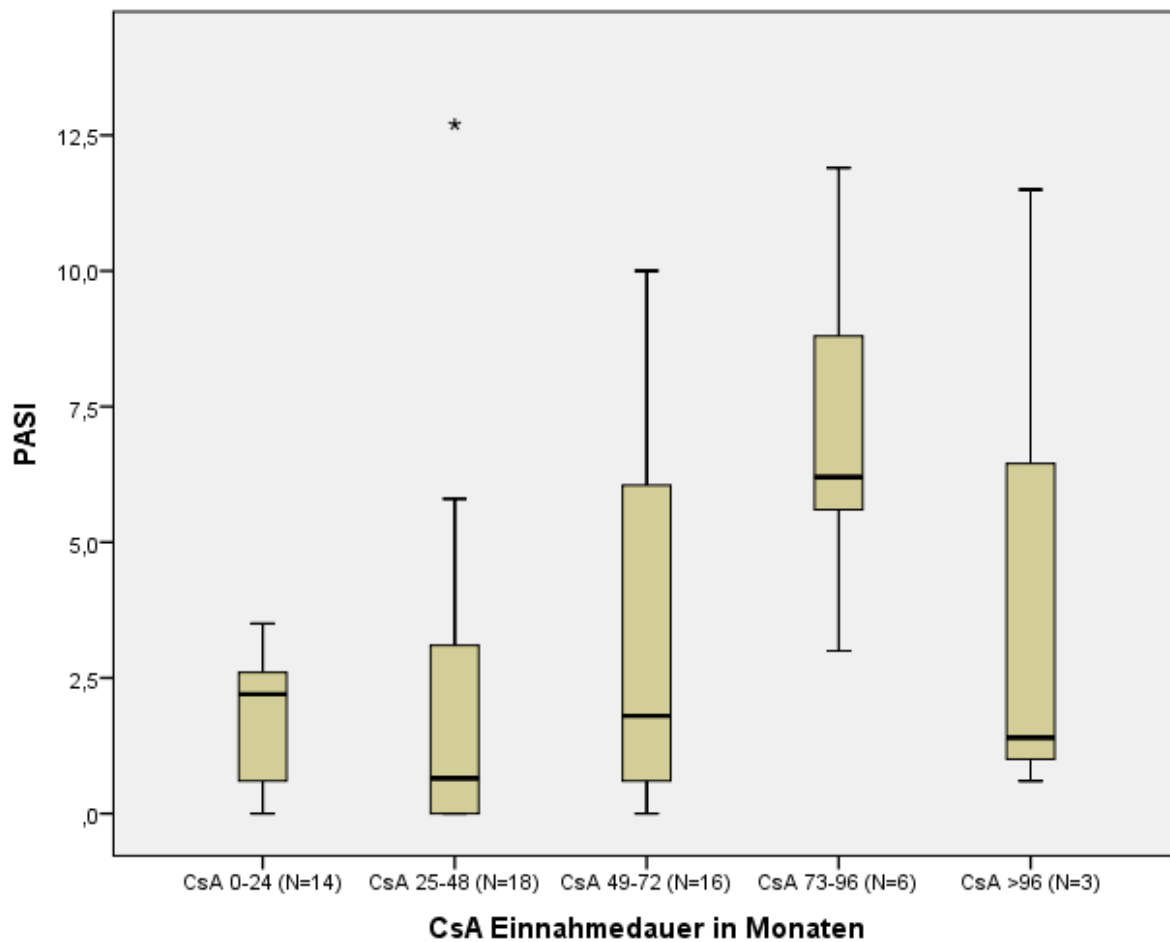


Abbildung 18: PASI Wert in Bezug auf die CsA Therapiedauer; Gruppe CsA aktuell

Legende:

- CsA 0-24: CsA Therapiedauer von ≤ 24 Monate
- CsA 25-48: CsA Therapiedauer von 25-48 Monate
- CsA 49-72: CsA Therapiedauer von 49-72 Monate
- CsA 73-96: CsA Therapiedauer von 73-96 Monate
- CsA >96: CsA Therapiedauer > 96 Monate

5.1.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Das Auftreten und die Anzahl von Nebenwirkungen sind in dem untersuchten Kollektiv sehr variabel. Die Angaben sind anamnestisch erhoben und/oder durch Nachweis in den Krankenakten.

In der Auswertung wurde die Gruppe der naiven Patienten nicht eingeschlossen, da in dieser Gruppe 7 von 29 (24,1%) Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Therapie erhielten und 22 von 29 (75,9%) Patienten ausschließlich topisch behandelt wurden.

Unsere Untersuchung ergab, 82 von 131 (62,6%) Patienten gaben mindestens eine Nebenwirkung aufgrund ihrer antipsoriatischen Systemtherapie an. Die Anzahl der Nebenwirkungen bei den einzelnen Patienten variiert von 1 bis 6. Es ergab sich ein Mittelwert von 1,35 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,3; Min-Max 0-6).

Am häufigsten konnten aktuelle Nebenwirkungen in der Gruppe CsA aktuell festgestellt werden. Im Durchschnitt traten hier 1,82 Nebenwirkungen pro Patient auf (SD 1,3; Min-Max 0-6).

In der Gruppe CsA Beendet ermittelten wir retrospektiv pro Patient durchschnittlich 1,4 Nebenwirkungen unter CsA Therapie (SD 1,1; Min-Max 0-4). Das geringste Aufkommen von Nebenwirkungen ist in der Infliximab Gruppe erhoben worden. Hier ergab sich unter Infliximab Therapie ein Mittelwert von 0,12 (SD 0,33; Min-Max 0-1).

In den 3 Gruppen, welche wir bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen miteinander verglichen haben (CsA aktuell, CsA Beendet, Infliximab) ermittelten wir bei 27 von 131 (20,6%) eine Hypertrichose. In der Gruppe CsA aktuell zeigte sich bei 22 von 61 (36,1%) Patienten eine Hypertrichose. In der Gruppe CsA Beendet zeigte sich bei 5 von 45 (11,1%) Patienten während der CsA Therapie eine Hypertrichose. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war diese vollständig rückläufig. In der Infliximab Gruppe konnte bei keinem von insgesamt 25 (0%) Patienten eine Hypertrichose nachgewiesen werden.

Als zweithäufigste Nebenwirkung zeigten sich bei 24 von 131 (18,3%) Patienten Parästhesien. In der Gruppe CsA aktuell klagten 18 von 61 (29,5%) Patienten über Parästhesien. In der Gruppe CsA Beendet klagten 6 von 45 (13,3%) Patienten über Parästhesien. Die Parästhesien unter CsA Therapie zeigten sich nach Beendigung der Therapie vollständig rückläufig. In der Infliximab Gruppe wiesen keine der 25 (0%) Patienten Parästhesien auf.

Bei 22 von 131 (16,8%) Patienten ermittelten wir einen neu aufgetretenen Hypertonus. In der Gruppe CsA aktuell gaben 13 von 61 (21,3%) Patienten einen neu aufgetretenen Hypertonus unter CsA Therapie an. In der Gruppe CsA Beendet klagten 9 von 45 (20%) Patienten über neu aufgetretenen Hypertonus unter CsA Therapie. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zeigten 7 von 9 (77,8%) Patienten der Gruppe CsA Beendet rückläufige Blutdruckwerte im Vergleich zum Zeitpunkt unter CsA Therapie. 2 von 9 (22,2%) zeigten auch nach Absetzen von CsA weiterhin erhöhte Blutdruckwerte. 2 von 7 (28,6%) Patienten mit rückläufigen Blutdruckwerten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung unter antihypertensiver Therapie. In der Infliximab Gruppe zeigte aktuell keiner der 25 (0%) Patienten unter Infliximab Therapie pathologische Blutdruckwerte (def. Gemäß WHO RR >140/90mmHg).

22 von 131 (16,8%) Patienten klagten über gastrointestinale Nebenwirkungen. In der Gruppe CsA aktuell zeigten 11 von 61 (18%) Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen. In der Gruppe CsA Beendet zeigten 10 von 45 (22,2%) Patienten unter CsA Therapie gastrointestinale Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren die gastrointestinalen Beschwerden in der Gruppe CsA Beendet vollständig rückläufig. In der Infliximab Gruppe zeigte keiner der 25 (0%) Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen.

Bei 13 von 131 (9,9%) Patienten ermittelten wir eine Gingivahyperplasie als Nebenwirkung. In der Gruppe CsA aktuell bei 9 von 61 (14,8%) Patienten eine Gingivahyperplasie unter CsA Therapie. In der Gruppe CsA Beendet ermittelten wir anamnestisch bei 4 von 45 (8,9%) eine Gingivahyperplasie unter CsA Therapie. Alle (100%) Patienten mit zuvor bestehender Gingivahyperplasie gaben einen rückläufigen Befund nach Therapieabbruch bzw. Wechsel an. In der Infliximab Gruppe zeigte kein (0%) Patient eine Gingivahyperplasie.

Hypertrichose:

In der Gruppe CsA aktuell beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei 22 von 61 (36,1%) Patienten mit Hypertrichose als Nebenwirkung, 48,6 Monate (SD 38,8, Min-Max 9-185). Die Dauer der Psoriasis-Erkrankung beträgt im Durchschnitt 19,9 Jahre (SD 14,1; Min-Max 5-57). 12 von 22 (54,5%) Patienten geben eine systemische Vortherapie vor CsA Therapie an.

In der Gruppe CsA Beendet beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei 5 von 45 (11,1%) Patienten mit Hypertrichose als Nebenwirkung, 27,8 Monate (SD 27,8; Min-Max 6-62). 3 von 5 (60%) Patienten geben eine systemische Vortherapie vor Beginn mit der CsA Therapie an.

Parästhesie:

Die durchschnittliche CsA Therapiedauer in der Gruppe CsA aktuell bei 18 von 61 (29,5%) Patienten mit Parästhesien als Nebenwirkungen, beträgt 59,3 Monate (SD 38,8; Min-Max 16-185). Die Dauer der Erkrankung beträgt 15,3 Jahre (SD 11,9; Min-Max 4-44). 11 von 18 (61,1%) Patienten geben eine systemische Vortherapie an.

Bei 43 von 61 (70,5%) Patienten der CsA aktuell Gruppe ohne Auftreten von Parästhesien beträgt die CsA Therapiedauer im Durchschnitt 48,5 Monate (SD 45,6; Min-Max 4-229).

In der Gruppe CsA Beendet beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei 6 von 45 (13,3%) Patienten mit Parästhesie als Nebenwirkung, 20,3 Monate (SD 19,6; Min-Max 6-54). 1 von 6 (16,7%) Patienten mit Parästhesie gibt eine Systemtherapie vor CsA Therapie an. Die Dauer der Psoriasis-Erkrankung beträgt zum Zeitpunkt des CsA Therapie-Abbruchs, 11,8 Jahre (SD 8,3; Min-Max 1-22).

Hypertonie:

Die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei 13 von 61 (21,3%) Patienten mit neuauftretenden Hypertonus der Gruppe CsA aktuell, beträgt 65,8 Monate (SD 67,1; Min-Max 9-229). Die Erkrankungsdauer an Psoriasis beträgt im Durchschnitt 15,4 Jahre (SD 8,8; Min-Max 5-28).

8 von 13 (61,5%) Patienten geben an vor CsA Therapie mittels anderer Systemtherapie behandelt worden zu sein.

Bei 48 von 61 (78,7%) Patienten der Gruppe CsA aktuell ohne neuauftretenden Hypertonus beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer 47,9 Monate (SD 34,9; Min-Max 4-185).

In der Gruppe CsA Beendet beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei 9 von 45 (20%) Patienten mit neuauftretenden Hypertonus unter CsA Therapie, 35,2 Monate (SD 34,9; Min-Max 4-109). Die Erkrankungsdauer bis zum Therapieabbruch mit CsA, beträgt durchschnittlich 15,8 Jahre (SD 7,6; Min-Max 6-31). 3 von 9 (33,3%) Patienten geben vor CsA Therapie mittels anderer Systemtherapie behandelt worden zu sein.

Gingivahyperplasie:

Die durchschnittliche Therapiedauer bei 9 von 61 (14,8%) Patienten aus der Gruppe CsA aktuell mit Gingivahyperplasie, beträgt 82,6 Monate (SD 82,9; Min-Max 9-229). Die Dauer

der Psoriasis-Erkrankung beträgt im Durchschnitt 20 Jahre (SD 13,1; Min-Max 4-44). 5 von 9 (55,6%) Patienten geben an, vor CsA Therapie mittels anderer Systemtherapie behandelt worden zu sein.

Bei 52 von 61 (85,2%) Patienten ohne Auftreten von Gingivahyperplasie, beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer 46,4 Monate (SD 31,2; Min-Max 4-186).

In der Gruppe CsA Beendet beträgt die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei 4 von 45 (8,9%) Patienten mit Auftreten einer Gingivahyperplasie, 24,5 Monate (SD 20,8; Min-Max 6-54). Die Dauer der Psoriasis-Erkrankung bis zum Zeitpunkt des CsA Therapie-Abbruchs beträgt durchschnittlich 10,3 Jahre (SD 5,8; Min-Max 2-15). 1 von 4 (25%) Patienten gibt eine Systemtherapie vor CsA Therapie an.

Neoplasien:

Bei den Neoplasien, welche bei Patienten unter aktueller CsA Therapie, bzw. Patienten mit CsA Beendet auftraten, handelt es sich um zwei Basalzellkarzinome, ein Atherom, ein adeno-neuroendokrines Appendix-Karzinom, ein Prostatakarzinom und ein diffus-großzelliges B-Zell NHL. 4 von 6 (66,7%) Neoplasien zeigten sich in der Gruppe CsA aktuell. 2 von 6 (33,3%) Neoplasien zeigte sich in der Gruppe CsA Beendet.

Das Auftreten eines Basalzellkarzinoms zeigte sich bei 1 von 61 (1,6%) Patienten der Gruppe CsA aktuell. Der Patient wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung insgesamt 76 Monate mit CsA therapiert. Zusätzlich bestand seit 57 Monaten eine Therapie mit Adalimumab. Als weitere Komorbidität besteht eine Psoriasis-Arthritis. 1 von 61 (1,6%) Patienten der Gruppe CsA aktuell entwickelte unter CsA Therapie ein Atherom am Rücken. Der Patient wurde zu diesem Zeitpunkt 4 Monate mit CsA therapiert. Insgesamt wurde der Patient 44 Monate mit CsA therapiert. Als Komorbidität besteht eine Hyperurikämie. Das Auftreten eines Prostatakarzinoms zeigte sich bei 1 von 61 (1,6%) Patienten der Gruppe CsA aktuell. Zum Zeitpunkt der Diagnose Prostatakarzinom war der Patient 192 Monate mit CsA behandelt worden. Als Komorbidität zeigten sich bei diesem Patienten eine Depression, eine koronare Herzkrankheit, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ II.

Das Auftreten eines adeno-neuroendokrinen Appendix-Karzinoms zeigte sich bei 1 von 61 (1,6%) Patienten der Gruppe CsA aktuell. Die Fortführung war mit dem Endokrinologen besprochen. Der Patient war zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung 20 Monate mit CsA therapiert. Insgesamt beträgt die CsA Einnahmedauer zum Zeitpunkt der Datenerhebung 47

Monate. Als Komorbidität bestehen Depressionen, eine koronare Herzkrankheit, Angststörungen und Burn-Out.

In der Gruppe CsA Beendet zeigte sich 3 Jahre nach 4 monatiger CsA Therapie bei 1 von 45 (2,2%) Patienten das Auftreten eines Basalzellkarzinoms. Bei diesem Patienten zeigten sich keine weitere Komorbidität.

Das Auftreten eines B-Zell Non Hodgkin Lymphoms zeigte sich bei 1 von 45 (2,2%) Patienten der Grupp CsA Beendet. Die Tumorerkrankung trat 36 Monate nach Beendigung einer 4-monatigen CsA Therapie auf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

	CsA aktuell (N=61)		CsA Beendet (N=45)		Infliximab (N=25)		Gesamt (N=131)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
UAW's	47	77	34	75,6	3	12	82	62,6
Myopathien	10	16,4	4	8,9	0	0	14	10,7
Hypertonus	13	21,3	9	20	0	0	22	16,8
Parästhesien	18	29,5	6	13,3	0	0	24	18,3
Gingiva Hyperplasie	9	14,8	4	8,9	0	0	13	9,9
Infekte	8	13,1	5	11,1	1	4	14	10,7
GIT	11	18	10	22,2	0	0	22	16,8
Kardiovaskulär	2	3,3	0	0	0	0	2	1,5
Hypertrichose	22	36,1	5	11,1	0	0	27	20,6
Sehstatus (Verschlechterung)	2	3,3	0	0	0	0	2	1,5
Hörstatus (Verschlechterung)	1	1,6	0	0	0	0	1	0,8
Kopfschmerzen	2	3,3	6	13,6	0	0	8	6,1
Müde/Schlapp	3	4,9	3	6,7	2	8	8	6,1
Neoplasie	4	6,6	2	4,4	0	0	6	4,6
Thrombozytose	0	0	1	2,2	0	0	1	0,8
Kreatinin Erhöhung	2	3,3	5	11,1	0	0	7	5,3
Gewichtszunahme	3	4,9	1	2,2	0	0	4	3,1

Tabelle 4: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Infekte: erhöhte Infektanfälligkeit

Kardiovaskulär: Herzrhythmusstörungen (anamnestisch „Herzstolpern“)

GIT: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Tenesmen)

UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

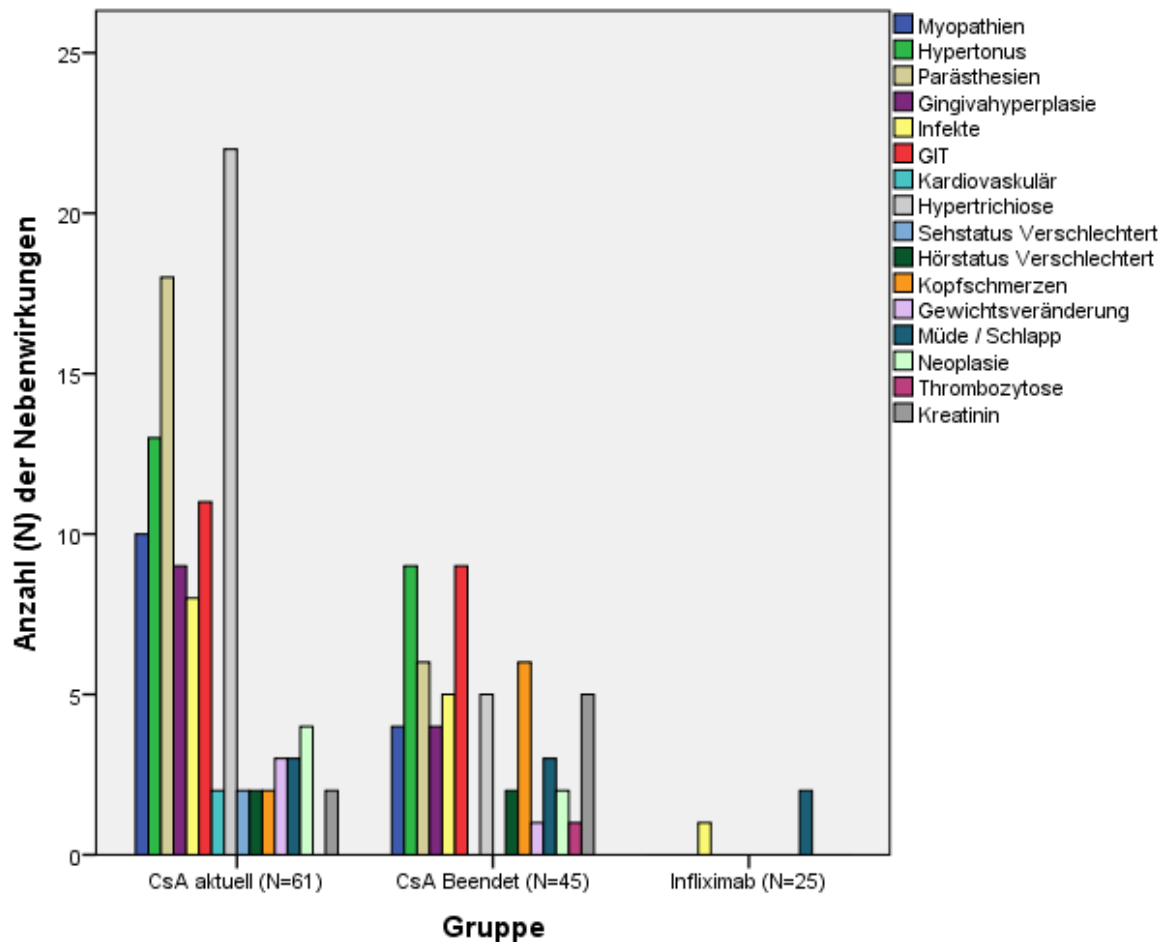


Abbildung 19: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Infekte: erhöhte Infektanfälligkeit

Kardiovaskulär: Herzrhythmusstörungen (anamnestisch „Herzstolpern“)

GIT: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Tenesmen)

Anzahl der Nebenwirkungen in Bezug auf die Therapiedauer (Gruppe CsA aktuell):

Die durchschnittliche Anzahl der Nebenwirkungen in der Gruppe CsA aktuell (N=61) beträgt bei 15 Patienten mit einer Therapiedauer < 24 Monate 1,8 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,3; Min-Max 0-4). 20 Patienten mit einer Therapiedauer zwischen 25-48 Monaten zeigten durchschnittlich 2,1 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,6; Min-Max 0-6). 16 Patienten mit einer Therapiedauer zwischen 49-72 Monaten zeigten durchschnittlich 1,3 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,1; Min-Max 0-3). 6 Patienten mit einer Therapiedauer von 73-96 Monaten zeigten durchschnittlich 1,7 Nebenwirkungen pro Patient (SD 0,5; Min-Max 1-2). 4 Patienten mit einer Therapiedauer > 96 Monate zeigten durchschnittlich 3 Nebenwirkungen pro Patient (SD 0,8; Min-Max 2-4). Am häufigsten wurde bei einer CsA Therapiedauer >96 Monate bei 3 von 4 (75%) Patienten eine Gingivahyperplasie als Nebenwirkung angegeben. Die zweithäufigste Nebenwirkung stellt ein neu aufgetretener Hypertonus bei 2 von 4 (50%) Patienten dar.

Insgesamt zeigen in der Gruppe CsA aktuell mit CsA Therapiedauer \leq 24 Monate, 12 von 15 (80%) Patienten Nebenwirkungen.

Bei einer CsA Therapiedauer von 25-48 Monaten, zeigen in der Gruppe CsA aktuell 15 von 20 (75%) Patienten Nebenwirkungen.

In der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer von 49-72 Monaten, zeigen 10 von 16 (62,5%) Patienten Nebenwirkungen.

In der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer von 73-96 Monaten, zeigen 6 von 6 (100%) Patienten Nebenwirkungen.

In der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer >96 Monaten zeigen 4 von 4 (100%) Patienten Nebenwirkungen.

Anzahl der Nebenwirkungen in Relation zur Therapiedauer mit CsA (Gruppe CsA aktuell)

CsA Therapiedauer (Monate)	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CsA 0-24	15	0	4	1,80	1,320
Gültige Werte (Listenweise)	15				
CsA 25-48	20	0	6	2,05	1,572
Gültige Werte (Listenweise)	20				
CsA 49-72	16	0	3	1,31	1,078
Gültige Werte (Listenweise)	16				
CsA 73-96	6	1	2	1,67	,516
Gültige Werte (Listenweise)	6				
CsA >96	4	2	4	3,00	,816
Gültige Werte (Listenweise)	4				

Tabelle 5: Unerwünschte Arzneimittelwirkung in Bezug auf die CsA Therapiedauer; Gruppe CsA aktuell

Legende:

CsA 0-24: CsA Therapiedauer von ≤ 24 Monate

CsA 25-48: CsA Therapiedauer von 25-48 Monate

CsA 49-72: CsA Therapiedauer von 49-72 Monate

CsA 73-96: CsA Therapiedauer von 73-96 Monate

CsA >96: CsA Therapiedauer > 96 Monate

min: minimale Anzahl der beobachteten Nebenwirkungen pro Patient

max: maximale Anzahl der beobachteten Nebenwirkungen pro Patient

5.1.8 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) erfolgte bei allen Gruppen sowohl Anhand von Kreatinin, als auch den Cystatin C Wert. Der Referenzbereich der durchschnittlichen GFR ist altersabhängig und liegt zwischen 116/ml/min bis 75ml/min. Es zeigte sich eine Differenz der ermittelten GFR in Bezug auf den verwendeten Ausgangswert (Kreatinin oder Cystatin C).

Gruppe CsA aktuell:

In der Gruppe CsA aktuell (N=61) zeigte sich bei der Berechnung der GFR mittels des Kreatinins eine durchschnittliche GFR von 103,4ml/min (SD 21,6; Min-Max 52,4-151,1). 5 von 61 (8,2%) Patienten zeigte eine GFR < 75ml/min. Die durchschnittliche CsA Therapiedauer bei Patientin mit GFR < 75ml/min (mittels Kreatinin ermittelt), beträgt 77,6 Monate (SD 48,2; Min-Max 27-148).

Bei Berechnung der GFR mittels Cystatin C zeigte sich hier eine durchschnittliche GFR von 69,3ml/min (SD 22,3; Min-Max 27,1-136,4). 38 von 61 (63,3%) Patienten zeigte eine GFR < 75ml/min. Die durchschnittliche CsA Therapiedauer der Patienten mit einer GFR <75ml/min (mittels Cystatin C ermittelt), beträgt 59,4 Monate (SD 50,1; Min-Max 8-229).

Gruppe CsA Beendet:

In der Gruppe CsA Beendet (N=45) zeigte sich bei der GFR Berechnung mittels Kreatinin eine durchschnittliche GFR von 107,1ml/min (SD 18,4; Min-Max 67,8-148,5). 3 von 45 (6,7%) Patienten zeigten eine GFR < 75ml/min. Die durchschnittliche CsA Therapiedauer der Patienten mit einer GFR <75ml/min (mittels Kreatinin ermittelt), beträgt 24,3 Monate (SD 9,1; min-Max 16-34). Bei Berechnung der GFR mittels Cystatin C zeigte sich eine durchschnittliche GFR von 76,5ml/min (SD 22,9; Min-Max 34,4-119,3). 23 von 45 (51,1%) Patienten zeigten eine GFR<75ml/min. Die durchschnittliche CsA Therapiedauer der Patienten mit einer GFR <75ml/min (mittels Cystatin C ermittelt), beträgt 27,7 Monate (SD 24,3; Min-Max 4-109).

Infliximab Gruppe:

In der Infliximab Gruppe (N=25) zeigte sich bei der GFR Berechnung mittels Kreatinin eine durchschnittlicher GFR von 110,4ml/min (SD 22,9; Min-Max 67,7-148,5). 15 von 25 (60%) der Patienten haben CsA als Vortherapie angegeben. 2 von 25 (8%) Patienten zeigen eine GFR <75ml/min. 1 von 2 (50%) sind Zustand nach CsA Therapie. 1 von 2 (50%) ist CsA Therapienaiv. Die GFR Berechnung mittels Cystatin C zeigte in dieser Gruppe eine durchschnittliche GFR von 73,0ml/min (SD 18,2; Min-Max 31,9-98,1). 14 von 25 (56%) Patienten zeigen eine GFR< 75ml/min. 9 von 14 Patienten (64,3%) Patienten sind Zustand nach CsA Therapie. 5 von 14 Patienten (35,7%) sind CsA Therapienaive.

Naive Gruppe:

In der Gruppe der naiven Patienten (N=29) ermittelten wir bei der GFR Berechnung mittels Kreatinin, eine durchschnittliche GFR von 116,2ml/min (SD 26,5; Min-Max 47,9-178,9). 1 von 29 (3,4%) Patienten zeigt eine GFR <75ml/min. Die Berechnung mittels Cystatin C ergab eine durchschnittliche GFR von 73,6ml/min (SD 19,2; Min-Max 42,8-114,2). 18 von 29 (62,1%) Patienten zeigen eine GFR <75ml/min.

GFR Berechnungen mittels Cystatin C und Kreatinin (Gesamtkollektiv)

Gruppe		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CsA aktuell	GFR_CystC1	61	27,06	136,37	69,2869	22,27740
	GFR_Krea1	61	52,43	151,08	103,4362	21,63636
	Gültige Werte (Listenweise)	61				
CsA Beendet	GFR_CystC1	45	34,38	119,26	76,5002	22,98773
	GFR_Krea1	45	67,77	148,54	107,1189	18,37757
	Gültige Werte (Listenweise)	45				
Infliximab	GFR_CystC1	25	31,90	98,13	73,0168	18,20306
	GFR_Krea1	25	68,62	169,44	110,4036	22,89753
	Gültige Werte (Listenweise)	25				
Naiv	GFR CystC1	29	42,79	114,23	73,5803	19,19126
	GFR Krea1	29	47,84	178,90	116,1807	26,51829
	Gültige Werte (Listenweise)	29				

Tabelle 6: GFR Berechnung mittels Cystatin C und Kreatinin im Gesamtkollektiv

Legende:

GFR CystC1: GFR Berechnung auf Basis von 1. erhobenen Cystatin C Wert

GFR Krea1: GFR Berechnung auf Basis von 1. erhobenen Kreatinin Wert

GFR Verlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell:

In der Gruppe CsA aktuell erfolgte bei 49 von 61 (80,3%) Patienten eine Verlaufskontrolle von Cystatin C und Kreatinin. Das Zeitintervall zwischen erster Untersuchung und Verlaufskontrolle betrug durchschnittlich 13,6 Monate (SD 7,6; Min-Max 1-22). 34 der 49 (69,4%) Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch unter CsA Therapie. 15 von 49 (30,6%) hatten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle die Therapie mit CsA Beendet.

Anhand des Kreatinins zeigte sich eine durchschnittliche GFR von 82,9ml/min (SD 20,6; Min-Max 34,7-135,3). 8 von 49 (16,3%) Patienten zeigten eine GFR < 75ml/min.

Die Berechnung der GFR anhand Cystatin C zeigte einen durchschnittlichen Wert von 69,2 (SD 23,1; Min-Max 27,5-132,9). 31 von 49 (63,3%) Patienten zeigten eine GFR<75ml/min.

Die Patienten (N=34), welche zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle mit CsA therapiert wurden, zeigten anhand des Kreatinins eine durchschnittliche GFR von 99,0ml/min (SD 21,8; Min-Max 60,0-146,7). 6 von 34 (17,6%) zeigten eine GFR<75 ml/min.

Die Berechnung der GFR anhand Cystatin C zeigte einen durchschnittlichen Wert von 66,7ml/min (SD 21,6; Min-Max 35,4-111,5). 21 von 34 (61,8%) Patienten zeigten eine GFR <75 ml/min.

Die Patienten (N=15), welche zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle die Therapie mit CsA Beendet hatten, zeigten anhand des Kreatinins eine durchschnittliche GFR von 108,6ml/min (SD 26,4; Min-Max 42,5-129,5). 2 von 15 (13,3%) Patienten zeigten eine GFR <75ml/min. Anhand des Cystatin C zeigte sich eine durchschnittliche GFR von 70,1ml/min (SD 26,9; Min-Max 27,5-132,9). 10 von 15 (66,7%) zeigten eine GFR <75ml/min.

GFR Berechnung (Verlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
GFR CystC2	49	27,45	132,93	69,1694	23,06295
GFR Krea2	49	42,45	146,73	101,9388	23,47929
Gültige Werte (Listenweise)	49				

Tabelle 7: GFR Verlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell

Legende:

GFR CystC2 = GFR Berechnung auf Basis Cystatin C Wert der Verlaufskontrolle

GFR Krea2 = GFR Berechnung auf Basis Kreatininwert der Verlaufskontrolle

5.1.9 Kidney Disease Outcome Quality Index Stadieneinteilung (KDOQI)

Die Einteilung der verschiedenen KDOQI Stadien erfolgte aufgrund der Berechnung mittels Cystatin C und Kreatinin.

Es erfolgte eine Stadieneinteilung von Stadium 1 bis 5:

In Stadium 1 befindet sich die Niere in einem guten Zustand.

Stadium 2 zeigt milde Funktionseinschränkungen der Niere an.

In Stadium 3a besteht eine mittelgradige Niereninsuffizienz mit milder bis moderater Einschränkung der Niere

In Stadium 3b besteht eine mittelgradige Niereninsuffizienz mit moderater bis hochgradiger Einschränkung der Niere.

Stadium 4 zeigt eine hochgradige Niereninsuffizienz an.

In Stadium 5 liegt eine terminale Niereninsuffizienz vor

KDOQI Stadieneinteilung mittels Kreatinin:

Die Stadieneinteilung mittels Kreatinin ergab in der Gruppe CsA aktuell bei 46 von 61 (75,4%) Patienten die Einteilung in Stadium 1. 12 von 61 (19,7%) Patienten befinden sich in Stadium 2. 3 von 61 (4,9%) Patienten befinden sich in Stadium 3a.

In der Gruppe CsA Beendet befinden sich 38 von 45 (84,4%) Patienten in Stadium 1. 7 von 45 (15,6%) Patienten befinden sich in Stadium 2.

In der Infliximab Gruppe befinden sich 24 von 25 (96%) Patienten in Stadium 1. Bei einem von 25 (4%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 2.

In der Gruppe Naiv befinden sich 25 von 29 (86,2%) Patienten in Stadium 1. 3 von 29 (10,3%) Patienten befinden sich in Stadium 2. Ein Patient von 29 (3,4%) befindet sich in Stadium 3a.

KDOQI Stadieneinteilung mittels Cystatin C:

Die Stadieneinteilung anhand Cystatin C ergab in der Gruppe CsA aktuell bei 10 von 61 (16,4%) Patienten die Einteilung in Stadium 1. 30 von 61 (49,2%) Patienten wurden in Stadium 2 eingeteilt. Bei 14 von 61 (23,0%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 3a. 6 von 61 (9,8%) Patienten wurden in Stadium 3b eingeteilt. Die Einteilung in Stadium 4 erfolgte bei einem von 61 (1,6%) Patienten.

In der Gruppe CsA Beendet zeigten sich 13 von 45 (28,9%) Patienten, welche in Stadium 1 eingeteilt wurden. Bei 20 von 45 (44,4%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 2. 8 von 45 (17,8%) Patienten wurden in Stadium 3a eingeteilt. Bei 4 von 45 (8,9%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 3b.

In der Infliximab Gruppe wurden 6 von 25 (24,0%) Patienten in Stadium 1 eingeteilt. Die Einteilung in Stadium 2 erfolgte bei 13 von 25 (52,0%) Patienten. 5 von 25 (20%) Patienten wurden in Stadium 3a eingeteilt. Bei einem von 25 (4%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 3b.

In der Gruppe Naiv erfolgte die Einteilung von 6 von 29 (20,7%) Patienten in Stadium 1. 16 von 29 (55,2%) Patienten befinden sich in Stadium 2. Die Einteilung in Stadium 3a erfolgte bei 6 von 29 (20,7%) Patienten. Bei einem von 29 (3,4%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 3b.

KDOQI Einteilung mittels Kreatinin

Gruppe	Stadium		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
CsA aktuell	Gültig	1	46	75,4	75,4	75,4
		2	12	19,7	19,7	95,1
		3a	3	4,9	4,9	100,0
		Gesamt	61	100,0	100,0	
CsA Beendet	Gültig	1	38	84,4	84,4	84,4
		2	7	15,6	15,6	100,0
		Gesamt	45	100,0	100,0	
Infliximab	Gültig	1	24	96,0	96,0	96,0
		2	1	4,0	4,0	100,0
		Gesamt	25	100,0	100,0	
Naiv	Gültig	1	25	86,2	86,2	86,2
		2	3	10,3	10,3	96,6
		3a	1	3,4	3,4	100,0
		Gesamt	29	100,0	100,0	

Tabelle 8: KDOQI Stadieneinteilung (Gesamtkollektiv) anhand Kreatinin

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

KDOQI Einteilung mittels Cystatin C

Gruppe	Stadium	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
CsA aktuell	Gültig	1	10	16,4	16,4
		2	30	49,2	49,2
		3a	14	23,0	23,0
		3b	6	9,8	9,8
		4	1	1,6	1,6
		Gesamt	61	100,0	100,0
CsA Beendet	Gültig	1	13	28,9	28,9
		2	20	44,4	44,4
		3a	8	17,8	17,8
		3b	4	8,9	8,9
		Gesamt	45	100,0	100,0
		Infliximab	Gültig	1	6
2	13			52,0	52,0
3a	5			20,0	20,0
3b	1			4,0	4,0
Gesamt	25			100,0	100,0
Naiv	Gültig			1	6
		2	16	55,2	55,2
		3a	6	20,7	20,7
		3b	1	3,4	3,4
		Gesamt	29	100,0	100,0

Tabelle 9: KDOQI Stadieneinteilung (Gesamtkollektiv) anhand Cystatin C

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

KDOQI Stadieneinteilung (Verlaufskontrolle) der Patientengruppe CsA aktuell

Bei 49 von 61 (80,3%) Patienten der Gruppe CsA aktuell erfolgte eine Verlaufskontrolle mit erneuter laborchemischer Untersuchung. 34 von 49 (69,4%) Patienten waren zu diesem Zeitpunkt weiterhin unter CsA Therapie. 15 von 49 (30,6%) der Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt die Therapie mit CsA Beendet.

KDOQI Stadieneinteilung der Gruppe CsA aktuell mittels Kreatinin:

Bei 35 von 49 (71,4%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 1. 12 von 49 (24,5%) Patienten befinden sich in der Verlaufskontrolle in Stadium 2. 1 von 49 Patienten (2,0%) befindet sich in Stadium 3a. 1 von 49 (2,0%) Patienten befindet sich in Stadium 3b.

KDOQI Stadieneinteilung der Gruppe CsA aktuell mittels Kreatinin (Patienten in Verlaufskontrolle unter CsA-Therapie). Bei 22 von 34 (64,7%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 1. Bei 12 von 34 (35,3%) erfolgt die Einteilung in Stadium 2.

KDOQI Stadieneinteilung der Gruppe CsA aktuell mittels Kreatinin (CsA Therapie in Verlaufskontrolle Beendet):

Bei 13 von 15 (86,7%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 1. Bei einem von 15 (6,7%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 3a. Bei einem von 15 (6,7%) Patienten erfolgt die Stadieneinteilung in 3b.

KDOQI Stadieneinteilung der Gruppe CsA aktuell mittels Cystatin C:

Bei 9 von 49 (18,4%) Patienten erfolgte die Einteilung in Stadium 1. 22 von 49 (44,9%) Patienten befinden sich in der Verlaufskontrolle in Stadium 2. 10 von 49 (20,4%) Patienten befinden sich in Stadium 3a. 7 von 49 (14,3%) Patienten befinden sich in Stadium 3b. 1 von 49 (2,0%) Patienten behielt die Einteilung in Stadium 4 bei. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle war die CsA Therapie bei diesem Patienten seit 2 Monaten beendet.

KDOQI Stadieneinteilung der Gruppe CsA aktuell mittels Cystatin C (Patienten in Verlaufskontrolle unter CsA-Therapie):

Bei 7 vom 34 (20,6%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 1. Bei 14 von 34 (41,2%) erfolgt die Einteilung in Stadium 2. Bei 7 von 34 (20,6%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 3. Bei 6 von 34 (17,6%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 3b.

KDOQI Stadieneinteilung der Gruppe CsA aktuell mittels Cystatin C (CsA Therapie bei Verlaufskontrolle beendet):

Bei 2 von 15 (13,3%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 1. Bei 8 von 15 (53,3%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 2. Bei 3 von 15 (20%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 3a. Bei einem von 15 (6,7%) erfolgt die Einteilung in Stadium 3b. Bei einem von 15 (6,7%) Patienten erfolgt die Einteilung in Stadium 4.

KDOQI Einteilung mittels Kreatinin (Verlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell)

Stadium	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1	35	57,4	71,4	71,4
2	12	19,7	24,5	95,9
3a	1	1,6	2,0	98,0
3b	1	1,6	2,0	100,0
Gesamt	49	80,3	100,0	
Fehlend System	12	19,7		
Gesamt	61	100,0		

Tabelle 10: KDOQI Stadieneinteilung anhand Kreatinin; Gruppe CsA aktuell

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden

KDOQI Einteilung mittels Cystatin C (Verlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell)

Stadium		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	9	14,8	18,4	18,4
	2	22	36,1	44,9	63,3
	3a	10	16,4	20,4	83,7
	3b	7	11,5	14,3	98,0
	4	1	1,6	2,0	100,0
	Gesamt	49	80,3	100,0	
Fehlend	System	12	19,7		
Gesamt		61	100,0		

Tabelle 11: KDOQI Stadieneinteilung anhand Cystatin C in der Verlaufskontrolle; Gruppe CsA aktuell

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

KDOQI Stadieneinteilung Gruppe CsA aktuell mit Verlaufskontrolle

Pat Nr.	KDOQI Krea1	KDOQI Krea2	KDOQI CystC1	KDOQI CystC 2
1	1	1	2	3b
2	1	1	2	2
3	1	1	2	2
4	1	1	3a	2
5	1	1	2	2
6	1	2	3a	3b
8	1	1	2	2
9	1	1	3b	3b
10	1	2	2	2
12	1	1	2	3a
13	1	1	3a	3a
14	1	1	1	1
17	1	1	2	2
18	3a	3b	3b	3b
19	2	2	3a	3a
20	1	1	2	2
21	1	1	2	2
22	1	1	2	2
23	1	2	3b	3b
24	2	2	2	2
25	1	1	2	2
26	2	2	3a	3b
27	1	1	1	1
29	1	1	1	1
30	1	2	3a	2
31	1	1	2	2
32	2	1	3a	3a
33	1	1	2	2
34	2	2	3a	3a
35	1	1	3b	3a
37	1	1	1	1
38	1	1	1	1
39	1	1	1	1
40	1	1	2	2
41	1	1	2	3a
43	1	1	1	1
45	2	2	3a	3b
46	1	1	3a	3a
47	2	2	2	2
48	1	1	2	1
50	1	1	2	2
51	1	2	2	3a
52	3a	2	3b	3a
53	1	1	2	2
55	2	1	2	2
56	1	1	2	2
57	1	1	2	2

59	3a	3a	4	4
61	1	1	1	1

Tabelle 12: KDOQI Stadieneinteilung mit Verlaufskontrolle; Gruppe CsA aktuell

Legende:

Pat Nr.:	Patienten Nummer
KDOQI Krea1:	KDOQI Stadieneinteilung anhand 1. Kreatininwert
KDOQI Krea2:	KDOQI Stadieneinteilung anhand Kreatinin Verlaufskontrolle
KDOQI CystC1:	KDOQI Stadieneinteilung anhand 1. Cystatin C Wert
KDOQI CystC2:	KDOQI Stadieneinteilung anhand Cystatin C Verlaufswert
Gelb Spalte:	Bei Verlaufsmessung unter CsA Therapie
Weiß Spalte:	Bei Verlaufsmessung CsA Therapie Beendet

KDOQI Stadieneinteilung (Berechnung anhand Cystatin C)

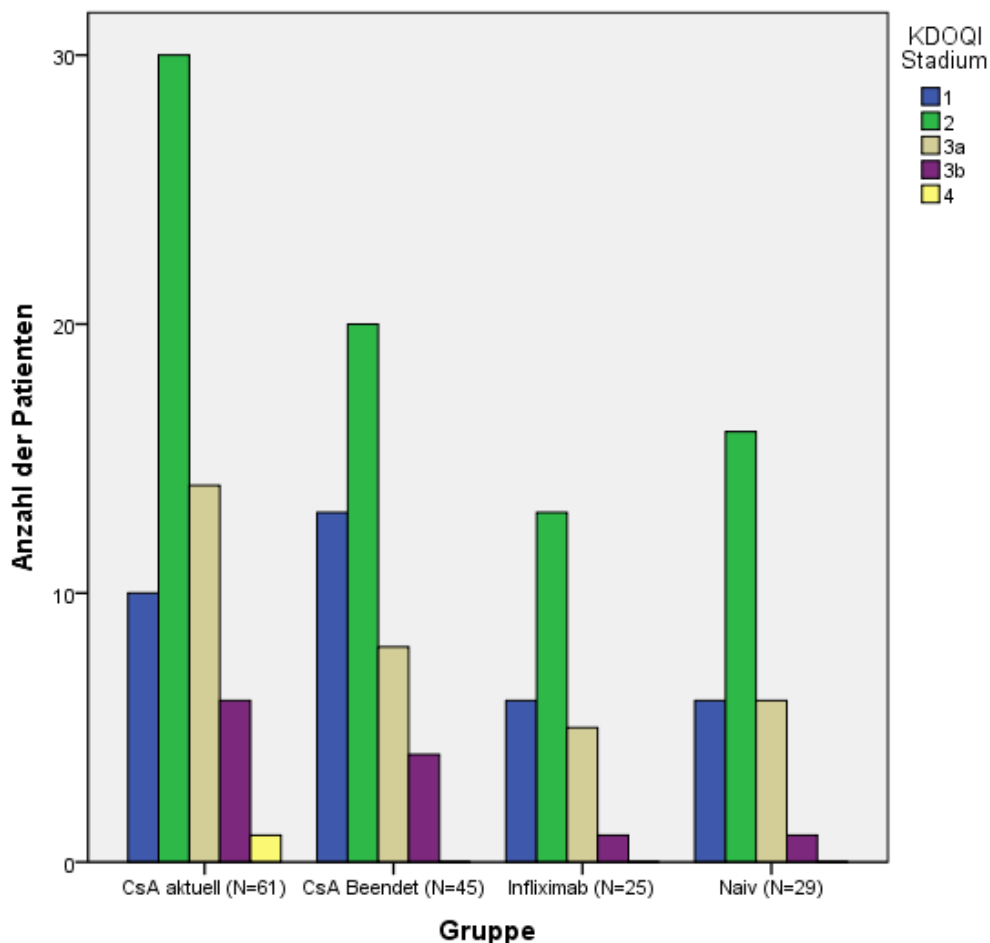


Abbildung 20: KDOQI Stadieneinteilung innerhalb der einzelnen Gruppen; Berechnung anhand Cystatin C

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

KDOQI Stadieneinteilung (Berechnung anhand Kreatinin)

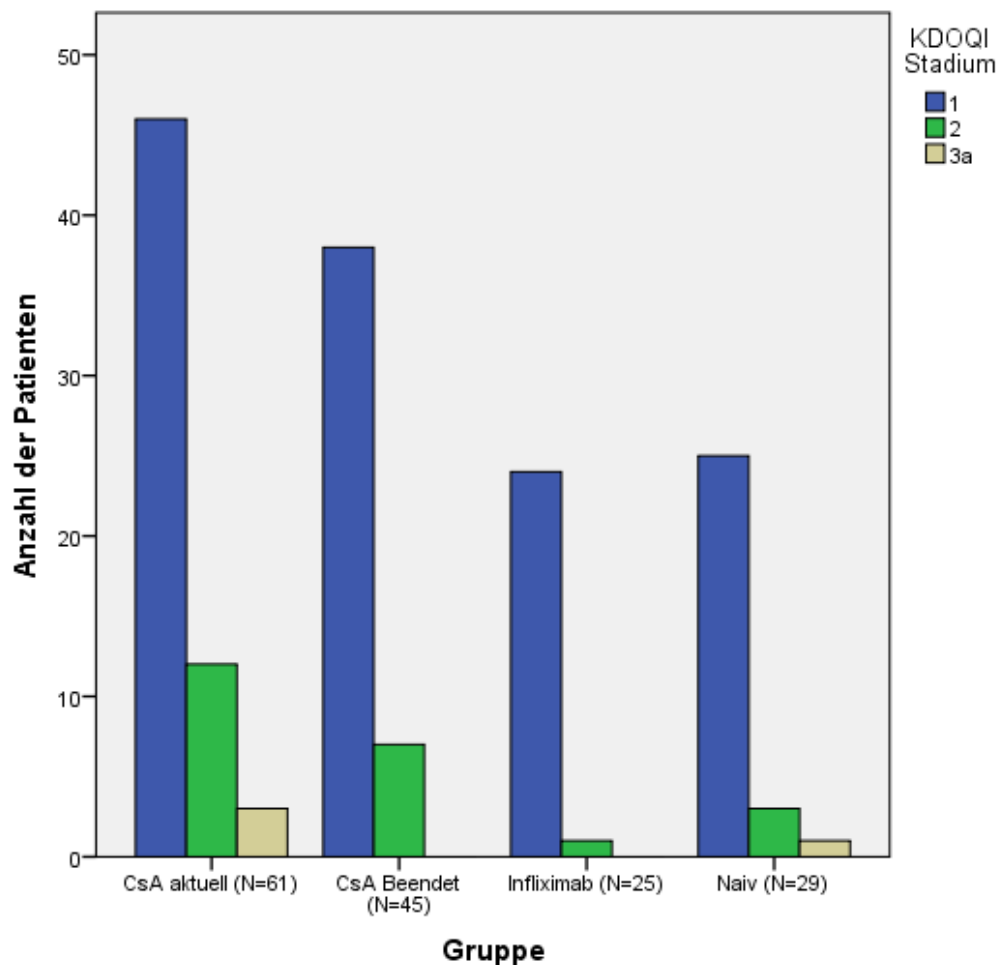


Abbildung 21: KDOQI Stadieneinteilung innerhalb der einzelnen Gruppen; Berechnung anhand Kreatinin

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

5.2.1 Cystatin C und Kreatinin

Es zeigten sich eine heterogene Verteilung der Cystatin C und Kreatinin Erhöhung innerhalb der von uns untersuchten Gruppen. Der in der Literatur beschriebene Referenzbereich für Cystatin C ist abhängig von Alter und Geschlecht und variiert zwischen 0,31-0,79mg/l bzw. 0,4-0,99 mg/l. Der Referenzbereich für Kreatinin liegt zwischen 0,6-1,1mg/dl bei Frauen und 0,7-1,3 mg/dl bei Männern. In der Gruppe CsA aktuell zeigte sich mit 46 von 61 (75,4%) Patienten der höchste Anteil an erhöhten Cystatin C Werten. In der Gruppe CsA Beendet wiesen 26 von 45 (57,8%) Patienten erhöhte Cystatin C Werte auf. In der Gruppe Infliximab wiesen 15 von 25 (60%) Patienten erhöhte Cystatin C auf. 9 dieser 15 (60%) Patienten haben in Ihrer Medikamentenanamnese Ciclosporin als Vortherapie angegeben. Den geringsten Anteil an Patienten mit erhöhter Cystatin C Werten zeigte sich in der Gruppe der naiven Patienten. Hier wiesen 15 von 29 (51,7%) Patienten einen erhöhten Cystatin C Wert auf (siehe Tabelle 13).

In der Gruppe CsA aktuell zeigten 2 von 61 (3,3%) Patienten eine pathologische Kreatinin Erhöhung. In der Gruppe CsA Beendet zeigten ebenfalls 2 von 45 (4,4%) Patienten einen pathologisch erhöhten Kreatinin Wert. In der Gruppe der Patienten unter Infliximab Therapie zeigten sich keine pathologisch erhöhte Kreatinin Werte.

In der Gruppe der naiven Patienten zeigte sich bei 2 von 29 (6,9%) Patienten ein pathologisch erhöhter Kreatinin Wert.

Cystatin C und Kreatinin Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell):

Bei 49 von 61 (80,3%) Patienten der Gruppe CsA aktuell erfolgte eine Verlaufskontrolle mit erneuter Erhebung von Kreatinin und Cystatin C. 34 von 49 (69,4%) waren zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle weiterhin unter CsA Therapie. 15 von 49 (30,6%) hatten die CsA Therapie zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle beendet.

Die in der Verlaufskontrolle erhobenen Kreatinin Werte zeigten bei 25 von 49 (51%) Patienten einen höheren Wert im Vergleich zu der Erstuntersuchung. 23 von 49 (46,9%) Patienten zeigten einen niedrigeren Wert. Bei einem von 49 (2,0%) Patienten wurde der identische Wert wie in der Erstuntersuchung gemessen.

Bei den Patienten, welche zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle weiterhin unter CsA Therapie waren, zeigte 1 von 34 (2,9%) Patienten den gleichen Kreatininwert. 21 von 34 (61,8%)

zeigten einen höheren Kreatininwert. 12 von 34 (35,3%) Patienten zeigten einen niedrigeren Kreatininwert.

Bei den Patienten, welche zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle die CsA Therapie beendet hatten, zeigten 4 von 15 (26,7%) Patienten einen höheren Kreatininwert. 11 von 15 (73,3%) zeigten einen niedrigeren Kreatininwert.

Es zeigte sich bei 23 von 49 (46,9%) Patienten ein Anstieg von Cystatin C. Bei 24 von 49 (48,9%) Patienten zeigte sich ein niedrigerer Cystatin C Wert im Vergleich zu der Erstuntersuchung. Bei 2 von 49 (4%) Patienten zeigte sich der identische Cystatin C Wert im Vergleich zur Erstuntersuchung.

Bei den Patienten, welche zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle weiterhin unter CsA Therapie waren, zeigte 1 von 34 (2,9%) den gleichen Cystatin C Wert. 18 von 34 (52,9%) Patienten zeigten einen höheren Cystatin C Wert. 15 von 34 (44,1%) Patienten zeigten in der Verlaufskontrolle einen niedrigeren Cystatin C Wert.

Bei den Patienten, welche zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle die Therapie mit CsA Beendet hatten, zeigte 1 von 15 (6,7%) den gleichen Cystatin C Wert. 5 von 15 (33,3%) zeigten einen höheren Cystatin C Wert. 9 von 15 (60%) zeigten einen niedrigeren Cystatin C Wert.

Laborwerte mit Verlaufskontrolle (Gruppe CsA aktuell)

Pat Nr.	CystC1	CystC2	Referenz	GFR Cyst1	GFR Cyst2	Krea1	Krea2	GFR Krea 1	GFR Krea2
1	0,96	1,23	0,31-0,79	60,89	43,64	1,11	1,21	112,94	99,06
2	0,91	0,87	0,31-0,79	79,94	84,51	1,04	0,91	101,04	117,91
3	0,96	0,98	0,31-0,79	72,54	70,02	1,06	0,94	101,35	115,56
4	1,19	1,02	0,31-0,79	55,24	67,52	1,06	0,91	102,28	122,14
5	0,94	0,90	0,40-0,99	73,96	78,04	0,82	0,81	113,82	113,78
6	1,28	1,35	0,41-0,99	47,11	43,54	1,03	1,04	98,75	70,21
7	0,78		0,40-0,99	95,73		0,80		138,67	
8	1,00	1,02	0,31-0,79	64,73	62,55	1,10	0,97	106,33	122,07
9	1,36	1,55	0,40-0,99	42,27	35,39	0,83	0,82	102,92	102,60
10	1,02	1,14	0,40-0,99	72,55	62,09	0,85	0,97	93,16	66,00
11	1,71		0,40-0,99	46,24		0,87		71,43	
12	1,03	1,06	0,40-0,99	60,80	58,06	0,73	0,71	101,05	100,56
13	1,10	1,15	0,40-0,99	54,86	51,31	0,75	0,73	106,30	105,76
14	0,84	0,75	0,31-0,79	86,79	94,86	0,81	0,79	123,17	122,71
15	1,09		0,40-0,99	57,74		0,97		90,86	
16	1,17		0,31-0,79	57,14		1,30		83,51	
17	0,90	0,96	0,41-0,99	76,27	69,72	0,78	0,73	113,78	116,11
18	1,65	1,96	0,41-0,99	40,19	31,85	1,25	1,48	52,43	42,45
19	1,35	1,32	0,40-0,99	47,28	48,33	0,97	1,04	66,25	60,04
20	0,89	0,94	0,31-0,79	80,09	74,18	1,07	1,11	110,84	105,29
21	1,15	1,00	0,31-0,79	60,25	72,24	0,87	0,81	116,88	119,52
22	0,98	0,93	0,40-0,99	82,47	87,70	0,85	0,72	124,37	129,52
23	1,40	1,39	0,41-0,99	35,39	35,58	1,00	1,17	109,52	89,96
24	1,03	1,08	0,40-0,99	67,48	63,11	0,72	0,78	86,55	83,71
25	0,92	0,90	0,40-0,99	83,79	85,93	0,75	0,80	102,98	100,11
26	1,40	1,52	0,40-0,99	46,12	41,02	0,83	0,95	89,77	64,72
27	0,72	0,68	0,40-0,99	103,36	105,50	0,70	0,72	127,88	124,93
28	0,64		0,40-0,99	120,24		0,62		114,81	
29	0,86	0,86	0,31-0,79	91,95	91,21	0,87	0,85	147,39	146,73
30	1,17	1,13	0,40-0,99	59,39	61,70	0,73	0,75	90,28	88,24
31	0,84	0,81	0,41-0,99	84,15	87,96	0,85	1,10	123,17	93,73
32	1,27	1,26	0,31-0,79	56,54	56,68	1,24	1,00	87,53	111,95
33	0,98	0,98	0,31-0,79	74,69	74,39	0,80	0,88	125,24	119,59
34	1,33	1,55	0,31-0,79	59,59	48,44	1,07	1,13	81,77	76,02
35	1,34	1,19	0,31-0,79	42,41	49,45	1,14	0,94	99,72	125,04
36	1,03		0,31-0,79	61,07		0,85		151,08	
37	0,60	0,58	0,40-0,99	110,05	111,48	0,72	0,74	112,91	111,11
38	0,79	0,75	0,40-0,99	97,50	99,66	0,74	0,78	125,69	122,67
39	0,68	0,71	0,40-0,99	136,37	132,93	0,72	0,70	109,12	109,36
40	1,03	1,05	0,31-0,79	78,35	76,37	1,07	1,03	93,32	97,71

Pat Nr.	CystC1	CystC2	Referenz	GFR Cyst1	GFR Cyst2	Krea1	Krea2	GFR Krea 1	GFR Krea2
41	1,19	1,26	0,31-0,79	62,13	57,36	1,00	0,99	95,45	95,94
42	1,05		0,31-0,79	60,96		0,88		139,16	
43	0,84	0,9	0,40-0,99	115,39	105,29	0,65	0,72	110,29	106,64
44	1,38		0,40-0,99	38,17		0,94		86,64	
45	1,28	1,33	0,40-0,99	46,36	44,32	0,98	1,05	76,08	69,99
46	1,22	1,33	0,41-0,99	52,58	47,70	0,83	0,92	111,02	103,84
47	0,98	1,05	0,40-0,99	75,82	69,18	0,76	0,87	83,56	79,93
48	1,01	0,93	0,31-0,79	81,22	90,63	0,96	0,93	110,09	114,39
49	0,94		0,31-0,79	85,47		0,92		95,44	
50	0,99	0,97	0,31-0,79	66,23	67,78	0,96	0,85	116,20	127,72
51	1,15	1,24	0,31-0,79	60,69	54,91	1,14	1,21	90,22	83,95
52	1,66	1,38	0,40-0,99	37,77	48,27	1,24	0,97	54,06	72,74
53	0,96	0,9	0,31-0,79	78,32	85,33	0,84	0,81	127,14	129,06
54	1,00		0,31-0,79	61,92		1,09		112,39	
55	1,30	1,22	0,31-0,79	60,38	65,69	1,20	1,06	79,11	91,91
56	0,83	0,85	0,31-0,79	83,53	80,93	0,96	0,98	128,60	125,43
57	0,97	0,9	0,40-0,99	79,29	87,23	0,71	0,77	136,10	131,59
58	1,10		0,40-0,99	69,00		0,87		82,29	
59	1,87	1,85	0,41-0,99	27,06	27,45	1,49	1,62	53,32	48,19
60	1,16		0,31-0,79	52,35		1,14		96,76	
61	0,78	0,84	0,40-0,9	108,34	100,27	0,57	0,57	114,83	114,83

Tabelle 13: Laborwerte Verlaufskontrolle; Gruppe CsA aktuell

Legende:

- Pat.: Patient
- CystC1: Wert 1. Cystatin C Bestimmung (mg/l)
- CystC2: Verlaufswert Cystatin C (mg/l)
- Referenz: Referenzbereich Cystatin C (mg/l)
- GFR CystC1: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) anhand 1. Cystatin C Wert
- GFR CystC2: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) anhand Cystatin C
Verlaufswert
- Krea1: Wert 1. Kreatinin Bestimmung (mg/dl)
- Krea2: Verlaufswert Kreatinin (mg/dl)
- GFR Krea1: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) anhand 1. Kreatininwert
- GFR Krea2: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) anhand Kreatinin
Verlaufswert bestimmt
- Gelbe Spalte: Bei Verlaufsmessung unter CsA Therapie
- Weißer Spalte: Bei Verlaufsmessung CsA Therapie Beendet
- Rote Ziffer: Pathologischer Wert
- Leeres Feld: Fehlende Messung

Pathologische Kreatinin Erhöhung

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
CsA aktuell	Gültig	nein	59	96,7	96,7	96,7
		ja	2	3,3	3,3	100,0
		Gesamt	61	100,0	100,0	
CsA Beendet	Gültig	nein	43	95,6	95,6	95,6
		ja	2	4,4	4,4	100,0
		Gesamt	45	100,0	100,0	
Infliximab	Gültig	nein	25	100,0	100,0	100,0
Naiv	Gültig	nein	27	93,1	93,1	93,1
		ja	2	6,9	6,9	100,0
		Gesamt	29	100,0	100,0	

Tabelle 14: Kreatinin Erhöhungen in den einzelnen Gruppen

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Kreatinin Referenzbereich: 0,6-1,3 mg/dl

Pathologische Cystatin C Erhöhung

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
CsA aktuell	Gültig	nein	15	24,6	24,6	24,6
		ja	46	75,4	75,4	100,0
		Gesamt	61	100,0	100,0	
CsA Beendet	Gültig	nein	19	42,2	42,2	42,2
		ja	26	57,8	57,8	100,0
		Gesamt	45	100,0	100,0	
Infliximab	Gültig	nein	10	40,0	40,0	40,0
		ja	15	60,0	60,0	100,0
		Gesamt	25	100,0	100,0	
Naiv	Gültig	nein	14	48,3	48,3	48,3
		ja	15	51,7	51,7	100,0
		Gesamt	29	100,0	100,0	

Tabelle 15: Cystatin C Erhöhungen in den einzelnen Gruppen

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Cystatin C Referenzbereich: 0,31-0,99 mg/l

Kreatininverlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig gleich	1	1,6	2,0	2,0
höher	25	41,0	51,0	53,1
niedriger	23	37,7	46,9	100,0
Gesamt	49	80,3	100,0	
Fehlend System	12	19,7		
Gesamt	61	100,0		

Tabelle 16: Kreatinin Verlaufskontrolle in der Gruppe CsA aktuell

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

gleich: Kreatininwert in Verlaufskontrolle identisch mit Vorwert

höher: Kreatininwert in Verlaufskontrolle höher als Vorwert

niedriger: Kreatininwert in Verlaufskontrolle niedriger als in Vorwert

gesamt: Anzahl der Patienten in der Verlaufskontrolle

fehlend: Anzahl der Patienten die aufgrund fehlender Daten nicht mit in die Berechnung einbezogen sind

Cystatin C Verlaufskontrolle Gruppe CsA aktuell

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	gleich	2	3,3	4,1	4,1
	höher	23	37,7	46,9	51,0
	niedriger	24	39,3	49,0	100,0
	Gesamt	49	80,3	100,0	
Fehlend	System	12	19,7		
Gesamt		61	100,0		

Tabelle 17: Cystatin C Verlaufskontrolle in der Gruppe CsA aktuell

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

gleich: Cystatin C Wert in Verlaufskontrolle identisch mit Vorwert

höher: Cystatin C Wert in Verlaufskontrolle höher als Vorwert

niedriger: Cystatin C Wert in Verlaufskontrolle niedriger als in Vorwert

gesamt: Anzahl der Patienten in der Verlaufskontrolle

fehlend: Anzahl der Patienten die aufgrund fehlender Daten nicht mit in die Berechnung einbezogen sind

5.2.2 Proteinurie

Bei 121 von 145 (83,4%) Patienten konnten wir eine Proteinurie feststellen. 15 von 160 (9,4%) Patienten gehen aufgrund fehlender Daten nicht in diese Statistik ein.

In der Gruppe CsA aktuell finden sich insgesamt 10 von 58 (17,2%) Patienten mit Proteinurie. Durchschnittlich betrug die Proteinurie 3,9mg/dl (SD 9,2; Min-Max 1-30). 3 von 61 (4,9%) Patienten sind aufgrund fehlender Datenlage ausgenommen. Bei 2 von 10 (20%) Patienten mit Proteinurie zeigt sich ein normwertiges Cystatin C. 8 von 10 (80%) Patienten mit Proteinurie weisen ein erhöhtes Cystatin C auf (0,96mg/l-1,40mg/l).

In der Gruppe CsA Beendet finden sich 6 von 41 (14,6%) Patienten mit Proteinurie. Durchschnittlich beträgt die Proteinurie 22,3mg/dl (SD 39,8; Min-Max 1-100) 4 von 45 (8,9%) Patienten sind aufgrund fehlender Datenlage ausgenommen. 2 von 6 (33,3%) Patienten mit Proteinurie haben eine normwertiges Cystatin C. Bei 4 von 6 (66,7%) Patienten mit Proteinurie zeigt sich ein erhöhtes Cystatin C (0,87mg/l-1,88mg/l).

In der Gruppe Infliximab stellten wir bei 4 von 24 (16,7%) Patienten eine Proteinurie fest. Bei allen 4 Patienten wurde eine Proteinurie von 1mg/dl festgestellt. 1 von 25 (4%) Patienten wird aufgrund fehlender Daten aus der Statistik ausgenommen. Es zeigt sich bei 1 von 4 (25%) Patienten mit Proteinurie ein normwertiges Cystatin C. 3 von 4 (75%) Patienten weisen ein erhöhtes Cystatin C auf (1,11mg/l-1,65mg/l).

In der Gruppe der naiven Patienten zeigte sich bei 4 von 22 (18,2%) Patienten eine Proteinurie. Durchschnittlich betrug die Proteinurie 82,5mg/dl (SD 35; Min-Max 30-100). 7 von 29 (24,1%) Patienten sind aufgrund fehlender Datenlage aus der Statistik ausgenommen. Bei 2 von 4 (50%) Patienten mit Proteinurie zeigt sich ein normwertiges, bei 2 Patienten erhöhtes Cystatin C (1,08mg/l).

Proteinurie innerhalb der verschiedenen Gruppen

	CsA aktuell		CsA Beendet		Infliximab		Naive	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Proteinurie	10	17,2	6	14,6	4	16,7	4	18,2
Proteinurie bei norm. Cyst C	2	20	2	33,3	1	25	2	50
Proteinurie bei erh. Cyst C	8	80	4	66,7	3	75	2	50
Fehlende Werte	3	4,9	4	8,9	1	4	7	13,8

Tabelle 18: Proteinurie innerhalb der einzelnen Gruppen

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

erh. Cyst C: Erhöhtes Cystatin C

norm. Cyst C: Normwertiges Cystatin C

Proteinurie in Abhängigkeit von Cystatin C

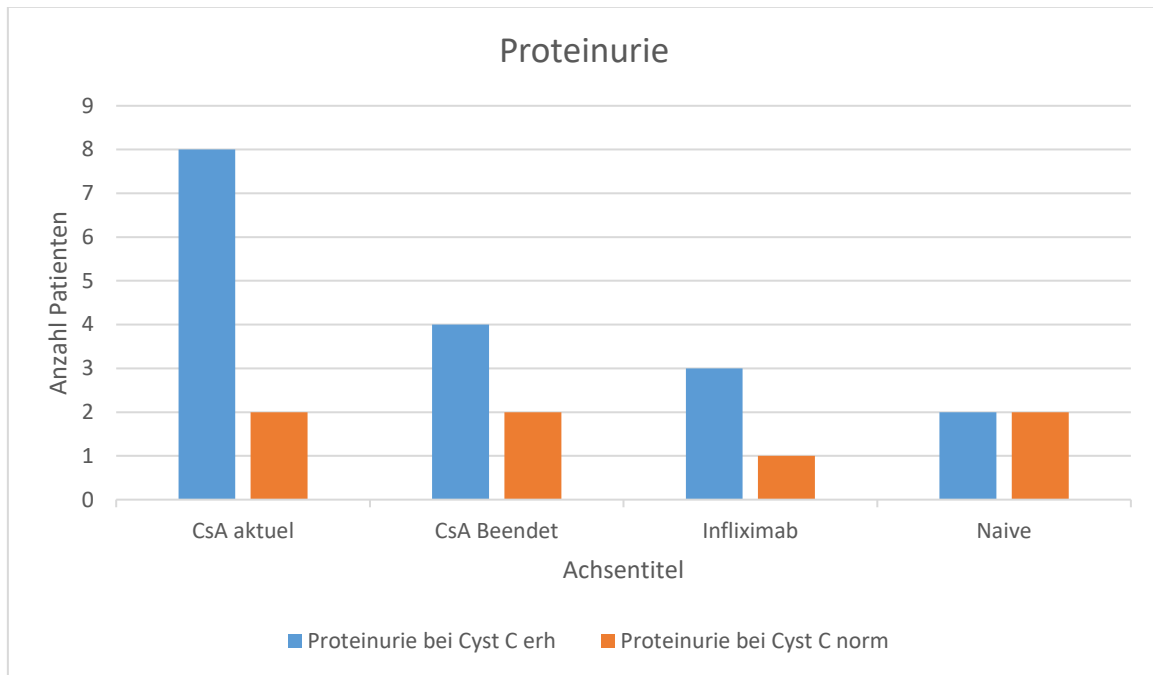


Abbildung 22: Proteinurie in Abhängigkeit von erhöhten bzw. normwertigem Cystatin C

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Cyst C erh: Cystatin C pathologisch erhöht

Cyst C norm: Cystatin C norwertig

5.2.3 Abbruchgründe einer CsA Therapie

Abbruchgründe der CsA Therapie – Gruppe Ciclosporin beendet

In diese Statistik gehen 45 von 45 (100%) Patienten aus der Gruppe CsA Beendet ein. Hierbei zeigte sich als Hauptabbruchgrund einer Therapie mit Ciclosporin das Auftreten von Nebenwirkungen. 30 von 45 (66,7%) Patienten gaben an Ihre Therapie aufgrund

Nebenwirkungen abgebrochen zu haben. Als häufigste Nebenwirkung ursächlich für den Therapieabbruch zeigten sich bei 7 von 30 (23,3%) Patienten das Auftreten gastrointestinaler Beschwerden, sowie bei 7 von 30 (23,3%) eine Hypertonie. Patienten, welche die Therapie mit CsA aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen abgebrochen haben, hatten eine durchschnittliche Therapiedauer von 14,4 Monaten (SD 12,0; Min-Max 1-36). Die durchschnittliche Therapiedauer der Patienten, welche aufgrund neuauftretener Hypertonie die Therapie beendeten, beträgt 35 Monate (SD 38,1, min-Max 4-109).

8 von 45 (17,8%) Patienten gaben sekundären Wirkverlust als Abbruchgrund an. Die durchschnittliche Therapiedauer beträgt 20,6 Monate (SD 12,9; Min-Max 4-40). Bei 4 von 45 (8,9%) Patienten zeigte sich initial kein ausreichendes Ansprechen der Therapie. Die Therapiedauer bis zum Abbruch beträgt 17,8 Monate (SD 14,0; Min-Max 4-35). Bei 3 von 45 (6,7%) Patienten zeigte sich als Abbruchgrund das Vorliegen von Nebenwirkungen einhergehend mit einem sekundären Wirkverlust. Die durchschnittliche Einnahmedauer beträgt 14,3 Monate (SD 8,5; Min-Max 6-23).

Die durchschnittliche Therapiedauer aller Patienten der Gruppe CsA Beendet beträgt 21,1 Monate (SD 21,2; Min-Max 1-109). Die kürzeste Therapiedauer von 1 Monat zeigte sich bei einer Patientin mit Hypothyreose als Komorbidität. Die Therapie wurde hier aufgrund starker Magenschmerzen abgebrochen.

Abbruchgründe der CsA Therapie- Gruppe CsA aktuell:

In unserem Follow-up entwickelten 22 von 61 (36,1%) Patienten aus der Gruppe CsA aktuell unter CsA Therapie Nebenwirkungen oder sie haben bei unzureichendem Ansprechen abgebrochen. Bei 10 von 22 (45,5%) Patienten stellten wir einen sekundären Wirkverlust fest. Die Therapiedauer beträgt durchschnittlich 36,4 Monate (SD 20,4; Min-Max 4-62). 9 von 22 (40,9%) Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen auf eine andere Therapie umgestellt. Die durchschnittliche Therapiedauer beträgt 79,7 Monate (SD 44,8; Min-Max 38-186). Bei 2 von 22 (9,1%) Patienten wurde die Therapie aufgrund nicht mehr bestehender Notwendigkeit nicht weitergeführt. Bei einem dieser zwei Patienten wurde die Therapie ausgeschlossen. Ein Patient hatte die Therapie eigenständig beendet. Die Patienten hatten eine durchschnittliche Therapiedauer von 39 Monaten (SD 36,8; Min-Max 13-65). 1 von 22 (4,5%) Patienten zeigte Nebenwirkungen und sekundären Wirkverlust, sodass die aktuelle Therapie nach 45 Monaten umgestellt wurde.

Als ursächliche Nebenwirkung für den Therapieabbruch zeigt sich bei 5 von 9 (55,6%) Patienten ein Anstieg der Nierenretentionsparameter. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 64,8 Monate (SD 21,5; Min-Max 38-90). 4 von 9 (44,4%) Patienten entwickelten eine Hypertonie. Die Therapiedauer bis zum Abbruch beträgt durchschnittlich 98,3 Monate (SD 62,6; Min-Max 39-186).

Bei den Patienten, welche die Ciclosporin Therapie in der Gruppe CsA aktuell abgebrochen haben, zeigt sich eine durchschnittliche Therapiedauer von 60,2 Monaten (SD 37,7; Min-Max 14-186).

Abbruchgründe der CsA Therapie- Gruppe Infliximab:

15 von 25 (60%) Patienten in der Gruppe der Infliximab Patienten gaben an in der Vergangenheit bereits mittels Ciclosporin therapiert worden zu sein. Hierbei gaben 9 von 15 (60%) Patienten als Abbruchgrund das Aufkommen von Nebenwirkungen an. Bei 6 von 15 (40%) Patienten stellt sekundärer Wirkverlust den Abbruchgrund da. Die Nebenwirkungen ursächlich für einen Therapieabbruch mit CsA stellen sich wie folgt dar: Bei 5 von 9 (55,6%) Patienten werden gastrointestinalen Beschwerden als Abbruchgrund benannt. 1 von 9 (11,1%) Patienten gibt die Erhöhung von Nierenretentionsparameter als ursächliche Nebenwirkung eines Therapieabbruchs an. Ebenfalls 1 von 9 (11,1%) Patienten entwickelte einen Hypertonus. 2 von 9 (22,2%) Patienten geben unspezifische Nebenwirkungen an.

Abbruchgründe CsA Therapie

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
CsA aktuell	Gültig	NW	9	14,8	40,9	40,9	
		Wirkverlust	10	16,4	45,5	86,4	
		keine Notwendigkeit	2	3,3	9,1	95,5	
		NW+Wirkverlust	1	1,6	4,5	100,0	
	Gesamt	22	36,1	100,0			
	Fehlend	System	39	63,9			
	Gesamt		61	100,0			
CsA Beendet	Gültig	NW	30	66,7	66,7	66,7	
		Wirkverlust	8	17,8	17,8	84,4	
		keine Wirkung	4	8,9	8,9	93,3	
		NW+Wirkverlust	3	6,7	6,7	100,0	
	Gesamt	45	100,0	100,0			
Infliximab	Gültig	NW	9	36,0	60,0	60,0	
		Wirkverlust	6	24,0	40,0	100,0	
		Gesamt	15	60,0	100,0		
		Fehlend	System	10	40,0		
		Gesamt		25	100,0		
Naiv	Fehlend	System	29	100,0			

Tabelle 19: Abbruchgründe eine CsA Therapie

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

NW: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen ursächlich für CsA Therapieabbruch

Gruppe			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
CsA aktuell	Gültig	Hypertonie	4	44,4	44,4	44,4
		Niere	5	55,6	55,6	100,0
		Gesamt	9	100,0	100,0	
CsA Beendet	Gültig	Hypertonie	7	23,3	23,3	23,3
		Niere	5	16,7	16,7	40,0
		Parästhesien	1	3,3	3,3	43,3
		GIT	7	23,3	23,3	66,7
		Thrombozytose	1	3,3	3,3	70,0
		Myotonie	2	6,7	6,7	76,7
		Kopfschmerzen	2	6,7	6,7	83,3
		Hypertrichose	1	3,3	3,3	86,7
		Infektanfälligkeit	2	6,7	6,7	93,3
		Gingivahyperplasie	1	3,3	3,3	96,7
		unspez. Unverträglichkeit	1	3,3	3,3	100,0
		Gesamt	30	100,0	100,0	
		Infliximab	Gültig	Hypertonie	1	11,1
Niere	1			11,1	11,1	22,2
GIT	5			55,6	55,6	77,8
unspez. Unverträglichkeit	2			22,2	22,2	100,0
Gesamt	9			100,0	100,0	

Tabelle 20: Ursächliche Nebenwirkungen für einen CsA Therapieabbruch; einzelne Gruppen

Legende:

CsA aktuell: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Ciclosporin therapiert wurden.

CsA Beendet: Patienten, welche zu einem früheren Zeitpunkt mit Ciclosporin therapiert wurden.

Infliximab: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung mittels Infliximab therapiert wurden.

Naive: Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

GIT: Gastrointestinaltrakt

Abbruchgründe CsA- Gesamtkollektiv

In dem gesamten Kollektiv der von uns untersuchten Gruppen befinden sich 82 von 160 (51,3%) Patienten mit Abbruch einer Ciclosporin Therapie.

48 von 82 (58,5%) Patienten mit Zustand nach Abbruch einer CsA Therapie geben Nebenwirkung ursächlich für den Therapieabbruch an. 41 von 48 (85,4%) Patienten geben 1 Nebenwirkung ursächlich für den Therapieabbruch an. Bei 7 von 48 (14,6%) Patienten beträgt die Anzahl der Nebenwirkungen ursächlich für den Therapieabbruch 2. 24 von 82 (29,3%) Patienten begründen den Therapieabbruch aufgrund von sekundären Wirkverlust. Bei 4 von 82 (4,9%) Patienten bestand initial kein Ansprechen der Therapie. 2 von 82 (2,4%) Patienten beendeten die Therapie mit CsA da keine Notwendigkeit mehr für eine systemische Therapie bestand. Das Auftreten von Nebenwirkungen einhergehend mit einem sekundären Wirkverlust stellte für 4 von 82 (4,9%) Patienten den Abbruchgrund dar.

Als häufigste Nebenwirkung ursächlich für einen Abbruch der Therapie mit CsA wird das Auftreten einer Hypertonie verzeichnet. 12 von 48 (25%) Patienten geben dies als Abbruchgrund an. Die durchschnittliche Therapiedauer beträgt 58 Monate. Das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen stellt ebenfalls für 12 von 48 (25%) Patienten den Abbruchgrund da. 11 von 48 (22,9%) Patienten geben pathologisch erhöhte Nierenretentionsparameter als Abbruchgrund an. Das Auftreten einer Myotonie, Kopfschmerzen oder erhöhter Infektanfälligkeit, wird jeweils von 2 von 48 (4,2%) Patienten als Abbruchgrund genannt. Das Auftreten von Parästhesien, Thrombozytose, Hypertrichose oder einer Gingivahyperplasie wird jeweils von 1 von 48 (2,1%) Patienten als unerwünschte Nebenwirkung ursächlich für den Therapieabbruch genannt. 3 von 48 (6,3%) Patienten geben unspezifische Nebenwirkungen an.

Nebenwirkungen ursächlich für Therapieabbruch mit CsA

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Hypertonie	12	25,0	25,0	25,0
Niere	11	22,9	22,9	47,9
Parästhesien	1	2,1	2,1	50,0
GIT	12	25,0	25,0	75,0
Thrombozytose	1	2,1	2,1	77,1
Myotonie	2	4,2	4,2	81,3
Kopfschmerzen	2	4,2	4,2	85,4
Hypertrichose	1	2,1	2,1	87,5
Infektanfälligkeit	2	4,2	4,2	91,7
Gingivahyperplasie	1	2,1	2,1	93,8
unspez. Unverträglichkeit	3	6,3	6,3	100,0
Gesamt	48	100,0	100,0	

Tabelle 21: Ursächliche Nebenwirkungen für einen CsA Therapieabbruch, Gesamtkollektiv

Legende:

GIT: Gastrointestinaltrakt

Abbruchgründe CsA Therapie (gesamtes Kollektiv)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig NW	48	58,5	58,5	58,5
Wirkverlust	24	29,3	29,3	87,8
keine Wirkung	4	4,9	4,9	92,7
keine Notwendigkeit	2	2,4	2,4	95,1
NW+Wirkverlust	4	4,9	4,9	100,0
Gesamt	82	100,0	100,0	

Tabelle 22: Abbruchgründe einer CsA Therapie, Gesamtkollektiv

Legende:

GIT: Gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Tenesmen)

NW: Nebenwirkung

Abbruchgründe einer CsA Therapie (Gesamtes Kollektiv)

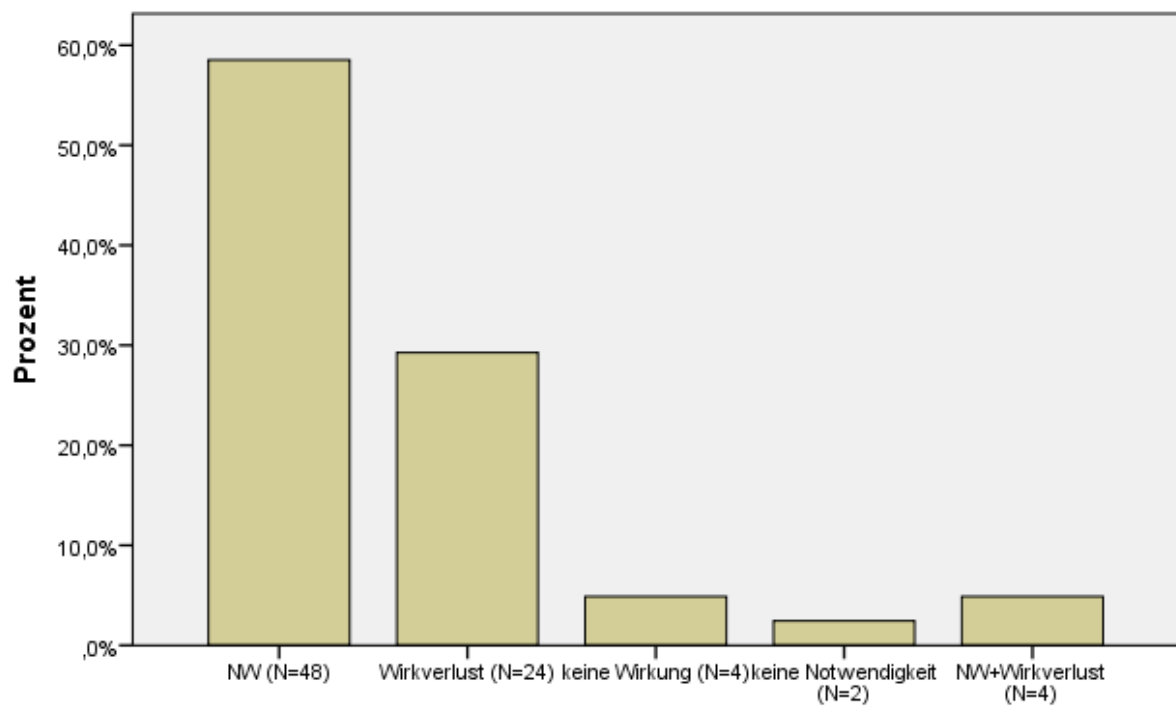


Abbildung 23: Abbruchgründe eine CsA Therapie

Legende:

NW:	Nebenwirkung
Wirkverlust:	sekundärer Wirkverlust der Therapie
Keine Wirkung:	Therapie initial ohne Effekt
Keine Notwendigkeit:	Aufgrund milder Ausprägung keine systemische Therapie mehr notwendig
NW+Wirkverlust:	Patient klagte über sekundären Wirkverlust und Nebenwirkungen

6. Diskussion

Das Ziel unserer Untersuchung war die Überprüfung des Sicherheitsprofils sowie die Drugsurvival bei längeren Therapiezyklen mit CsA. Als Kontrollgruppen wurden Patienten mit Infliximab oder therapienaive Patienten untersucht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, von einer Therapie mit CsA profitieren. Hierbei konnten wir anhand PASI Reduktion sowie Bestimmung des DLQI Werts bei 36 von 46 (78,3%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer >24 Monate ein gutes Ansprechen der Therapie ohne erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu einer kürzeren CsA Therapiedauer zeigen. Die Patienten mit einer CsA Therapiedauer zwischen 25 und 72 Monaten zeigten im Vergleich zu einer CsA Therapiedauer <24 Monate ein geringeres Auftreten an Nebenwirkungen. Ab einer Therapiedauer von >73 Monaten zeigten sich im Durchschnitt erneut eine erhöhte Krankheitslast (Erhöhung von PASI und DLQI). Bekannte und in der Patienteninformation erwähnte Nebenwirkungen wie Hypertrichose, Hypertonus, Gingivahyperplasie, gastrointestinale Beschwerden, Myopathien und ein Anstieg von Nierenretentionswerten, haben sich in unserer Kohorte bestätigt. Die höchste Anzahl an Nebenwirkungen pro Patient in der Gruppe CsA aktuell, ermittelten wir bei einer CsA Therapiedauer >96 Monate. Hier zeigten 4 von 4 (100%) Patienten therapiebedingte Nebenwirkungen bei einem Mittelwert von 3 Nebenwirkungen pro Patient (SD 0,8; Min-Max; 2-4). Vor Therapieeinleitung sind der Ausschluss bestimmter Komorbidität sowie das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen mit dem Patienten zu erörtern, insbesondere Hypertonie oder Nierenfunktionseinschränkungen.

Weiterhin konnten wir in unserer Kohorte bei der Bestimmung der Blutwerte erhöhte Sensitivität von Cystatin C gegenüber Kreatinin in der Diagnostik von Nierenfunktionseinschränkungen zeigen.

Allgemeine klinische Charakteristika:

Das hier beschriebene Patientenkollektiv setzt sich zu 1/3 aus weiblichen Patienten und zu 2/3 aus männlichen Patienten zusammen. Ältere epidemiologische Studien sprechen dafür, dass Männer und Frauen gleichermaßen von der Krankheit betroffen sind [44]. Laut aktuelleren Kenntnissen sind Männer mit 60% etwas häufiger betroffen als Frauen [4].

Psoriasis spezifische klinische Daten:

Die Verteilung von Psoriasis Typ I (80%) und Typ II (20%) liegt etwas höher als die in der Literatur beschriebenen Angaben von 60% Typ I Psoriasis. 67 von 160 (41,9%) der Patienten

in unserer Beobachtung beschreiben unspezifische Gelenkbeschwerden. Bei 24 von 160 (15%) Patienten ist eine Psoriasis-Arthritis gesichert. In der aktuellen S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris wird die Prävalenz zur Psoriasis-Arthritis bei Psoriasis Patienten mit einem Wert zwischen 6-73% angegeben, wobei die Rate an subklinisch entzündlichen Manifestationen bei Psoriasis Patienten mit 15-47% angegeben wird [1]. Die niedrige Prävalenz von Patienten mit Psoriasis-Arthritis in unserer Untersuchung, lässt sich aufgrund der hohen Anzahl an Patienten unter CsA Therapie in unserem Patientenkollektiv erklären. CsA ist nicht für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die von uns ermittelten Patienten mit Psoriasis-Arthritis aus der Gruppe CsA aktuell, wurden im Verlauf auf eine andere Therapie umgestellt, bzw. im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit in unserem Rheumaboard vorgestellt. In älterer Literatur wird die Prävalenz von Psoriasis-Arthritis mit 20% angegeben [4]. Die aktuellen Studien höhere Prävalenzangabe einer Psoriasis-Arthritis lässt sich aufgrund erhöhter Awareness, neueren Untersuchungen und verstärkter interdisziplinärer Zusammenarbeit erklären, sodass die Diagnose einer Psoriasis-Arthritis häufiger und früher gestellt wird [45, 46].

Lebensqualität:

Die Ermittlung der Lebensqualität (LQ) unserer gesamten Kohorten (CsA aktuell, CsA naiv, Infliximab und CsA Beendet) zeigt im Mittel einen Wert von 5,6 auf. Somit liegt dieser 3,2 Punkte tiefer als der in der Literatur beschriebene Mittelwert von 8,8 für therapienaive Patienten mit Psoriasis [13]. In dem ermittelten LQ Wert von Finlay und Lewis gehen 30 Studien mit insgesamt 2468 Patienten ein. Bei den von uns untersuchten Patienten handelt es sich um eine vorselektionierte Kohorte, die in einem Spezial-Zentrum rekrutiert wurden. Eine geringere Einschränkung der Lebensqualität kann aufgrund des effizienten Managements der Patienten resultieren. Zudem waren 125 von 160 (78,1%) der von uns untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Systemtherapie, was bei gutem Ansprechen in einer Reduktion von PASI und DLQI resultiert.

Die größte Einschränkung der LQ ermittelten wir bei den systemisch therapienaiven Patienten. Der DLQI Wert betrug hier im Mittelwert 13 (SD 6,5; Min-Max; 1-28). Es zeigte sich ein PASI Mittelwert von 10,3 (SD 3,6; Min-Max; 3,6-17,5).

In der Gruppe der CsA aktuell beobachteten wir einen DLQI Mittelwert von 3,4. Auffällig war hierbei, dass manche Patienten sehr gut auf CsA ansprachen, andere hingegen gar nicht. Die Dauer der CsA Therapie scheint in diesem Zusammenhang erst ab dem Überschreiten eines gewissen Zeitpunkts auf die LQ Einfluss zu nehmen. Bei Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer Therapiedauer von 25-48 Monaten und 49-72 Monaten zeigte sich in unserer Untersuchung eine geringere Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten

der Gruppe CsA aktuell mit Therapiedauer von 0-24 Monaten. Der durchschnittliche DLQI Wert in der Gruppe 25-48 Monate beträgt 2,7 (SD 3,9; Min-Max 0-15). In der Gruppe 49-72 Monate 1,7 (SD 2,9; Min-Max 0-11). Bei Patienten mit einer CsA Therapiedauer von 0-24 Monaten beträgt der durchschnittlich ermittelte DLQI Wert 3 (SD 1,3; Min-Max 0-13). Ab einer CsA Therapiedauer von ≥ 73 Monaten zeigte sich nicht nur eine Verschlechterung des DLQI mit einem durchschnittlichen Wert von 5,8 (SD 5,5; Min-Max 1-15) sondern auch wie zu erwarten ein Anstieg des PASI Werts mit einem durchschnittlichen Wert von 6,9 (SD 3,1; Min-Max 3-11,9). Zudem beobachteten wir bei allen Patienten (100%) mit CsA Therapiedauer >73 Monate das Aufkommen von therapiebedingten Nebenwirkungen.

In unserer Beobachtung ermittelten wir die größte Einschränkung der LQ bei Patienten mit einer CsA Therapiedauer von > 96 Monaten. Hier zeigte sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 13 (SD 7,4; Min-Max; 2-18) mit einem durchschnittlichen PASI Wert von 4,5 (SD 6,1; Min-Max 0,6-11,5). 1 von 3 (33,3%) Patienten mit CsA Einnahmedauer >96 Monate zeigte einen PASI Wert >10 (11,5). Bei Patienten mit CSA Einnahmedauer >96 Monate ermittelten wir mit durchschnittlich 3 Nebenwirkungen pro Patient die höchste durchschnittliche Anzahl an Nebenwirkungen pro Patient (SD 0,8; Min-Max 2-4).

In der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer von 0-24 Monaten ermittelten wir einen durchschnittlichen DLQI Wert von 3 (SD 1,3; Min-Max 0-13) bei einem durchschnittlichem PASI Wert von 1,7 (SD 1,2; Min-Max 0-3,5). Bei 80% der Patienten dieser Gruppe zeigten sich Nebenwirkungen der Therapie. Im Durchschnitt beobachteten wir 1,8 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,3; Min-Max 0-4).

Bei Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer von 25-48 Monaten ermittelten wir einen durchschnittlichen DLQI Wert von 2,7 (SD 3,9; Min-Max 0-15) bei einem durchschnittlichen PASI Wert von 2,1 (SD 3,2; Min-Max 0-12,7). In dieser Gruppe beobachteten wir bei 75% der Patienten therapiebedingte Nebenwirkungen. Die Patienten dieser Gruppe zeigten durchschnittlich 2,1 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,6; Min-Max 0-6).

Bei Patienten mit einer CsA Therapiedauer von 49-72 Monaten ermittelten wir mit einem Wert von durchschnittlich 1,7 den geringsten DLQI (SD 2,9; Min-Max 0-11) bei einem durchschnittlichen PASI von 3 (SD 3,2; Min-Max 0-10). In dieser Gruppe zeigten sich das geringste Aufkommen von Nebenwirkungen (62,5%) sowie mit einem Wert von 1,3 die niedrigste durchschnittliche Anzahl der Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,1; Min-Max 0-3).

Bei Patienten mit einer CsA Therapiedauer von 73-96 Monaten ermittelten wir einen durchschnittlichen DLQI Wert von 5,8 (SD 5,5; Min-Max 1-15) bei einem durchschnittlichen PASI Wert von 6,9 (SD 3,1; Min-Max 3-11,9). Alle (100%) Patienten dieser Gruppe klagten über Nebenwirkungen. Die durchschnittliche Anzahl an Nebenwirkungen pro Patient bei einer CsA Therapiedauer von 73-96 Monaten beträgt 1,7 (SD 0,5; Min-Max; 1-2).

Es ist zu diskutieren, ob die Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der Nebenwirkungen oder durch sekundären Wirkverlust, ersichtlich an einem steigendem PASI, resultiert. In den ersten Monaten der Therapie konnten wir eine gute Lebensqualität beobachten. Hier zeigte sich bei den Patienten mit Therapiedauer <72 Monate ein durchschnittlicher DLQI < 3 bei durchschnittlichen PASI Werten <3. Zudem zeigten Patienten mit einer Therapiedauer <72 Monate ein geringeres Aufkommen an therapiebedingten Nebenwirkungen. Ab einer CsA Therapiedauer >73 Monate zeigten sich bei allen (100%) Patienten therapiebedingte Nebenwirkungen. Zudem ermittelten wir eine Verschlechterung sowohl von PASI Werten als auch von DLQI, jeweils mit Werten >3. Somit resultiert eine Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund häufigerem Vorkommen von therapiebedingter Nebenwirkungen sowie aufgrund sekundärem Wirkverlust einhergehend mit einer Erhöhung der von uns ermittelten PASI Werten.

In der Arbeit von Finlay et al. wurde ein DLQI von 3,3 bei 266 Patienten mit intermittierender CsA Therapie (< 24 Monate) ermittelt [47]. In einer weiteren Studie wurde ein DLQI von 2,7 nach 12-wöchiger CsA Therapie ermittelt [48]. Daten bezüglich der DLQI von Psoriasis Patienten mit vergleichbar langer Therapiedauer von CsA können aufgrund mangelnder Studienlage nicht herangezogen werden. Die LQ der Patienten in der Gruppe CsA Beendet betrug in unserer Kohorte 5,4. 39 von 45 (86,7%) Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt bereits eine andere Systemtherapie erhalten. Die Patienten unter Systemtherapie zeigten hierbei einen durchschnittlichen DLQI Wert von 5,6 (SD 5; Min-Max 0-17). 4 von 45 (8,9%) Patienten waren zu diesem Zeitpunkt unter Lokaltherapie. Hier zeigte sich ein durchschnittlicher DLQI Wert von 2,3 (SD 1,7; Min-Max 0-4). 2 von 45 (4,4%) Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt keine Therapie und hatten einen durchschnittlichen DLQI Wert von 7,5 (SD 0,7; Min-Max 7-8).

Der von uns ermittelte DLQI von 2,3 bei Patienten mit Infliximab Therapie, entspricht in etwa dem in der Literatur beschriebenen Wert von 2,8 [49]. In dieser Studie der australischen Kollegen wurde die LQ von Psoriasis Patienten nach 98 Wochen Infliximab Therapie bestimmt.

PASI:

Die Krankheitslast der Psoriasis wird sowohl durch den DLQI, als auch durch den PASI Wert beurteilt. Der PASI Wert gilt als Krankheitsaktivitätsscore und wird als Instrument zur Überprüfung der Therapiewirksamkeit eingesetzt.

Die PASI Werte wurden in allen von uns untersuchten Gruppen erhoben. Hierbei ergab sich ein heterogenes Bild Anhand der Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten.

Systemtherapienaive Patienten wiesen in unserer Kohorte den höchsten PASI Mittelwert von 10,3 (SD 3,6; Min-Max 3,6-17,5) auf. Gemäß dem gegenwärtigen Stand der Leitlinien wird die Psoriasis mit einem PASI von > 10 als schwer bezeichnet und eine PASI Reduktion von 75% (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen [1]. Neuere Erkenntnisse fordern bei einer erfolgreichen Therapie einen PASI Wert < 3 bei einem DLQI Wert < 3 („rules of 3“) [50]. Die aktuellen PASI-Werte wurden in der Gruppe der CsA aktiven Patienten mit einem durchschnittlicher PASI von 2,9 (SD 3,3; Min-Max 0-12,7) ermittelt. In der Literatur existieren wenig vergleichbare Studien mit einer PASI Erhebung bei einer Langzeittherapie mittels CsA. Jedoch konnten wir im Vergleich zur Studie von Karamata und Gandhie einen wesentlich geringeren PASI ermitteln. In der indischen Studie wurde der PASI Wert bei Patienten mit Psoriasis und 6-monatiger CsA Therapie mit einem Mittelwert von 7,37 erhoben [51]. In unserer Kohorte konnten wir in der Gruppe CsA aktuell Daten bis zu einer Therapiedauer von mehr als 96 Monaten und durchschnittlich 51,7 Monaten ermitteln. In dem CsA aktiven Patientenkollektiv gaben mehr als 70% der Patienten (43 von 61) einen zusätzlichen Gebrauch von Lokalthherapie an, welche die Reduktion des PASI positiv beeinflusst, wobei die Kohorte von 18 von 61 (29,5%) Patienten mit ausschließlicher CsA Therapie einen geringeren PASI Wert von 1,8 aufzeigte (SD 3,2; Min-Max 0-11,9). Mit unserer Untersuchung konnten wir erstmalig zeigen, dass ein Anteil der Patienten im Hinblick auf die PASI Reduktion, von einer Langzeit CsA Therapie profitieren. Bis zu einer CsA Therapiedauer < 72 Monate ermittelten wir in der Gruppe CsA aktuell, durchschnittliche PASI Werte < 3 . Allerdings zeigten sich bei Patienten mit längerer Therapiedauer (> 73 Monate) ein Anstieg der PASI Werte sowie auch eine erhöhte Einschränkung der Lebensqualität. Eine Erklärung hierfür kann das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen sein, welche wir bei Patienten mit einer CsA Therapiedauer > 73 Monaten beobachtet haben.

Die Gruppe der Patienten CsA Beendet Therapie weist mit einem Mittelwert von 2,8 einen etwas geringeren PASI Wert als in der Gruppe der CsA Aktiven vor. 39 von 45 (86,7%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung erneut unter einer anderen Systemtherapie.

Die geringste Krankheitsaktivität gemessen am PASI Wert, beobachteten wir bei der Gruppe der Patienten mit Infliximab Therapie. Hier wurde ein durchschnittlicher PASI Wert von 1,9 bestimmt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung:

In unserer Untersuchung konnten wir beobachten, dass die Patienten unter CsA Therapie (Gruppe CsA aktuell) im Vergleich zu den Kontrollgruppen am häufigsten über therapieabhängige Nebenwirkungen berichten. Im Durchschnitt treten in der Gruppe CsA aktuell 1,8 unerwünschte Arzneimittelwirkungen pro Patient auf (SD 1,3; Min-Max 0-6). Hierbei zeigte sich das durchschnittlich höchste Aufkommen an Nebenwirkungen, durchschnittlich 3 Nebenwirkungen pro Patient (SD 0,8; Min-Max 2-4), in dem Patientenkollektiv (N=4) mit der längsten Therapiedauer (>96 Monate). Insgesamt stellten wir bei 47 von 61 (77%) der CsA aktiven Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen fest.

Es zeigte sich ein heterogenes Aufkommen von Nebenwirkungen in der Gruppe CsA aktuell in Bezug auf die CsA Therapiedauer.

Bei einer CsA Therapiedauer von aktuell ≤ 24 Monaten zeigte sich bei 12 von 15 (80%) Patienten Nebenwirkungen. In der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer zwischen 25 und 48 Monaten zeigten 15 von 20 (75%) Patienten Nebenwirkungen. Bei Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer von 49-72 Monaten zeigte sich bei 10 von 16 (62,5%) Patienten Nebenwirkungen. 6 von 6 (100%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit CsA Therapiedauer 73-96 Monate zeigten Nebenwirkungen der Therapie. 4 von 4 (100%) der Patienten aus der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer >96 Monate zeigten Nebenwirkungen. Das Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe CsA aktuell zeigte sich ab einer CsA Therapiedauer >73 Monate bei allen 10 Patienten (6 Patienten mit CsA Therapiedauer von 73-96 Monaten und 4 Patienten mit CsA Therapiedauer >96 Monate). Insgesamt zeigte sich in der Gruppe CsA aktuell ein vermehrtes Auftreten von mehreren Nebenwirkungen bei einem Patienten ab einer CsA Therapiedauer > 73 Monate. 4 von 10 (40%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit CsA Therapiedauer >73 Monate zeigten das Auftreten einer Hypertrichose, 4 von 10 (40%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer >73 Monate zeigten Parästhesien. 3 von 10 (30%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer >73 Monate entwickelten einen Hypertonus, 3 von

10 (30%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer CsA Therapiedauer >73 Monate zeigten eine Gingivahyperplasie.

Bei der Patientengruppe unter aktueller CsA Einnahme traten insgesamt bei 47 von 61 (77%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Am häufigsten konnten wir Hypertrichosen bei 22 von 61 (36,1%) Patienten, Parästhesien bei 18 von 61 (29,5%) Patienten, Hypertonus bei 13 von 61 (21,3%) feststellen.

In der Gruppe CsA Beendet zeigten sich die unter vorheriger CsA Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen wie Hypertrichose, gastrointestinale Nebenwirkungen, Parästhesien und Gingivahyperplasie, vollständig rückläufig. Ebenfalls zeigten 7 von 9 (77,8%) Patienten der Gruppe CsA Beendet mit unter CsA Therapie entwickeltem Hypertonus, nach Beendigung der CsA Therapie rückläufige Blutdruckwerte ohne Therapie.

Studien mit vergleichbarer langer Therapiedauer von CsA sind bisher nicht beschrieben. Selbst in der Analyse des deutschen Psoriasis Registers „PsoBest“ in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, ist die durchschnittliche CsA Therapiedauer mit 7,8 Monate um ein vielfaches geringer als in der von uns durchgeführten Studie [52]. In dieser Analyse zeigte sich ein im Vergleich zu unserem ermitteltem Mittelwert von 1,8 Nebenwirkungen pro Patient (Gruppe CsA aktuell) ein etwas geringerer Mittelwert von 1,1 Nebenwirkungen pro Patient (SD 1,8; Min-Max 0-14). Eine weitere finnische Studie hat ebenfalls die Nebenwirkungen einer CsA Therapie bei Psoriasis Patienten untersucht. Diese Studie schließt 31 Patienten mit einer maximale CsA Therapiedauer von 12 Wochen ein. Hier beschreiben die Autoren das Aufkommen von Nebenwirkungen bei 97% der Patienten. Wobei hier am häufigsten über Müdigkeit berichtet wird (48%), gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden (39%) und an dritter Stelle mit jeweils 35% Infekte und Parästhesien [48]. Im British Journal of Dermatology wurde 1993 eine Studie von Laburte und Grossman, bezüglich der Sicherheit einer Langzeit Therapie mit CsA veröffentlicht. Die CsA Therapiedauer beträgt in dieser Studie maximal 21 Monate und liegt somit auch unterhalb der von uns untersuchten Therapiedauer. In dieser Studie mit 251 Patienten wurden bei 54% der Teilnehmer therapieabhängige Nebenwirkungen festgestellt. Auch in dieser Studie stellen Hypertrichose, Parästhesien und neu aufgetretener Hypertonus die am häufigsten Beobachteten Nebenwirkungen dar [53].

Laut S3 Leitlinie sollte CsA aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen, einschließlich eines erhöhten Risikos sowohl kutane Malignome zu entwickeln, als auch eines erhöhten Lymphomrisikos, maximal 24 Monate verabreicht werden [1].

In der Studie von Laburte und Grossman wurde diesbezüglich bei 8 Patienten Malignome im Laufe der Studie festgestellt. Hierbei handelte es sich um ein Schilddrüsenkarzinom, ein Harnblasenkarzinom, ein T-Zell Lymphom der Haut (Mycosis fungoides), drei Plattenepithelkarzinome und zwei Basalzellkarzinome. Allerdings konnte sowohl bei dem Schilddrüsenkarzinom, als auch den Basalzellkarzinomen, das Vorhandensein bereits vor der CsA Therapie nachgewiesen werden. Das T-Zell Lymphom ist bei einem Patienten mit Z.n. PUVA Therapie aufgetreten. Das erhöhte Risiko kutaner Malignome im Rahmen einer Langzeit CsA Therapie bei Z.n. PUVA Therapie wird entsprechend in der S3 Leitlinie dargestellt [1]. Das Aufkommen der Plattenepithelkarzinomen ist zudem jeweils bei Rauchern festgestellt worden [53].

Im Vergleich der finnischen Daten mit unserer Datenlage, stellen wir ein vergleichbar hohes Auftreten an unerwünschten Arzneimittelwirkungen erst bei längerer Therapiedauer (>73 Monate) von CsA fest. Im Gegensatz zu unserer Kohorte werden in der finnischen Studie, bei einer CsA Therapiedauer von 12 Wochen, bei 96% der 31 Patienten Nebenwirkungen festgestellt. Allerdings konnten wir sowohl in der Gruppe der CsA aktiven Patienten, als auch in der Gruppe bei Z.n. CsA Therapie fünf Patienten ermitteln, welche im Laufe der CsA Therapie oder nach Beendigung der CsA Therapie, Neoplasien entwickelten. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug bei diesen Patienten 72 Monate (SD 92,9; Min-Max 4-229). Der Medianwert beträgt 47 Monate.

Bei den Neoplasien handelt es sich um ein Prostatakarzinom, ein adeno-neuroendokriner Appendix-Karzinom, ein B-Zell NHL, zwei Patienten mit Basalzellkarzinom und ein Atherom, wobei bei zwei Patienten die CsA Therapiedauer nur vier Monate betrug.

Das B-Zell NHL ist bei einem zuvor systemtherapienaiven Patienten 3 Jahre nach Zustand einer vier monatigen CsA Therapie aufgetreten. Zwischenzeitlich wurde dieser Patient mit Fumarsäureester und anschließend MTX therapiert. Als Komorbidität zeigte sich bei diesem Patienten ein Hypertonus und ein Diabetes mellitus Typ II.

Der zweite fragliche Zusammenhang ergibt sich bei einer Patientin welche 3 Jahre nach einer 4-monatigen CsA Therapie und darauffolgender Therapie mit Adalimumab, ein Basalzellkarzinom entwickelte. Vor CsA Therapie wurde diese Patientin mit Fumarsäureester behandelt. Es bestand keine weitere Komorbidität. Ein weiteres Basalzellkarzinom zeigte sich bei einer Patientin, welche in Ihrer Anamnese bereits multiple Basalzellkarzinome vor Therapie mittels CsA aufwies und zum Zeitpunkt der CsA Therapie zeitgleich mit Adalimumab behandelt wurde. Vor der CsA Therapie bestand bei dieser Patientin bereits eine Therapie

mit Fumarsäureester sowie Methotrexat. Als Komorbidität weist diese Patientin eine Psoriasis-Arthritis auf.

Das Auftreten des Prostatakarzinoms konnten wir bei einem 61-jährigen Patienten unter 15-jähriger CsA Therapie feststellen. Bei diesem Patienten bestand vor CsA Therapie keine weitere systemische Vortherapie. Als Komorbidität zeigten sich Depressionen, eine koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Hyperlipidämie. Es ist zu bedenken, dass das Prostata Karzinom die am häufigsten Tumorerkrankungen bei Männern darstellt. Zudem haben Studien gezeigt, dass latenter Prostatakrebs bereits ab einem Alter von 50 Jahren mit einer Häufigkeit von 50% vorliegen kann [54].

Das aufgetretene adeno-neuroendokrine Appendix-Karzinom entwickelte sich bei einer 65-jährigen Patientin nach 20-monatiger CsA Therapie ohne vorheriger systemischen Vortherapie. Bei dieser Patientin zeigten sich als Komorbidität eine koronare Herzkrankheit, Depressionen, eine Angststörung und ein Burn Out Syndrom. Hier konnte nach Literaturstudium kein Zusammenhang von Auftreten eines adeno-neuroendokrinen Appendix-Karzinoms mit der Einnahme von CsA gefunden werden.

Somit konnten wir in der hier untersuchten Kohorte im Hinblick auf die Entwicklung von Malignomen keinen Zusammenhang zur Dauer der CsA Therapie feststellen.

CsA Therapie-Abbruchgründe:

In unserer Untersuchung war auffällig, dass eine vorzeitige Beendigung der CsA Therapie, am häufigsten aufgrund von Therapieabhängigen Nebenwirkungen erfolgte. 48 von 82 (58,5%) Patienten mit Abbruch einer CsA Therapie gaben Nebenwirkungen ursächlich als Abbruchgrund an. Die häufigsten Nebenwirkungen stellten hier das Auftreten einer Hypertonie, sowie gastrointestinale Nebenwirkungen dar. Es zeigte sich bei 12 von 48 (25%) Patienten ein neuauftretener Hypertonus. Ebenfalls 12 von 48 (25%) Patienten gaben an aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen (Tenesmen, Diarrhoe) die Therapie abgebrochen zu haben. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen zeigten sich anamnestisch bei allen (100%) Patienten nach Therapieabbruch rückläufig. Weiterhin führte bei 11 von 48 (22,9%) Patienten eine Erhöhung der Nierenretentionsparameter zu einem Therapieabbruch. 5 Patienten stammen aus der Gruppe CsA aktuell. 6 Patienten mit Zustand nach CsA Therapie (5 Patienten der Gruppe CsA Beendet; 1 Patient der Infliximab Gruppe mit Z.n. CsA Therapie). Im Gegensatz zu unserer Beobachtung, stellt die Erhöhung des Serumkreatinins in einer vergleichbaren Studie von Laburte, den häufigsten Grund für den

Abbruch der CsA Therapie dar [53]. In unserer Untersuchung stellt die Erhöhung des Serumkreatinins die 3. häufigste Ursache bei Patienten mit CsA Therapieabbruch aufgrund Nebenwirkungen dar. Insgesamt ursächlich für einen CsA Therapieabbruch zeigte sich bei 11 von 82 (13,4%) Patienten die Erhöhung des Serumkreatinins. Bei 3 von 5 (60%) Patienten aus der Gruppe CsA aktuell mit CsA Therapieabbruch aufgrund erhöhter Nierenretentionswerte, stellten wir nach Beendigung der CsA Therapie in der Verlaufskontrolle rückläufige Kreatinin sowie Cystatin C Werte fest. Ein Patient zeigte steigende Kreatinin sowie Cystatin C Werte. Bei einem Patienten zeigte sich in der Verlaufskontrolle ein rückläufiger Cystatin C Wert bei steigendem Kreatininwert. Alle 6 (100%) Patienten mit Zustand nach CsA Therapie (5 Patienten der Gruppe CsA Beendet; 1 Patient der Infliximab Gruppe mit Z.n. CsA Therapie) und Therapieabbruch aufgrund steigender bzw. erhöhter Nierenretentionsparameter, zeigten zum Zeitpunkt der Datenerhebung normwertige Kreatininwerte. 4 von 6 (66,7%) Patienten mit Zustand nach CsA Therapie und Abbruch aufgrund erhöhter Nierenretentionsparameter, zeigten erhöhte Cystatin C Werte bei sonst normwertigen Kreatininwert.

Der zweit häufigste Grund stellt auch in der Studie von Laburte das Auftreten eines Hypertonus dar [53]. Aufgetretene gastrointestinale Nebenwirkungen waren in unserer Kohorte kein Abbruchgrund. Im Gegensatz hierzu stellen gastrointestinale Nebenwirkungen und das Auftreten von Müdigkeit in der finnischen Studie von Flytström, die Hauptursachen für einen Therapieabbruch dar [48].

Als zweithäufigster Abbruchgrund einer CsA Therapie zeigte sich in unserer Untersuchung bei 24 von 82 (29,3%) Patienten das Auftreten sekundären Wirkverlusts.

Bei 4 von 82 (4,9%) Patienten mit CsA Abbruch stellt primäres Nichtansprechen den Wechsel der Therapie dar.

Cystatin C / Kreatinin:

In diversen Studien gilt der Anstieg des Serumkreatinins und die somit beginnende Nierenfunktionseinschränkung, als Grund für den Abbruch bzw. Wechsel einer CsA Therapie. Kreatinin stellt hierbei einen unsensiblen Wert dar, da eine Erhöhung des Serumkreatinins erst ab einer Nierenfunktionseinschränkung von 50% erfolgt. Eine Nierenfunktionseinschränkung <50% kann somit aufgrund des sogenannten „kreatininblinden“ Bereichs nicht nachgewiesen werden.

In unserer Untersuchung konnten wir in der ersten Datenerhebung 2 von 61 Patienten unter CsA Therapie mit pathologisch erhöhtem Kreatinin ausmachen. In der Verlaufskontrolle der Gruppe CsA aktuell zeigte sich bei 25 von 49 (51%) Patienten ein Anstieg des Kreatinin Werts im Vergleich zur 1. Laborkontrolle. Dies stellt im Vergleich zu anderen Studien, wie z.B. die Langzeitbeobachtung von Laburte, in der 46% der Patienten erhöhte Serumkreatininwerte aufwiesen, und 10% aufgrund des Kreatinin Wertes die Therapie abbrechen mussten, eine relativ ähnliche Kohorte dar. Um die drohende Gefahr einer Nierenschädigung frühzeitig zu detektieren, haben wir zusätzlich zur Erhebung des Serumkreatinin Wertes, Cystatin C als sensibler Kontrollparameter erhoben. Cystatin C gilt hierbei als der exaktere Wert für die Erkennung und das Staging einer Nierenfunktionsstörung [55]. Hierbei konnten wir bei 46 von 61 (75,4%) Patienten der Gruppe CsA aktuell einen erhöhten Wert feststellen. Eine weitere Berechnung aufgrund der Basis des Cystatin C Wertes zeigte daraufhin sowohl eine verminderte GFR im Gegensatz zu der Berechnung Anhand von Serumkreatinin, als auch ein vermehrtes Aufkommen höherer KDOQI Stadien. Bei additiver Untersuchung der Proteinurie, welche als Frühzeichen einer beginnenden Nierenfunktionsstörung gewertet werden kann, und sowohl Marker einer GFR Verminderung, als eine Progression des Nierenversagens darstellt [56], konnten wir ermitteln, dass bei 10 von 58 (17,2%) Patienten der Gruppe CsA aktuell mit einer Proteinurie, 8 von 10 (80%) Patienten einen erhöhten Cystatin C Wert aufwiesen. In der Gruppe CsA Beendet ermittelten wir bei 6 von 41 (14,6%) Patienten eine Proteinurie. 4 von 6 (66,7%) Patienten mit Proteinurie zeigten einen erhöhten Cystatin C Wert. In der Infliximab Gruppe ermittelten wir bei 4 von 24 (16,7%) eine Proteinurie. 3 von 4 (75%) Patienten mit Proteinurie zeigten einen erhöhten Cystatin C Wert. In der therapienaiven Gruppe ermittelten wir 4 von 22 (18,2%) Patienten mit Proteinurie. 2 von 4 (50%) der Patienten mit Proteinurie zeigten einen erhöhten Cystatin C Wert.

7. Zusammenfassung:

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis von einer Langzeittherapie mit CsA (>24 Monate) sowohl in Hinblick auf Reduktion der Krankheitslast als auch einer Verbesserung der Lebensqualität profitieren können. Hierbei konnten wir in unserem Patientenkollektiv aufweisen, dass ein Großteil unserer beobachteten Patienten mit einer CsA Langzeittherapie bis zu einer Therapiedauer von 72 Monaten ein gutes Therapieansprechen, ermittelt durch PASI- und DLQI Wert, aufwiesen. Zudem zeigte sich ein erhöhtes Aufkommen an therapiebedingten Nebenwirkungen erst ab Überschreitung einer CsA Therapiedauer >72 Monate.

In der Gruppe CsA aktuell beobachteten wir mit einer durchschnittlichen CsA Therapiedauer von 51,7 Monate (Min-Max; 4-229) eine erheblich längere Therapiedauer im Vergleich zu der in der AMWF Psoriasis Leitlinie empfohlenen CsA Therapiedauer von bis zu 24 Monaten. Der Großteil (63,9%) dieser Kohorte zeigte ein gutes Therapieansprechen bei sonst geringfügigen bzw. tolerierbarer Nebenwirkungen. Bei 22 von 61 (36,1%) Patienten kam es im Rahmen unserer Untersuchung zu einem Therapieabbruch. Mit 45,5% stellt das Auftreten von sekundärem Wirkverlust die häufigste Ursache für den Abbruch der CsA Therapie in der Gruppe CsA aktuell dar. Als zweithäufigste Ursache ist das Auftreten von Nebenwirkungen bei 40,9% zu nennen. In der Gruppe CsA Beendet zeigten 34 von 45 (75,6%) Patienten Nebenwirkungen unter CsA Therapie. Hierbei ermittelten wir bei 10 von 45 (22,2%) Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen, bei 6 von 45 (13,3%) Patienten Parästhesien, bei 5 von 45 (11,1%) Patienten Hypertrichosen sowie bei 4 von 45 (8,9%) Patienten eine Gingivahyperplasie.

100% der von uns in der gesamten Untersuchung am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen wie die zuvor genannten gastrointestinale Beschwerden, das Auftreten einer Gingivahyperplasie, Parästhesien und Hypertrichose, zeigten sich im Verlauf nach Beendigung der CsA Therapie vollständig rückläufig. Auch ermittelten wir für die Nierenretentionsparameter und Blutdruckparameter im Verlauf nach Beendigung der CsA Therapie größtenteils rückläufige Werte. Hier zeigte sich in der Gruppe CsA Beendet bei 7 von 9 (77,8%) Patienten mit zuvor erhöhter Blutdruckwerte unter CsA Therapie nach Beendigung rückläufige Werte, wobei 2 von 7 (28,6%) der Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle auf eine antihypertensive Therapie eingestellt waren. 6 von 6 (100%) Patienten mit Zustand nach CsA Therapie und Abbruch der CsA Therapie aufgrund

pathologischer Nierenretentionsparameter, zeigten in unserer Verlaufskontrolle normwertige Kreatinin Werte.

Auch in Hinblick auf PASI Werte und DLQI Werte, zeigen unsere Ergebnisse, dass Psoriasis Patienten aufgrund einer Langzeit Therapie mit CsA profitieren können. In unserer Untersuchung zeigte sich, dass Patienten der Gruppe CsA aktuell bis zu einer CsA Therapiedauer von 72 Monaten mit einem durchschnittlichen PASI Wert ≤ 3 ein gutes Ansprechen der Therapie aufwiesen. Zudem zeigte sich in unserer Untersuchung, dass bis zu einer CsA Therapiedauer von 72 Monaten die Lebensqualität der Patienten bei einem durchschnittlichem DLQI Wert ≤ 3 eine sehr geringe Einschränkung erfährt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, von einer CsA Langzeittherapie über einen Zeitraum von >24 Monate, unter Beobachtung von Nebenwirkungen und Laborwerten, profitieren können.

Anlage 1: Fragebogen zur Ermittlung der Anamnese und Krankheitslast

Name _____	Patienten Nr.: _____
Geb. Dat. _____	
Datum der Erstdiagnostik: _____	Erste Symptome: _____
Familienanamnese: _____	
Psoriasis Erscheinung: _____	PASI Score vor Beginn der Therapie: _____

Lokalisation: Knie

Gelenkbeteiligung: _____	Ellenbogen Kopfhaut Gehörgänge Nägel Gluteal Genital Palmo/Plantar		
Therapie vor CSA			
Präparat	Start	Ende	Grund für Abbruch
Lokaltherapie			
UV od. Lichttherapie			
systemische PUVA Bade-PUVA Creme-PUVA Balneo-Phototherapie (UV Licht \Salzbad) Sonstige UV-o. Lichttherapie			
Systemische Therapie			
Fumarsäureester Methotrexat Acitretin (zb. Neotigason) Biologika			
Start CSA: _____	Ende CSA: _____	Dauer: _____ Monate	
Änderung im Verlauf: _____			
CSA Präparat: _____			
Grund für Abbruch _____			

OP unter Therapie:

Komplikationen:

Medikamente unter Psoriasis

Präparat	Start	Ende	Grund für Abbruch
----------	-------	------	-------------------

Kontrazeptiva: Ja___ Nein___

Menopause seit:___

Therapie nach CSA

Präparat	Start	Ende	Grund für Abbruch
----------	-------	------	-------------------

1. _____

NW: _____

Wirkverlust: _____

Andere: _____

2. _____

NW: _____

Wirkverlust: _____

Andere: _____

3. _____

NW: _____

Wirkverlust: _____

Andere: _____

Vorerkrankungen alg.:

Allergien:

aHTN:

Depressionen:

Diabetes:

KHK:

pAVK:

HLP:

Niere:

Gelenksschmerzen:

Malignom:

Hautkrebs:

Demografische Daten: M_ W_

Körpergewicht/-größe:

Rasse:

___kg

___cm

Bauchumfang ___

RR: _____

-vor Beginn der Therapie:

Zeitpunkt Datenerhebung: _____

- 6 Monate

- 12 Monate

- 18 Monate

- 24 Monate

Sport Std\Woche: _____

Rauchen: Ja ___ Nein ___ Pack Years _____

Alkohol: Ja ___ Nein ___ täglich _____ gelegentlich _____ selten _____

Drogen: Ja ___ Nein ___

Kontroll-Parameter

RR

GPT

GOT

Gamma GT

Harnsäure

HBA1C

Blutfette

Sehstatus vermindert: Ja___ Nein___

Hörstatus vermindert: Ja___ Nein___

Bewegungsstörungen: Ja___ Nein___

Myopathien: Ja___ Nein___

Kopfschmerzen: Ja___ Nein___

Parästhesien: Ja___ Nein___

Metabolismus:

Gewichtsveränderung: Ja___ Nein___ ___kg

Hypertrichose: Ja___ Nein___

Gingiva Hyperplasie: Ja___ Nein___

Tremor: Ja___ Nein___

Infektionskrankheiten Ja___ Nein___

GIT Beschwerden Ja___ Nein___ Welcher Art:_____

Kardiovaskuläre Beschwerden: Ja___ Nein___

Neoplasie: Ja___ Nein___ Welcher Art:_____

Hautkrebs Ja___ Nein___ Welcher Art:_____

Gelenkschmerzen Verlauf:

Nierenproblematik: Ja___ Nein___ Welcher Art:_____

Cystatin C: _____mg/l

PASI-Score Verlauf:

Anlage 2: DLQI Fragebogen

<p>1. Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt, war wund, hat geschmerzt oder gebrannt?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>
<p>2. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>
<p>3. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>
<p>4. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>
<p>5. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>

<p>6. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>
<p>7. Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten? Falls „nein“, wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?</p>	<p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht</p>
<p>8. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>
<p>9. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>
<p>10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z.B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?</p>	<p><input type="radio"/> sehr <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> ein bisschen <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht</p>

Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Derm* [57]

Literaturverzeichnis

1. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. AWMF, 2017.
2. Russo, P.A., R. Ilchef, and A.J. Cooper, *Psychiatric morbidity in psoriasis: A review*. Australasian Journal of Dermatology, 2004. **45**(3): p. 155-161.
3. Sampogna, F., S. Tabolli, and D. Abeni, *Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life*. Acta Derm Venereol, 2012. **92**(3): p. 299-303.
4. Mrowietz, U. and K. Reich, *Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(1-2): p. 11-8, quiz 19.
5. Berger, K., et al., *Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2005. **3**(7): p. 511-518.
6. Institut, R.K., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 11*, 2002.
7. Langenbruch A, R.M., Jacobi A, Haack K, Reich K, Strömer K, Mrowietz U, Augustin M, *Quality of psoriasis care 2013/14 - results of the National Health Care Study "PsoHealth 3"*. 2015.
8. Sampogna, F., et al., *Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis*. Br J Dermatol, 2004. **151**(3): p. 594-9.
9. Schäfer, I., et al., *Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland – Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung*. Gesundheitswesen, 2011. **73**(05): p. 308-313.
10. Skott A, M.H., Starmark JE, *Exacerbation of psoriasis during lithium treatment*. British journal of dermatology, 1977: p. 455-8.
11. Halevy S, F.E., *Psoriasiform eruption induced by propranolol*. Cutis, 1979: p. 95-8.
12. American Academy of Dermatology Work, G., et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(1): p. 137-74.
13. Lewis, V. and A.Y. Finlay, *10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI)*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2004. **9**(2): p. 169-80.
14. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use*. Clin Exp Dermatol, 1994. **19**(3): p. 210-6.
15. Both, H., et al., *Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments*. J Invest Dermatol, 2007. **127**(12): p. 2726-39.
16. Le Cleach, L., et al., *Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials*. Dermatology, 2008. **216**(1): p. 46-55.
17. Hongbo, Y., et al., *Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean?* J Invest Dermatol, 2005. **125**(4): p. 659-64.
18. Moll, I., *Duale Reihe Dermatologie*. 2005: p. 468-9.
19. Augustin, M., et al., *Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany*. Acta Derm Venereol, 2010. **90**(2): p. 147-51.
20. Gelfand JM, S.R., Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, Rolstad T, Margolis DJ, *The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study*. J Am Acad Dermatol, 2005: p. 23-6.
21. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris -agbelaufen-. AWMF, 2011.
22. Mallon, E., et al., *HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics*. (0022-202X (Print)).
23. Gudjonsson, J.E., et al., *Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes*. Br J Dermatol, 2003. **148**(2): p. 233-5.
24. Capon, F., et al., *Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis*. Hum Genet, 2007. **122**(2): p. 201-6.

25. Cargill, M., et al., *A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes*. Am J Hum Genet, 2007. **80**(2): p. 273-90.
26. Reich, K., et al., *TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 2056-64.
27. Farber, E.M., M.L. Nall, and W. Watson, *Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs*. Archives of Dermatology, 1974. **109**(2): p. 207-211.
28. Brandrup, F., et al., *Psoriasis in an unselected series of twins*. Arch Dermatol, 1978. **114**(6): p. 874-8.
29. Nestle, F.O., D.H. Kaplan, and J. Barker, *Psoriasis*. N Engl J Med, 2009. **361**(5): p. 496-509.
30. Langenbruch, A., et al., *Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis*. Br J Dermatol, 2014. **171**(5): p. 1123-8.
31. Batycka-Baran, A., et al., *The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2016. **161**: p. 396-401.
32. Stern, R.S., *The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(5): p. 755-61.
33. Ramsay, C.A., et al., *Calcipotriol Cream Combined with Twice Weekly Broad-Band UVB Phototherapy: A Safe, Effective and UVB-Sparing Antipsoriatic Combination Treatment*. Dermatology, 2000. **200**(1): p. 17-24.
34. Vella Briffa, D., et al., *A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis*. Clin Exp Dermatol, 1978. **3**(4): p. 339-47.
35. Finlay, A.Y., *Current severe psoriasis and the rule of tens*. Br J Dermatol, 2005. **152**(5): p. 861-7.
36. U., M., *Ciclosporin in der Dermatologie*. Georg Thieme Verlag, 2003.
37. Wong RL, W.C., Cooper KD, *The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis*. Immunol Today. Immunol Today, 1993: p. 69-74.
38. Ho VC, G.C., Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, Beard A, and P.C. Puvanarajan L, *Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study*. J Am Acad Dermatol, 2001: p. 643-51.
39. Marcil I, S.R., *Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study*. Lancet, 2001: p. 1042-5.
40. Loo, W.J., et al., *Dermatology Life Quality Index: influence of an illustrated version*. British Journal of Dermatology, 2003. **148**(2): p. 279-284.
41. Inker, L.A., et al., *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*. N Engl J Med, 2012. **367**(1): p. 20-9.
42. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
43. Khwaja, A., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. Nephron Clin Pract, 2012. **120**(4): p. c179-84.
44. Prof. Dr. med. Heiko Traupe, Prof. Dr. med. Bernt-Peter Robra, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Psoriasis*. Robert Koch Institut, 2002. **11**: p. 7.
45. Mease, P., *Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology*. Curr Rheumatol Rep, 2006. **8**(5): p. 348-54.
46. Coates, L.C., et al., *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Outcome Measures in Rheumatology Consensus-Based Recommendations and Research Agenda for Use of Composite Measures and Treatment Targets in Psoriatic Arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2018. **70**(3): p. 345-355.
47. Touw, C.R., et al., *Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin*. British Journal of Dermatology, 2001. **144**(5): p. 967-972.

48. Flytström, I., et al., *Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial.* British Journal of Dermatology, 2008. **158**(1): p. 116-121.
49. Shear, N.H., et al., *Health-related quality-of-life improvements during 98 weeks of infliximab therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice.* Qual Life Res, 2016. **25**(8): p. 2031-40.
50. R. von Kiedrowski, T.D., G. Krähn-Senftleben, H. Kurzen, R. Ostendorf, S. R. Quist, U. Reinhold, M. Sebastian, C. Termeer *Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis vulgaris Aktualisierter praxisnaher Behandlungspfad.* Onkoderm, 2019.
51. Karamata, V.V., et al., *A study of the use of drugs in patients suffering from psoriasis and their impact on quality of life.* Indian J Pharmacol, 2017. **49**(1): p. 84-88.
52. Reich, K., et al., *Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest.* Arch Dermatol Res, 2015. **307**(10): p. 875-83.
53. Laburte, C., et al., *Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis.* British Journal of Dermatology, 1994. **130**(3): p. 366-375.
54. Becker, N., *Epidemiologie des Prostatakarzinoms.* Der Radiologe, 2011. **51**(11): p. 922-929.
55. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function.* New England Journal of Medicine, 2013. **369**(10): p. 932-943.
56. Cravedi, P. and G. Remuzzi, *Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease.* British Journal of Clinical Pharmacology, 2013. **76**(4): p. 516-523.
57. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use* Clin Exp Dermatol, 1994. **19**: p. 210-16.

Danksagung

(gelöscht)

Lebenslauf

(gelöscht)