

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ergebnisse zur Evaluation der S3 – Leitlinie zur Therapie
der Psoriasis vulgaris in Deutschland**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Hofelich

aus Tübingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany

2. Priv.-Doz. Dr. med. H.-D. Orzechowski

3. Prof. Dr. med. H. C. Korting

Datum der Promotion: 29.01.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Psoriasis vulgaris	7
1.1.1 Prävalenz	7
1.1.2 Klinik.....	7
1.1.3 Ätiopathogenese und Genetik	8
1.1.4 Dokumentation des Schweregrades der Psoriasis	9
1.1.5 Komorbiditäten	9
1.2 Therapieoptionen	10
1.2.1 Topische Therapie.....	10
1.2.2 UV-Therapie	10
1.2.3 Systemische Therapie	11
1.2.4 Andere Therapieoptionen	11
1.2.4.1 Klima- und Balneotherapie.....	11
1.2.4.2 Psychosoziale Bewältigungsstrategien	11
1.3 Versorgungslage der Psoriasispatienten.....	12
1.4 Das Psoriasis-Leitlinien-Projekt	13
1.5 Das Evaluationsprojekt zur Psoriasisleitlinie	14
1.6 Ziel der Dissertation	14
2 Methoden.....	15
2.1 Allgemein	15
2.2 Zeitplan	15
2.3 Rekrutierung der Teilnehmer	16
2.3.1 Einschlusskriterien.....	16
2.3.2 Ausschlusskriterien.....	16
2.3.3 Aufwandsentschädigung	16
2.4 Ablauf der Datenerhebung	17
2.5 Dokumentation der Therapieentscheidungen, Schwere der Erkrankung sowie der Komorbiditäten.....	22
2.6 Datenauswertung	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Studienteilnehmer	25

3.2 Merkmale der Praxen der teilnehmenden Dermatologen.....	25
3.3 Patientendaten.....	27
3.3.1 Anzahl und Geschlecht der Patienten	27
3.3.2 Schwere der Psoriasis.....	27
3.3.3 Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Psoriasis	28
3.3.4 Vorliegen einer Gelenkbeteiligung.....	30
3.3.5 Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung	32
3.3.6 Vorliegen eines Diabetes mellitus.....	33
3.3.7 Vorliegen eines arteriellen Hypertonus.....	34
3.4 Therapieauswahl.....	35
3.4.1 Therapieauswahl Gesamtpopulation	35
3.4.1.1 Topische Therapie	35
3.4.1.2 Systemische Therapie und Fototherapie	36
3.4.2 Therapieauswahl bei Patienten mit leichter Psoriasis.....	36
3.4.3 Therapieauswahl bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ...	37
3.4.4 Therapieauswahl bei Patienten mit Gelenkbeteiligung	40
3.4.5 Therapieauswahl durch Implementierungsteilnehmer versus Nicht-Teilnehmer	41
3.5 Therapieauswahl bei Patientinnen und Patienten	42
3.6 Anwendung und Einschätzung des Nutzens der Leitlinie durch die Studienteilnehmer	44
3.7 Befragung zur Wirksamkeitseinschätzung	46
4 Diskussion	49
4.1 Methodendiskussion	49
4.1.1 Arztkollektiv	49
4.1.2 Patientenkollektiv.....	50
4.1.3 Zeitraum der Datenerhebung	50
4.2 Epidemiologische Patientendaten.....	51
4.3 Therapieauswahl.....	53
4.3.1 Topische Therapie.....	53
4.3.2 Systemische Therapie	54
4.3.3 Therapieauswahl bei Vorliegen einer Gelenkerkrankung	57
4.4 Gender-Aspekte.....	58
4.4.1 Patientinnen und Patienten	58

4.5 Implementierung der Leitlinie	60
4.6 Anwendung und Einschätzung des Nutzens der Leitlinie durch die Studienteilnehmer	61
4.7 Einschätzung der Wirksamkeit der Therapieoptionen durch die Studienteilnehmer	62
5 Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	65
Abbildungsverzeichnis	71
Tabellenverzeichnis	72
Erklärung	73
Danksagung	74
Lebenslauf	75

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSA	Body Surface Area
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ODS	Output Delivery System
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
S3 – Leitlinie	Leitlinie der Stufe 3
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

Leitlinien sind definiert als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über angemessene ärztliche Vorgehensweisen bei speziellen gesundheitlichen Problemen [1]. Hierbei geht es nicht nur um die Identifizierung der wirkungsvollsten Therapie unter einer Schaden-Nutzen-Abwägung, sondern es gilt auch, Zielgrößen wie Patientenzufriedenheit und Lebensqualität zu berücksichtigen [1].

Mit der Erarbeitung und Erstellung einer Leitlinie sind großer Aufwand und hohe Kosten verbunden [2-5]. Daher besteht eine dringende Notwendigkeit zur Evaluation von Leitlinien. Durch die Evaluation einer Leitlinie können nicht nur Informationen über deren Anwendung gewonnen werden, sondern es können auch Rückschlüsse gezogen werden, wie eine Leitlinie verändert werden muss, um einen größeren Nutzen zu erzielen [6].

In der Dissertation wird dieser Themenkomplex an der deutschen S3 – Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris dargestellt und diskutiert werden.

1.1 Psoriasis vulgaris

1.1.1 Prävalenz

Mit einer Prävalenz von ca. 2% ist die Psoriasis vulgaris eine häufige Hauterkrankung [7-11]. Man nimmt an, dass derzeit ca. 2 Mio. Personen in Deutschland an einer Psoriasis vulgaris leiden [12].

1.1.2 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild einer Psoriasis vulgaris ist gekennzeichnet durch erythematöse Plaques, denen nicht fest haftende silbrig-weiße grobe Schuppen aufsitzen [10, 13, 14]. Je nach Art und Größe der Plaques können mehrere Formen der Psoriasis unterschieden werden. Am häufigsten ist die Psoriasis vulgaris, die

typischerweise mit streckseitenbetonten, scharf begrenzten, erythematosquamösen Plaques einhergeht.

Weitere klinische Erscheinungsbilder sind die Psoriasis guttata, bei der häufig nach einer Streptokokkeninfektion bis zu linsengroße Effloreszenzen am gesamten Körper auftreten und die Psoriasis erythrodermica, unter der man eine als Erythrodermie verlaufende Psoriasis vulgaris oder pustulosa versteht. Die Psoriasis pustulosa ist durch Pusteln charakterisiert [14].

Finden sich die psoriatischen Plaques nicht an den Prädilektionsstellen, wie Streckseiten von Armen und Beinen, Sakralregion und Kopfhaut, sondern in Bereichen der Intertrigines, spricht man von einer Psoriasis inversa.

Die Psoriasis arthropathica stellt eine weitere Form der Psoriasis dar. Sie wird vorwiegend bei Patienten mit einer Psoriasis vulgaris vom Typ-1 gefunden und ist mit dem HLA-B27-Gen korreliert, bei negativem Rheumafaktor [15]. 5-20% der Psoriasispatienten sind von ihr betroffen [9, 15-17]. Gekennzeichnet ist die Psoriasis arthropathica durch eine Gelenkbeteiligung meist ein oder mehrerer peripherer Gelenke, wobei häufig alle Gelenke eines Fingers oder eines Zehs betroffen sind. Die Erkrankung verläuft schubartig chronisch rezidivierend und ist durch Rötung, Schwellung und Schmerzen in den betroffenen Gelenken charakterisiert. Vereinzelt kann auch ein axialer Gelenkbefall entlang der Wirbelsäule beobachtet werden [15, 18].

1.1.3 Ätiopathogenese und Genetik

Man nimmt an, dass die Psoriasis eine T-Zell-vermittelte Erkrankung ist, bei der T-Zellen durch körpereigene Auto-Antigene im Sinne einer Autoimmunerkrankung stimuliert werden [13, 19]. Die Keratinozyten der Haut scheinen hierbei eine entscheidende Rolle als Auto-Antigene zu spielen [10, 19]. Proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α , induzieren hierbei die Expression von Adhäsionsmolekülen an Endothelzellen und Keratinozyten, wodurch es zur Interaktion von T-Zellen mit diesen Zellen kommt [10].

Man geht davon aus, dass eine genetische Veranlagung zur Psoriasis besteht, wobei die Genloci PSORS 1-7, die auf den Chromosomen 1,3,4,6,17 und 19 lokalisiert sind, eine wichtige Rolle zu spielen scheinen [10, 20].

1.1.4 Dokumentation des Schweregrades der Psoriasis

Es gibt mehrere Möglichkeiten, den Schweregrad des Hautbefalls von Psoriasispatienten festzustellen, was für Therapieauswahl und Verlaufsdokumentation der Erkrankung eine wichtige Rolle spielt. Die „Body Surface Area“ (BSA), bei der die erkrankte Körperoberfläche als Prozentsatz angegeben wird, ist eine einfache und häufig genutzte Bestimmungsmethode. In klinischen Studien wird die Schwere der Psoriasis häufig über den „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) ermittelt, der Ausdehnung und Ausprägung der Hautläsionen berücksichtigt und je nach Schwere verschiedene Punktzahlen vergibt. Als PASI 75 bzw. PASI 90 kann der PASI darüber hinaus als Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden und gibt den Prozentsatz von Patienten an, die mindestens eine 75%ige bzw. 90%ige Besserung des PASI erreicht haben [13, 21].

Zur Beurteilung der Lebensqualität steht unter anderem der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) zur Verfügung, ein Fragebogen, mit dem anhand von 10 Fragen die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Psoriasispatienten ermittelt werden kann [22].

1.1.5 Komorbiditäten

Die Psoriasis vulgaris wird zunehmend nicht mehr als alleinige Erkrankung der Haut gesehen, sondern als chronische systemische Erkrankung des gesamten menschlichen Organismus. Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die gehäuft bei Psoriasispatienten auftreten. So konnten Sommer et al. (2006) zeigen, dass bei Psoriasispatienten neben der Hauterkrankung eine Assoziation zum metabolischen Syndrom besteht, worunter man eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins, eine Erhöhung der Triglyceride und des Blutzuckers, Übergewicht, Hypertonus und koronare Herzkrankheit durch arteriosklerotische Plaques versteht [23].

Darüber hinaus konnte ein gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, Depressionen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nachgewiesen werden [23-28].

1.2 Therapieoptionen

Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, wobei bis heute keine Therapie gefunden wurde, mit der die Psoriasis geheilt werden kann. Die verschiedenen Therapien können Ausprägung und Ausdehnung der Hautläsionen vermindern und im besten Falle zu einer Erscheinungsfreiheit führen.

Die Psoriasis sollte entsprechend ihrer Schwere behandelt werden. Bei einem leichten Verlauf (BSA<10%, PASI<10) wird zumeist eine topische Therapie verordnet, bei einem mittelschweren Verlauf (BSA 10-20%, PASI 10-20) topische und / oder systemische Therapie oder eine Fototherapie und bei einer schweren Psoriasis vulgaris (BSA>20%, PASI>20) eine systemische Therapie plus topische Therapie [21].

Alle diese Therapieoptionen zielen auf eine Reduktion der Keratinozytenproliferation und auf eine Hemmung der Entzündungsreaktion ab.

1.2.1 Topische Therapie

Bei der Behandlung der Psoriasis zählt die topische Therapie zu den am häufigsten genutzten Therapieformen [14, 17, 29-31]. Als topisch anwendbare Therapieformen sind in Deutschland folgende Wirkstoffe zugelassen: Dithranol, Glukokortikosteroide, Steinkohlenteer, Tazaroten und Vitamin D3-Derivate.

1.2.2 UV-Therapie

Die positive Wirkung von UVA-Strahlen (320-400nm) und UVB-Strahlen (280-320nm) auf die Hauteffloreszenzen der Psoriasis macht die Lichttherapie zu einer sehr wirksamen Therapieoption in der Psoriasis-Therapie [21, 32]. Unterstützend kann zusätzlich noch mit einem Lichtsensibilisator, dem Psoralen, gearbeitet werden, der die Wirkung des UV- Lichtes verstärkt. Psoralen kann in Form von Cremes, als Bade- oder Duschzusatz vor der Behandlung mit UV- Strahlen eingesetzt werden [32]. Jedoch ist die Anwendung für Patient und Arzt umständlich und zeitaufwendig. Zudem ist für die Langzeitbehandlung mit PUVA Kanzerogenität nachgewiesen, für die alleinige UVB-Therapie ist sie wahrscheinlich [14, 21, 32].

1.2.3 Systemische Therapie

Zu den in Deutschland zugelassenen systemischen Medikamenten zur Behandlung der Psoriasis (Stand bei Abschluss der Leitlinie) zählen Fumarsäureester, Retinoide, die Immunsuppressiva Methotrexat und Ciclosporin, sowie die Biologika Efalizumab, Etanercept und Infliximab [21]. Adalimumab und Ustekinumab waren beim Erscheinen der Leitlinie nicht erhältlich bzw. für die Behandlung der Psoriasis nicht zugelassen.

1.2.4 Andere Therapieoptionen

1.2.4.1 Klima- und Balneotherapie

Zur weiteren unterstützenden Behandlung einer Psoriasis vulgaris zählen Klima- und Balneotherapie sowie der Einsatz von psychosozialen Therapieformen [14, 21].

Bei der Balneotherapie handelt es sich um Kuranwendungen mit mineralhaltigem Wasser, bei der Klimatherapie wird ein längerer Aufenthalt in sonnenreichen Gebieten angestrebt. Die Datenlage zur Wirksamkeit beider Therapieformen ist begrenzt, jedoch können beide auf eine mehrere hundert Jahre alte Tradition zurückgreifen und werden von den Patienten gerne in Anspruch genommen.

1.2.4.2 Psychosoziale Bewältigungsstrategien

Aufgrund der teils starken seelischen Belastung der Patienten durch ihre Erkrankung, die in den meisten Fällen mit einem Verlust von Lebensqualität einhergeht [8, 33, 34], ist es in vielen Fällen sinnvoll, den Patienten neben einer medikamentösen Therapie auch das Wissen um psychosoziale Bewältigungsstrategien zu vermitteln. Hierunter versteht man beispielsweise Methoden zur Stressbewältigung, Entspannungsverfahren oder auch die Vermittlung an Selbsthilfegruppen.

1.3 Versorgungslage der Psoriasispatienten

Zur tatsächlichen Versorgungslage der Patienten, die an einer Psoriasis erkrankt sind, liegen für Deutschland bis auf die Arbeiten von Augustin et al. [35, 36] bisher kaum Daten vor.

Jedoch lassen die vorhandenen Daten vermuten, dass ein großer Teil der Betroffenen mit der Therapie nicht oder nur unzureichend zufrieden ist [17, 34, 37, 38].

So konnten Krueger et al. (2001) in den USA feststellen, dass 78% der Patienten mit der Behandlung ihrer Psoriasis unzufrieden waren und 32% der Patienten angaben, ihre Behandlung sei nicht aggressiv genug. Es zeigte sich auch, dass Patienten, die systemisch therapiert wurden, deutlich zufriedener mit ihrer Therapie waren [33].

Trotz dieser Ergebnisse ist es auffallend, dass nur ein geringer Teil der untersuchten Patienten in Europa und den USA, die an einer schweren Psoriasis leiden, eine systemische Therapie erhalten [17, 30, 31, 39, 40].

Die Ergebnisse einer Studie von Gillard et al. (2005) zeigten, dass in Großbritannien von 6120 Patienten 93,6% eine alleinige topische Therapie erhielten und nur 4% eine systemische Therapie, obwohl der Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis bei schätzungsweise 25-30% lag. 86% der Patienten, die systemisch behandelt wurden, erhielten zusätzlich eine topische Therapie [29].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Feldman et al. (2000) in den USA, in deren Studie 85% der untersuchten Patienten eine topische Therapie erhielten und 16% systemisch behandelt wurden [31].

Nach den Untersuchungen von Augustin et al. (2008) scheint der Anteil der Patienten, die eine systemische Therapie erhalten, für Deutschland etwas höher zu liegen. So konnten Augustin et al. 2005 an 1511 Patientendatensätzen zeigen, dass 33% der untersuchten Patienten in den letzten fünf Jahren eine systemische Therapie erhalten hatten und 98% der Patienten eine topische Therapie [35]. Diese Studie wurde 2007 wiederholt. Bei 2009 Patientendatensätzen zeigte sich nun eine Verordnung einer systemischen Therapie bei 47,3% der Patienten [36].

In aktuellen Studien wird zunehmend die Versorgungsqualität von Psoriasispatienten betrachtet. Eine Vielzahl von Studien stellte einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung der Haut und der Lebensqualität der Patienten dar [20, 33]. Je schwerer die Haut der Patienten betroffen ist, desto stärker leidet die Lebensqualität der Psoriasispatienten [34, 37].

Die Gender-Aspekte der Psoriasis sind bisher nicht gut untersucht. Daten hierzu liegen bisher nur für Skandinavien und die USA vor. Zachariae et al. (2001) beobachteten in Skandinavien, dass mehr Frauen als Männer eine topische Therapie erhielten. Im Gegenzug erhielten die Männer häufiger Retinoide, Calcipotriol und Fototherapie [41]. Hotard et al. (2000) fanden eine geringere Verordnung von systemischer und Fototherapie bei Frauen im Vergleich zu Männern in den USA [42].

1.4 Das Psoriasis-Leitlinien-Projekt

Zur Verbesserung der Behandlung der Psoriasispatienten in Deutschland wurde im Februar 2004 an der Division of Evidence Based Medicine (dEBM) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD) eine S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris entwickelt [21].

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte nach den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) basierend auf Daten zur Effektivität. Es handelt sich um die erste deutsche S3 - Leitlinie im Fachgebiet Dermatologie.

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte durch eine Expertengruppe, bestehend aus fünf niedergelassenen Dermatologen und fünf klinisch tätigen Dermatologen, die von BVDD und DDG nominiert wurden. Unter Mitarbeit von Patientenvertretern wurde die Leitlinie auf Konsensuskonferenzen verabschiedet.

Ziel der Leitlinie ist eine Verbesserung der Patientenversorgung durch Unterstützung des behandelnden Arztes bei der Auswahl der wirksamsten Therapie. Hierfür wurden die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen auf Aspekte wie Zulassung, Wirksamkeit, Sicherheit, Praktikabilität und Kosten untersucht.

Im Herbst 2006 wurde die Psoriasisleitlinie im „Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ veröffentlicht [21]. Parallel zu ihrer Publikation erschien eine Kurzfassung der Leitlinie im „Deutschen Dermatologen“ [43]. Englischsprachige Ausführungen erschienen als Kurzfassung im Mai 2007 in den „Archives of Dermatological Research“ [44] und als Langfassung im Juni 2007 erneut im „Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ [45].

1.5 Das Evaluationsprojekt zur Psoriasisleitlinie

Zur Evaluation der deutschen Psoriasisleitlinie wurde vor und nach Publikation der Leitlinie das Ordnungsverhalten von niedergelassenen Dermatologen in Berlin und Brandenburg mittels einer Kohortenstudie über einen Zeitraum von zweimal 6 Monaten erfasst. Ziel dieser Evaluation war die Erfassung der Veränderung des Ordnungsverhaltens der Dermatologen durch die Leitlinie. Es sollte festgestellt werden, ob die Patienten, gemessen an ihrem Erkrankungsbild, eine suffiziente Therapie erhielten und ob die Leitlinie zu einer Änderung im Ordnungsverhalten führte. Im Speziellen interessierte die Frage, ob der Einsatz systemischer Therapieoptionen durch die Leitlinie gesteigert werden konnte und ob durch eine Veränderung der Implementierungsstrategie, im Sinne einer zusätzlichen Implementierungsveranstaltung, das Ordnungsverhalten der Ärzte beeinflusst wurde. Zusätzlich wurden epidemiologische Daten der behandelten Patienten erfasst und analysiert.

1.6 Ziel der Dissertation

Ziel der Dissertation ist die ausführliche Darstellung des Evaluationsprojektes zur S3 – Psoriasisleitlinie am Beispiel des Ordnungsverhaltens vor und nach Publikation der Leitlinie. Innerhalb des Projektes ergab sich zudem die Gelegenheit, das Patientenkollektiv nicht nur nach Schweregrad, sondern auch nach Komorbiditäten ausführlicher zu untersuchen. Diese Daten werden vorgestellt und diskutiert.

2 Methoden

2.1 Allgemein

Die Studie zur Evaluation der S3 - Leitlinie ist eine epidemiologische prospektive interventionsbezogene Kohortenstudie. Durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Nr. EA/027/06 vom 15.02.2006) wurde die Durchführung der Studie genehmigt.

2.2 Zeitplan

- Januar 2006: Rekrutierung der Arztpraxen
- Januar bis September 2006: Datenerhebung Phase I (vor Publikation)
- November 2006: Veröffentlichung der Leitlinie
- März 2007: Implementierungsveranstaltung
- April bis August 2007: Datenerhebung Phase II (nach Publikation)
- August 2007 bis Januar 2008: Datenauswertung

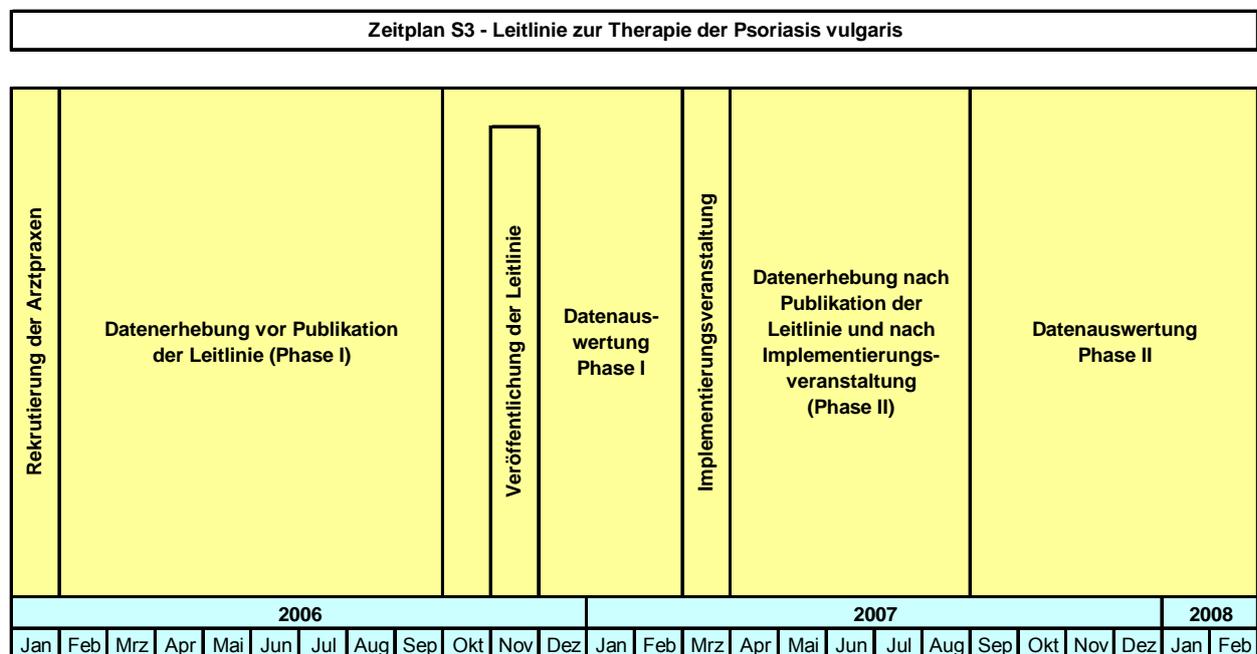


Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der Studie

2.3 Rekrutierung der Teilnehmer

Zu Beginn der Studie wurde aufbauend auf den Listen der Ärztekammer Berlin bzw. Brandenburg eine Aufstellung aller in der Region tätigen Dermatologen erstellt. Alle Dermatologen wurden angeschrieben und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Zur Teilnahme waren eine Kassenzulassung sowie eine Mindestanzahl von 15 Psoriasispatienten pro Monat erforderlich. Die Dermatologen bestätigten ihre Teilnahme durch Zurücksenden der unterschriebenen Teilnahmeerklärung und Einverständniserklärung zur Datenspeicherung. Die Speicherung der Daten der Teilnehmer erfolgte pseudonymisiert.

2.3.1 Einschlusskriterien

Voraussetzungen für den Einschluss einer Arztpraxis waren das Vorliegen einer unterschriebenen Teilnahmeerklärung und einer Einverständniserklärung zur Datenspeicherung.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien einer Praxis waren die ausschließliche Behandlung von Privatpatienten sowie eine Behandlung von weniger als 15 Psoriasispatienten pro Monat.

2.3.3 Aufwandsentschädigung

Jeder teilnehmende Arzt erhielt pro Dokumentationsphase eine Aufwandsentschädigung von 250 Euro.

Weiterhin erhielt jeder teilnehmende Dermatologe 100 Registerbögen zur Erfassung epidemiologischer Patientendaten, der aktuell verordneten Therapie sowie des Therapiestadiums (Abb. 3). Die Dokumentation in Phase I begann ab dem 10. Januar 2006 (Eintreffen der Registerbögen in den Praxen) bis zum Erreichen der angestrebten Patientenzahl von ca. 80 Patienten bzw. bis maximal zum 14. September 2006 (späteste Rücksendung der Registerbögen).

Erhebungsdatum: [__ . __ . 2006]		Arztnummer: []		Nr: []	
1) Patientenangaben					
Geschlecht:		<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich		
Geburtsjahr:		[19__]			
Schwere der Psoriasis:		<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel/schwer		
Aktuell Gelenkbeteiligung?		<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja		
Anamnestisch chronisch entzündliche Darmerkrankungen?		<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja		
2) Aktuell verordnete Therapien (bei Kombinationstherapien Mehrfachnennungen möglich)					
Systemische Therapie		Fototherapie		Topische Therapie	
<input type="checkbox"/> Fumarsäureester	<input type="checkbox"/> Methotrexat	<input type="checkbox"/> Retinoide	<input type="checkbox"/> Ciclosporin	<input type="checkbox"/> Efalizumab	<input type="checkbox"/> Etanercept
<input type="checkbox"/> Infliximab	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> UVB-Fototherapie	<input type="checkbox"/> PUVA	<input type="checkbox"/> Vitamin D3	<input type="checkbox"/> Glukokortikosteroide
				<input type="checkbox"/> Teerderivate	<input type="checkbox"/> Dithranol
				<input type="checkbox"/> Tazaroten	<input type="checkbox"/> Calcineurin-Inhibitoren
				<input type="checkbox"/> Salicylsäure	<input type="checkbox"/> _____
3) Therapiestadium					
<input type="checkbox"/> Induktionstherapie (Erstdiagnose/Rezidiv)					
<input type="checkbox"/> Erhaltungstherapie („neues Rezept“)					
<input type="checkbox"/> Umstellung wegen Therapieresistenz / UAW / Unverträglichkeit					
Nur bei Umstellung wegen Therapieresistenz / UAW / Unverträglichkeit:					
↓ bitte bisherige Therapie angeben ↓					
<i>bisherige Therapie</i>	<i>Umstellung wegen:</i>	<i>Befundper-sistenz</i>	<i>Unverträglichkeit / UAW</i>	<i>Kontraindikation liegt vor gegen</i>	
systemisch	Fumarate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Methotrexat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Retinoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Ciclosporin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Efalizumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Etanercept	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Infliximab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
UV	UVB-Foto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	PUVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
topisch	Vitamin D ₃	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kortikoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Teerderivate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Tazaroten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Dithranol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
andere	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4) Kommentar:					

_____ Unterschrift					

Abb. 3: Registerbogen Phase I

Zu Beginn der Phase II (nach Publikation der Leitlinie) erhielten die Teilnehmer erneut einen allgemeinen Fragebogen, der vermehrt Fragen zur Leitlinie beinhaltet. So wurde u.a. nach der Vertrautheit der Ärzte mit der Leitlinie, deren Einsatz und Nutzen sowie Veränderungen im Ordnungsverhalten gefragt. Es folgte wiederum die Frage nach der Einschätzung der Wirksamkeit der zugelassenen Medikamente (Abb. 4).

FRAGEBOGEN ZUR LEITLINIENEVALUATION	
PHASE II	
1) Haben Sie sich bisher mit der S3 Leitlinie vertraut machen können?	
Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/>
Ein wenig (Durchblättern/grobe Orientierung)	<input type="checkbox"/>
Intensiv (intensives Lesen/gute Orientierung)	<input type="checkbox"/>
Sehr intensiv (nahezu vollständig gelesen)	<input type="checkbox"/>
2) Setzen Sie die Leitlinie im klinischen Alltag ein, z.B. Berücksichtigung der empfohlenen Laborparameter oder Auflistung der Gegenanzeigen?	
Ja, vier- bis fünfmal pro Woche	<input type="checkbox"/>
Ja, zwei- bis dreimal pro Woche	<input type="checkbox"/>
Ja, einmal pro Woche	<input type="checkbox"/>
Ja, zwei- bis dreimal im Monat	<input type="checkbox"/>
Ja, einmal im Monat	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>
3) Haben die Empfehlungen der Leitlinie zu Veränderungen in Ihren Therapieentscheidungen geführt?	
Nein, keine Veränderung	<input type="checkbox"/>
Ja, leichte Veränderungen	<input type="checkbox"/>
Ja, starke Veränderungen	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>
4) Wie würden Sie die Wirksamkeit folgender Therapien bezogen auf den Anteil der Patienten, bei denen eine PASI-Reduktion um mind. 75% erreicht werden kann, einschätzen?	
<i>Systemische Therapie</i>	<i>keine Erfahrung</i>
Ciclosporin _____%	<input type="checkbox"/>
Efalizumab _____%	<input type="checkbox"/>
Etanercept _____%	<input type="checkbox"/>
Fumarsäureester _____%	<input type="checkbox"/>
Infliximab _____%	<input type="checkbox"/>
Methotrexat _____%	<input type="checkbox"/>
Retinoide _____%	<input type="checkbox"/>
PUVA-Therapie _____%	<input type="checkbox"/>
UVB-Therapie _____%	<input type="checkbox"/>
<i>Topische Therapie</i>	
Dithranol _____%	<input type="checkbox"/>
Calcineurin-Inhibitoren _____%	<input type="checkbox"/>
Steinkohlenteer _____%	<input type="checkbox"/>
Glukokortikosteroide _____%	<input type="checkbox"/>
Tazaroten _____%	<input type="checkbox"/>
Tazaroten + Steroide _____%	<input type="checkbox"/>
Vitamin D3/ Analoga _____%	<input type="checkbox"/>
Vitamin D3 + Steroide _____%	<input type="checkbox"/>
5) Wie nützlich finden Sie die Handlungsanweisungen in der Leitlinie?	
Nicht nützlich	<input type="checkbox"/>
Kaum nützlich	<input type="checkbox"/>
Nützlich	<input type="checkbox"/>
Sehr nützlich	<input type="checkbox"/>
Kommentar _____	

Abb. 4: Fragebogen Phase II (Fragen 1-5)

Es erfolgte erneut die Dokumentation von ca. 100 Patientenvsits mittels Registerbögen und die Erfassung von epidemiologischen Daten. Die Registerbögen waren bis auf die Erfassung der Komorbiditäten identisch (Abb. 6). Die Phase II dauerte vom 03.03. bis zum 16.08. 2007.

Erhebungsdatum: [__ . __ . 2007]		Arztnummer: []		Nr: []	
1) Patientenangaben					
Geschlecht:		<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich		
Geburtsjahr:		[19__]			
Schwere der Psoriasis:		<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel/schwer		
Aktuell Gelenkbeteiligung?		<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja		
Diabetes mellitus		<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja		
Arterieller Hypertonus		<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja		
2) Aktuell verordnete Therapien (bei Kombinationstherapien Mehrfachnennungen möglich)					
Systemische Therapie		Fototherapie		Topische Therapie	
<input type="checkbox"/> Fumarsäureester		<input type="checkbox"/> UVB-Fototherapie		<input type="checkbox"/> Vitamin D3	
<input type="checkbox"/> Methotrexat		<input type="checkbox"/> PUVA		<input type="checkbox"/> Glukokortikosteroide	
<input type="checkbox"/> Retinoide				<input type="checkbox"/> Teerderivate	
<input type="checkbox"/> Ciclosporin				<input type="checkbox"/> Dithranol	
<input type="checkbox"/> Efalizumab				<input type="checkbox"/> Tazaroten	
<input type="checkbox"/> Etanercept				<input type="checkbox"/> Calcineurin-Inhibitoren	
<input type="checkbox"/> Infliximab				<input type="checkbox"/> Salicylsäure	
<input type="checkbox"/> _____				<input type="checkbox"/> _____	
3) Therapiestadium					
<input type="checkbox"/> Induktionstherapie (Erstdiagnose/Rezidiv)					
<input type="checkbox"/> Erhaltungstherapie („neues Rezept“)					
<input type="checkbox"/> Umstellung wegen Therapieresistenz / UAW / Unverträglichkeit					
<u>Nur bei Umstellung wegen Therapieresistenz / UAW / Unverträglichkeit:</u> ↓ bitte bisherige Therapie angeben ↓					
<i>bisherige Therapie</i>	<i>Umstellung wegen:</i>	Befundper- sistenz	Unverträglichkeit / UAW	Kontraindikation liegt vor gegen	
systemisch	Fumarate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Methotrexat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Retinoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Ciclosporin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Efalizumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Etanercept	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Infliximab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
UV	UVB-Foto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	PUVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
topisch	Vitamin D ₃	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kortikoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Teerderivate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Tazaroten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Dithranol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
andere	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4) Kommentar:					
_____ Unterschrift					

Abb. 6: Registerbogen Phase II

Erfasst wurden nur Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren.

Die Datenerfassung der Patienten erfolgte anonym, da sonst von jedem Patienten ein Einverständnis zur Datenspeicherung erforderlich gewesen wäre. Daher ist bei den erfassten Patientenvisits zu beachten, dass Doppelerfassungen von Patienten grundsätzlich möglich sind. Zur Einschätzung der Anzahl der Doppelerfassungen wurde eine Subanalyse der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführt. Hier war es möglich, durch die kombinierte Betrachtung von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Vortherapien genau zu untersuchen, ob ein Patient schon einmal erfasst wurde. Es zeigte sich eine Doppelerfassung bei 2,8% dieser Patienten; somit kann davon ausgegangen werden, dass nur ein kleiner Teil der Patienten doppelt erfasst wurde und daher die Patientenvisits zu über 95% unterschiedlichen Patienten entsprechen.

2.5 Dokumentation der Therapieentscheidungen, Schwere der Erkrankung sowie der Komorbiditäten

Für jeden Patienten wurde die ausgewählte Therapie auf dem Registerbogen dokumentiert, bei Kombinationstherapien waren Mehrfachangaben möglich.

Die Abgrenzung einer leichten versus mittelschweren bis schweren Psoriasis erfolgte mittels PASI und / oder BSA. Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis lag vor, wenn der PASI > 10 bzw. BSA > 10% betrug oder nach Einschätzung des Arztes auf Grund einer Lokalisation der Hautveränderungen (z.B. Gesicht / Genitalbereich) eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität vorlag.

Die Beurteilung des Vorliegens einer Psoriasisarthritis erfolgte durch den jeweiligen Dermatologen entsprechend seiner individuellen diagnostischen Vorgehensweise. Es wurde bewusst auf die Verwendung von festen Vorgaben zur Diagnosestellung verzichtet, da die Untersuchung die realen Bedingungen in der Praxis erfassen sollte.

Die Erfassung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, des Diabetes mellitus sowie eines arteriellen Hypertonus erfolgte durch die anamnestischen Angaben der Patienten. Als chronisch entzündliche Darmerkrankung galten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Für die Angabe „Diabetes mellitus“ musste die Indikation für eine medikamentöse Therapie (Insulin oder orale Antidiabetika) gegeben sein und für die

Angabe eines „arteriellen Hypertonus“ eine medikamentöse antihypertensive Therapie erfolgen bzw. dauerhaft erhöhte Werte über einem Grenzwert von 140 / 90 mmHg vorliegen.

Die Erfassung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung erfolgte nur in Phase I. Die Erfassung eines Diabetes mellitus und eines arteriellen Hypertonus erfolgte nur in Phase II. Die Beurteilung des Vorliegens einer Psoriasisarthritis erfolgte in Phase I und Phase II.

2.6 Datenauswertung

Die Daten wurden mit Hilfe einer Microsoft Access Datenbank elektronisch erfasst und mit dem Statistical Analysis System 9.1 (SAS®) ausgewertet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte unter Zuhilfenahme des Output Delivery System (ODS) mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Version 2003).

Die Dateneingabe erfolgte durch zwei unabhängige wissenschaftliche Hilfskräfte als Erst- und Zweiteingaben. Es erfolgte ein Abgleich der beiden Eingaben und bei Diskrepanz eine Korrektur durch eine dritte Person. Falls entgegen der Vorgabe eine Dokumentation von Patientenvisits von Patienten unter 18 Jahren erfolgte, wurden diese Daten von der Analyse ausgeschlossen. Die Dermatologen, die nur an Phase I und nicht an Phase II teilgenommen hatten, wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen, da sonst ein direkter Vergleich der Daten vor und nach Publikation der Leitlinie nicht möglich gewesen wäre.

Die Durchführung der statistischen Tests bezüglich der Veränderungen im Ordnungsverhalten vor und nach Publikation der Leitlinie erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie Campus Charité Mitte mit Hilfe von SAS®.

In Phase I und Phase II wurde jeweils für jeden an der Studie teilnehmenden Arzt ein Quotient gebildet aus der Anzahl der verordneten spezifischen Therapien und der Anzahl der Arztbesuche von Patienten, die bestimmten Kriterien genügten (zum Beispiel Anzahl der Visits, bei denen Biologika verordnet wurden, pro Anzahl der Patientenvisits von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris). Es

wurde stets die Nullhypothese getestet, dass sich die Verordnungshäufigkeit der Phase I nicht von jener der Phase II unterscheidet. Die Differenz der Quotienten aus Phase I und Phase II wurde als ungefähr normalverteilt angenommen und daher der t-Test für verbundene Stichproben verwandt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ gewählt. Für den Vergleich der Verordnungshäufigkeit bei Teilnehmern der Implementierungsveranstaltung versus Nicht-Teilnehmer wurde der t-Test für unverbundene Stichproben gewählt. Als Nullhypothese galt auch hier, dass sich die Verordnungshäufigkeit der Phase I nicht von jener der Phase II unterscheidet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ gewählt.

Zur Signifikanzberechnung zur Verbundenheit der Komorbiditäten wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest auf Unabhängigkeit verwendet. Es wurde die Nullhypothese getestet, dass die Komorbiditäten unabhängig voneinander seien. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ gewählt.

Zur Signifikanzberechnung, ob eine unterschiedliche häufige Behandlung mit systemischen Therapeutika und Biologika einer schweren Psoriasis bei Männern und Frauen erfolgte, wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest auf Unabhängigkeit gewählt. Es wurde die Nullhypothese getestet, dass die Verordnung systemischer Therapeutika bzw. die Verordnung von Biologika unabhängig vom Geschlecht der Patienten verordnet wurde. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

Es wurden 279 Dermatologen in Berlin und Brandenburg angeschrieben. Insgesamt nahmen an Phase I und II 49 Dermatologen teil. 32 kamen aus Berlin, 17 aus Brandenburg. 29 Teilnehmer waren weiblich, 20 männlich.

In Phase I wurden pro Arzt durchschnittlich 91 Visits (Standardabweichung (SD): 17,0), in Phase II 84 Visits (SD: 16,6) dokumentiert.

3.2 Merkmale der Praxen der teilnehmenden Dermatologen

Die meisten teilnehmenden Dermatologen waren in einer Einzelpraxis tätig (Abb.7). Insgesamt zeigte sich eine gute Ausstattung mit Geräten zur UV-Fototherapie (UVB und PUVA) (Abb.8 / Abb.9)). Diese Daten wurden einmalig zu Beginn der Studie erhoben.

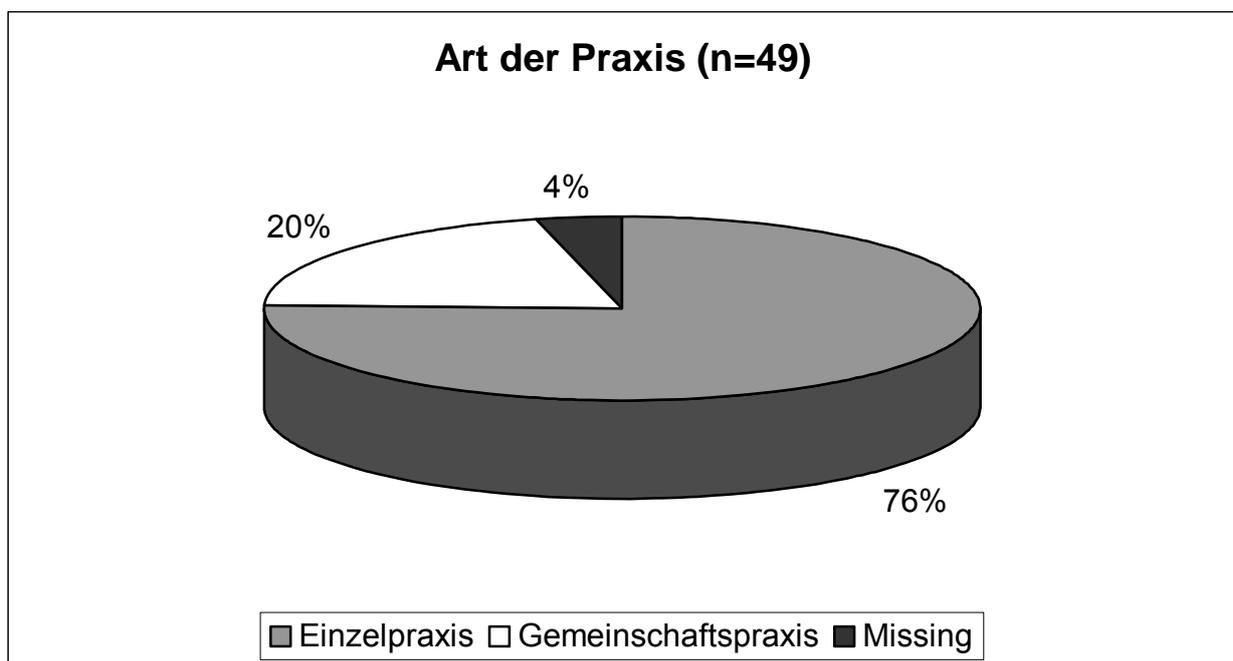


Abb. 7: Verteilung Einzelpraxen/Gemeinschaftspraxen

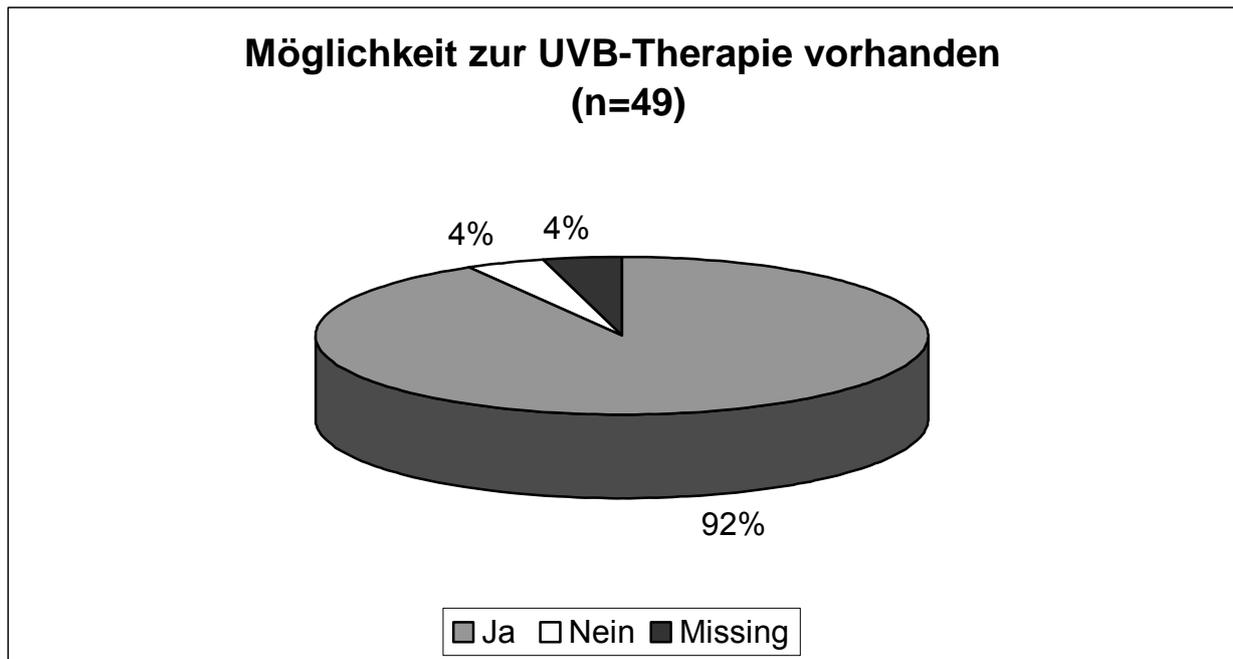


Abb. 8: Möglichkeit zur UV-Therapie

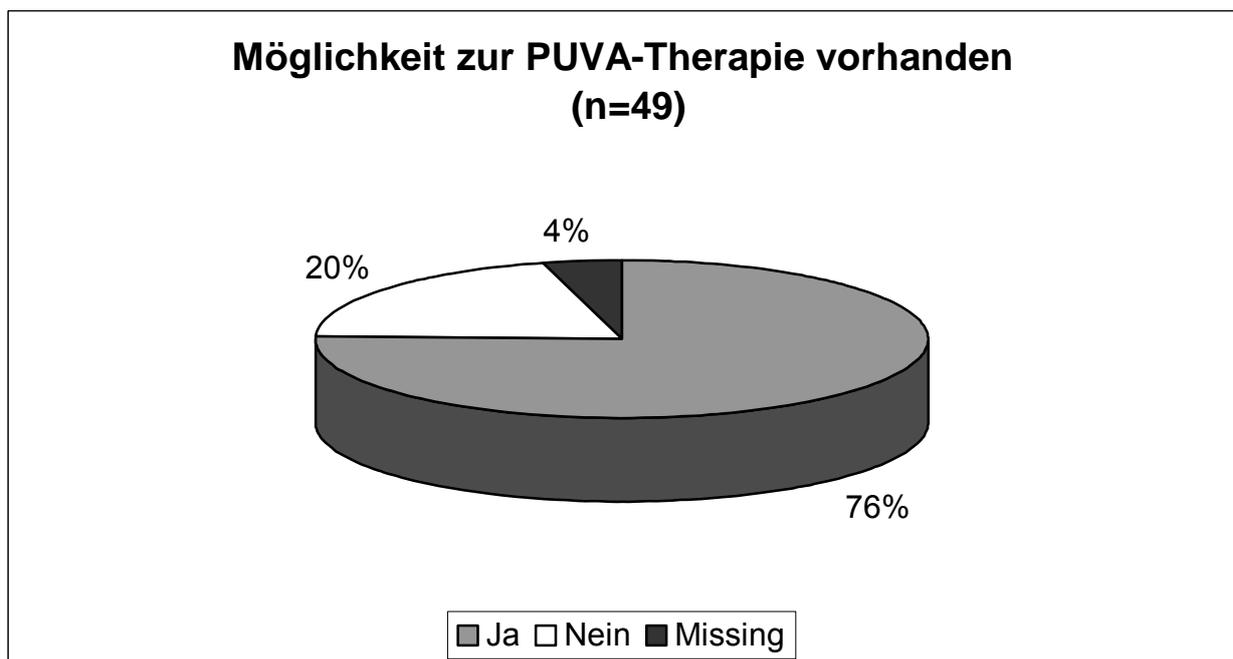


Abb. 9: Möglichkeit zur PUVA-Therapie

3.3 Patientendaten

3.3.1 Anzahl und Geschlecht der Patienten

Insgesamt konnten in Phase I 4491 Patientenvisits dokumentiert werden. 2115 Patienten waren weiblich, 2363 männlich. Bei 13 Visits fehlte die Angabe zum Geschlecht (Tab. 1).

In Phase II konnten 4120 Patientenvisits dokumentiert werden. 1971 Patienten waren weiblich, 2132 männlich. Bei 17 Visits fehlte die Angabe zum Geschlecht (Tab. 1).

	Weiblich	Männlich	Missing	Gesamt
Phase I	2115 (47,1%)	2363 (52,6%)	13 (0,3%)	4491
Phase II	1971 (47,8%)	2132 (51,8%)	17 (0,4%)	4120

Tab. 1: Anzahl und Geschlecht der Patienten

3.3.2 Schwere der Psoriasis

Die Abgrenzung einer leichten versus mittelschweren bis schweren Psoriasis erfolgte unter anderem mittels PASI und / oder der betroffenen Körperoberfläche (siehe Methodik). Zwischen Phase I und II zeigte sich eine leichte Abnahme des Anteils von Patientenvisits, bei denen eine mittelschwere bis schwere Psoriasis der Haut dokumentiert wurde (Tab. 2).

	Leichte Psoriasis	Mittel-/schwere Psoriasis	Missing	Gesamt
Phase I	2346 (52,2%)	2098 (46,7%)	47 (1,0%)	4491
Phase II	2244 (54,5%)	1802 (43,7%)	74 (1,8%)	4120

Tab. 2: Anteil der Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer / schwerer Erkrankung der Haut

3.3.3 Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Psoriasis

In der Subanalyse zeigte sich bei Patienten, die gleichzeitig an einer Psoriasisarthritis, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder einem arteriellen Hypertonus erkrankt waren, ein signifikant höherer Anteil an mittelschweren bis schweren Erkrankungen der Haut als in der Gesamtpopulation. In der Gesamtpopulation lag der Anteil von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Erkrankung der Haut bei 47% in Phase I und bei 44% in Phase II. Bei Patienten, die an einer Psoriasisarthritis erkrankt waren, zeigte sich dagegen sogar bei 84% in Phase I und bei 85% in Phase II ($p < 0,0001$) eine mittelschwere bis schwere Erkrankung der Haut. Bei Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten, waren 69% ($p < 0,0001$) von einer mittelschweren bis schweren Erkrankung der Haut betroffen. Bei Patienten, die an einem arteriellen Hypertonus erkrankt waren, litten 51% ($p < 0,0001$) an einer mittelschweren bis schweren Erkrankung der Haut (Phase I / Abb. 10).

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatte nur einen geringen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung der Haut. Bei einem Diabetes mellitus lag der Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Erkrankung der Haut bei 45% ($p = 0,39$) (Phase II / Abb. 11).

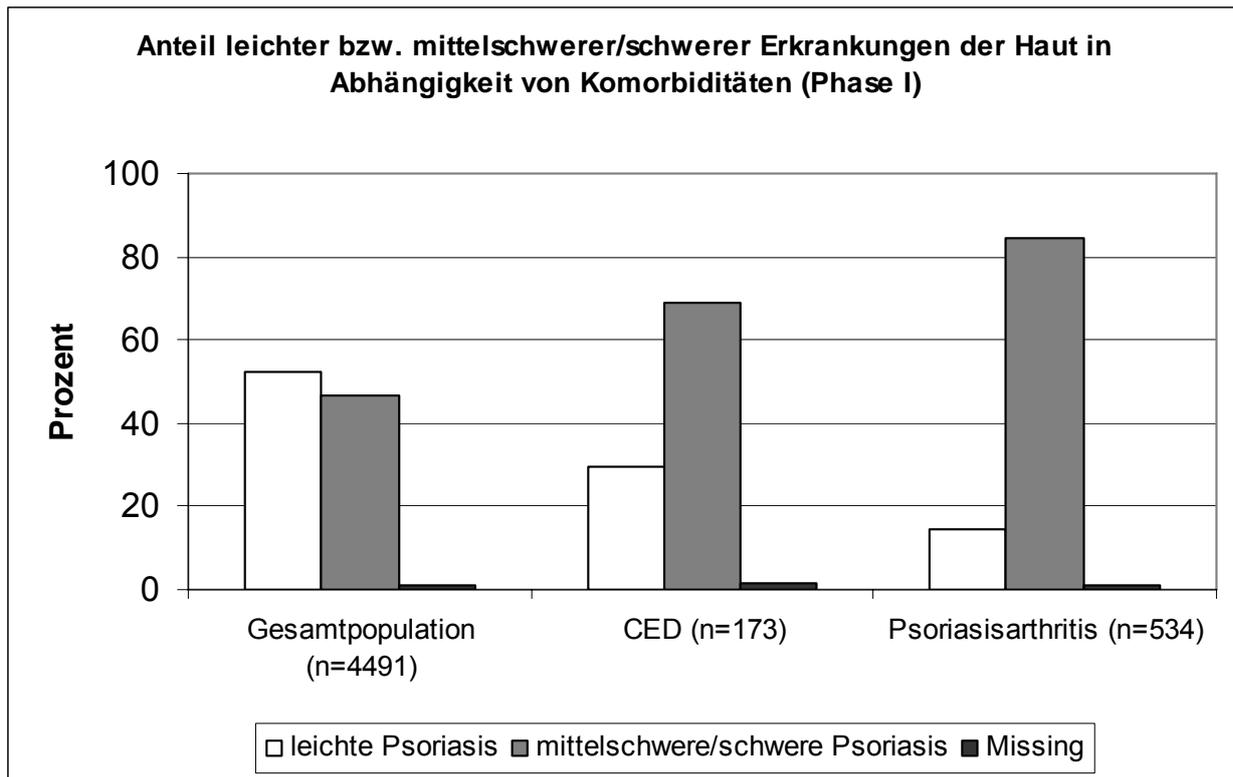


Abb. 10: Anteil der Patienten mit leichter bzw. schwerer Erkrankung der Haut (Phase I)

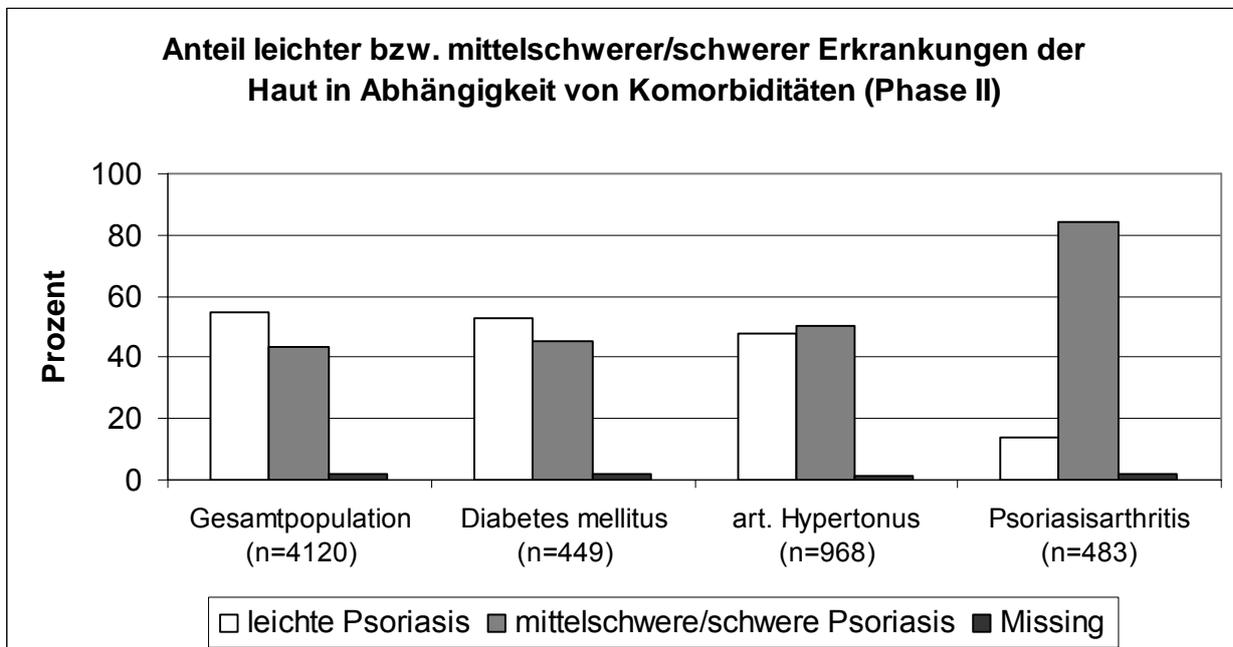


Abb. 11: Anteil der Patienten mit leichter bzw. schwerer Erkrankung der Haut (Phase II)

3.3.4 Vorliegen einer Gelenkbeteiligung

In Phase I und II zeigten sich bei allen Visits nahezu die gleichen Anteile an Patienten, die zum Zeitpunkt des Arztbesuchs an Gelenkbeschwerden im Rahmen der Psoriasisarthritis litten (Tab. 3).

	Aktuelle Gelenkbeteiligung	Keine Gelenkbeteiligung	Missing	Gesamt
Phase I	534 (11,9%)	3803 (84,7%)	154 (3,4%)	4491
Phase II	483 (11,7%)	3457 (83,9%)	180 (4,4%)	4120

Tab. 3: Anteil der Patienten mit Gelenkbeteiligung

In der Subanalyse zeigte sich bei den Visits von Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis der Haut oder an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erkrankt waren, ein deutlich höherer Anteil an Psoriasisarthritis als bei Visits der Gesamtpopulation oder bei Patienten, die an einer leichten Psoriasis erkrankt waren (Phase I / Abb.12). So litten in Phase I 21,5% ($p < 0,0001$) der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Beteiligung der Haut zusätzlich an einer Psoriasisarthritis. In Phase II waren dies 22,6 % ($p < 0,0001$). In der Gesamtpopulation litten 11,9% in Phase I und 11,7% in Phase II an einer Psoriasisarthritis. Bei den Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung waren dies 41,6% ($p < 0,0001$). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder eines arteriellen Hypertonus hatte ebenfalls Einfluss auf das Vorliegen einer Psoriasisarthritis (Phase II / Abb.13). 17,6% ($p < 0,0001$) der Patienten mit einem Diabetes mellitus und 19,2% ($p < 0,0001$) der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus litten zusätzlich an einer Psoriasisarthritis.

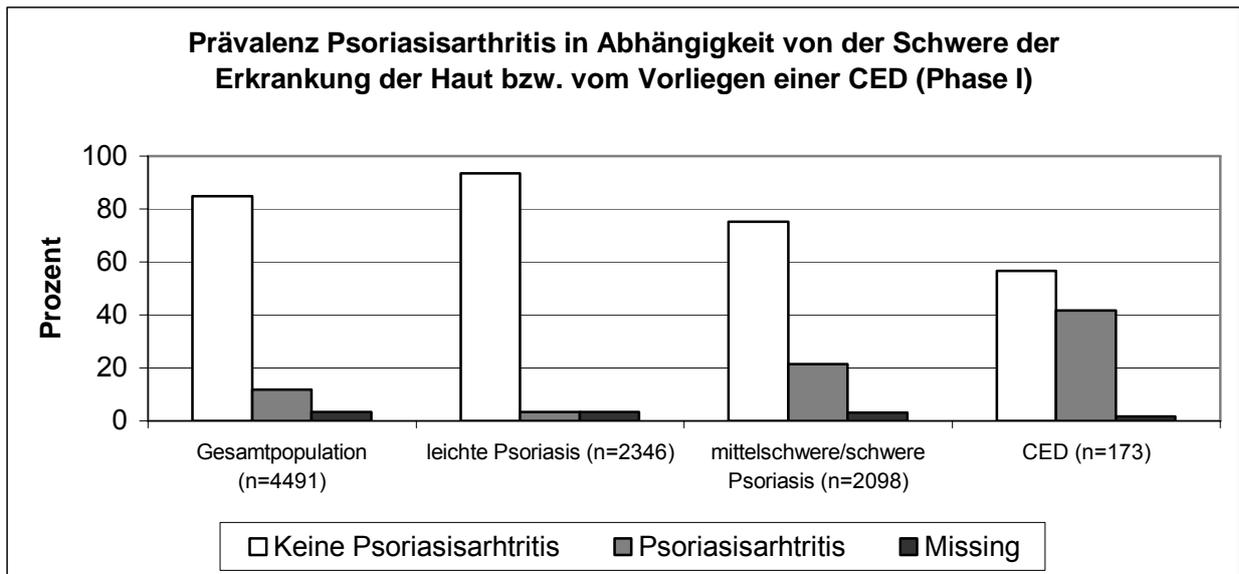


Abb. 12: Anteil der Patientenvisits, bei denen sich eine Gelenkbeteiligung zeigte (Phase I)

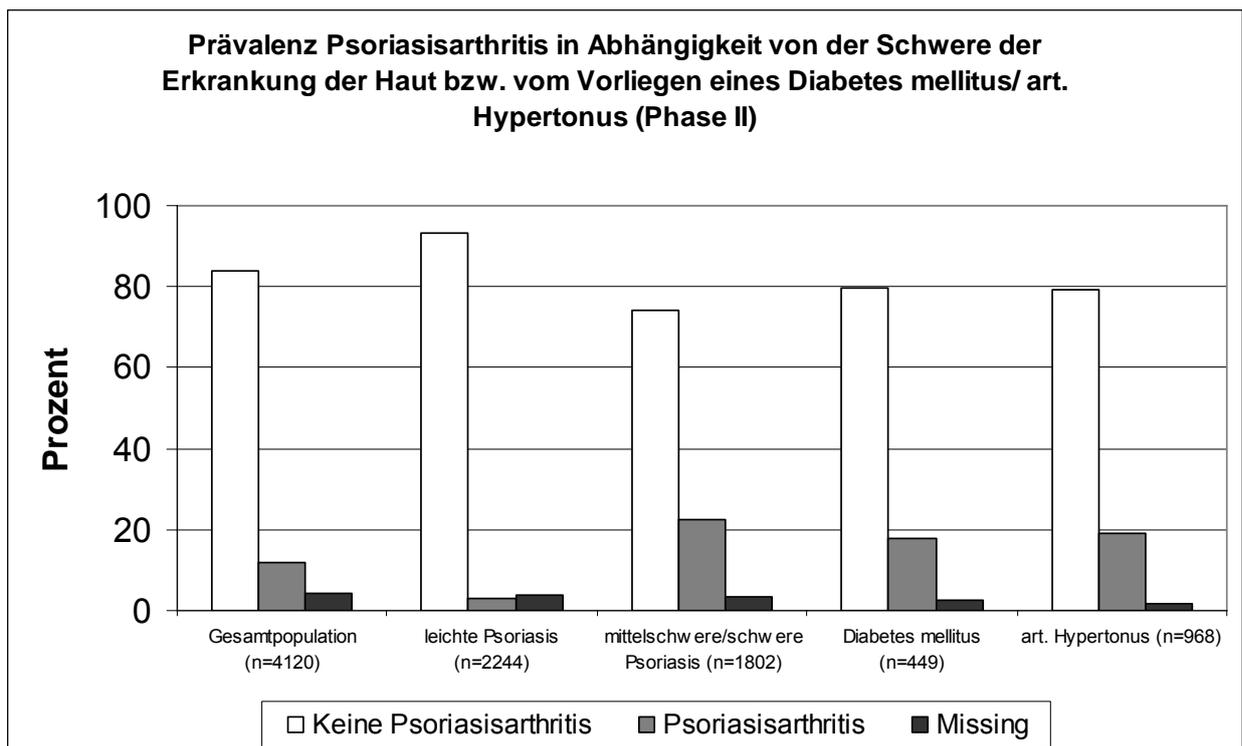


Abb. 13: Anteil der Patientenvisits, bei denen sich eine Gelenkerkrankung zeigte (Phase II)

3.3.5 Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Die Bedeutung der Psoriasis vulgaris als systemisch–inflammatorischer Erkrankung wurde im Zusammenhang mit einer möglichen Komorbidität mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Als chronisch entzündliche Darmerkrankung galten ein Morbus Crohn bzw. eine Colitis ulcerosa.

Bei Patienten mit Psoriasis vulgaris ergab sich in der Gesamtpopulation anamnestisch bei 3,9% der Patientenvsits ein Hinweis auf das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Unter den Patienten, die nur an einer leichten Psoriasis der Haut erkrankt waren, zeigte sich bei 2% der Patientenvsits und bei Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis der Haut erkrankt waren, bei 6% ($p < 0,0001$) der Patientenvsits ein Hinweis auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Patienten, die an einer Psoriasisarthritis litten, zeigten zu 13,5% eine chronisch entzündliche Darmerkrankung ($p < 0,0001$) (Abb. 14).

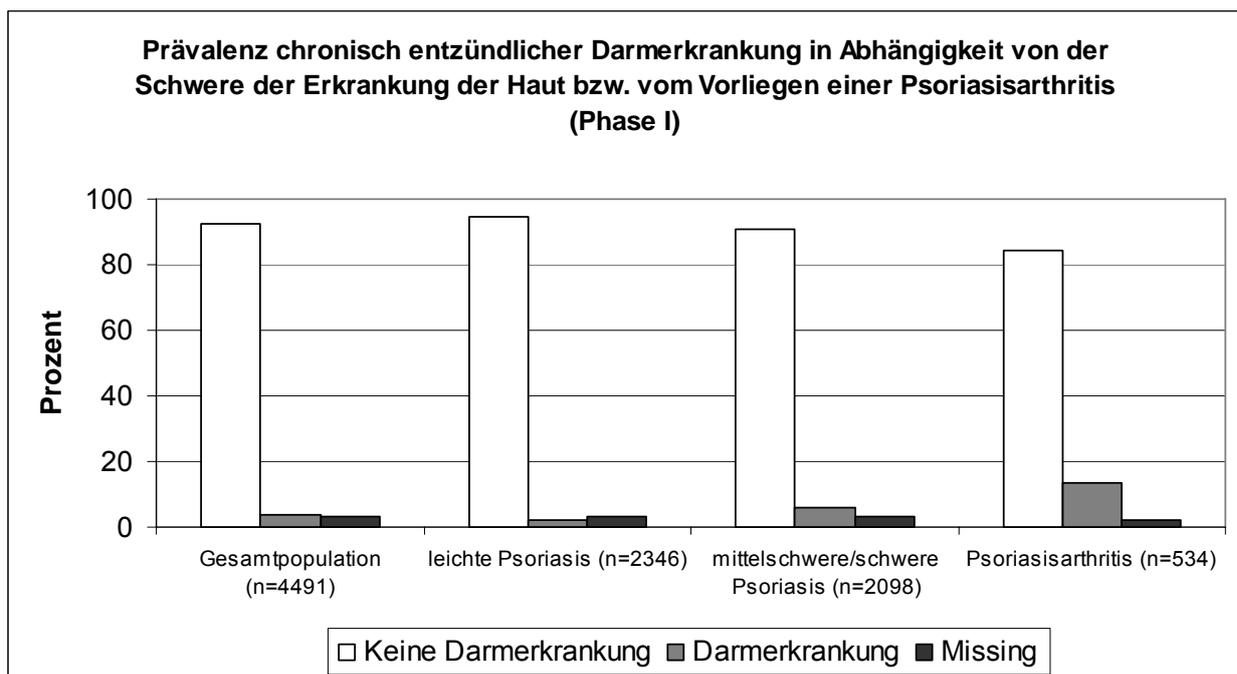


Abb. 14: Anteil der Patientenvsits, bei denen eine CED angegeben wurde (Phase I)

3.3.6 Vorliegen eines Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus fand sich bei 10,9% der Visits in der Gesamtpopulation. Nahezu identische Werte fanden sich bei Patientenvisits, bei denen nur eine leichte Psoriasis bzw. eine mittelschwere bis schwere Psoriasis der Haut vorlag. Es litten 10,5% der Patienten mit einer leichten Psoriasis an einem Diabetes mellitus. Bei den Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis lag ihr Anteil bei 11,3%. Beim Vorliegen einer Gelenkbeteiligung zeigte sich bei 17,6% ($p < 0,0001$) ein Diabetes mellitus, beim Vorliegen eines arteriellen Hypertonus bei 32,2% ($p < 0,0001$) (Abb. 15).

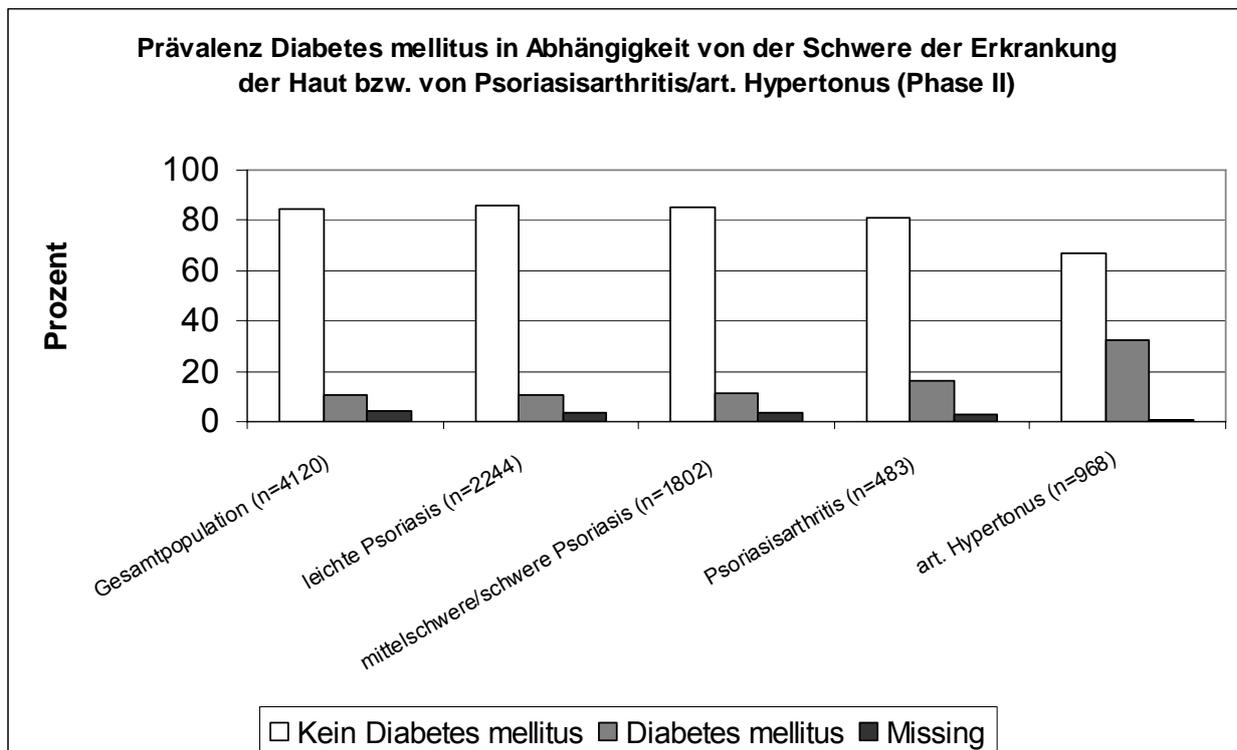


Abb. 15: Anteil der Patientenvisits, bei denen sich ein Diabetes mellitus zeigte (Phase II)

3.3.7 Vorliegen eines arteriellen Hypertonus

Ein arterieller Hypertonus fand sich bei 23,5% der Visits der Gesamtpopulation. Bei Patientenvisits, bei denen eine leichte Psoriasis vorlag, zeigte sich bei 20,8% der Patientenvisits ein arterieller Hypertonus und beim Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Psoriasis der Haut bei 27,1% der Patientenvisits ($p < 0,0001$). Eine starke Zunahme des Anteils der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus mit 38,5% ($p < 0,0001$) zeigte sich beim Vorliegen einer Psoriasisarthritis. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigte sich ein arterieller Hypertonus bei 69,5% ($p < 0,0001$) der Patienten (Abb. 16).

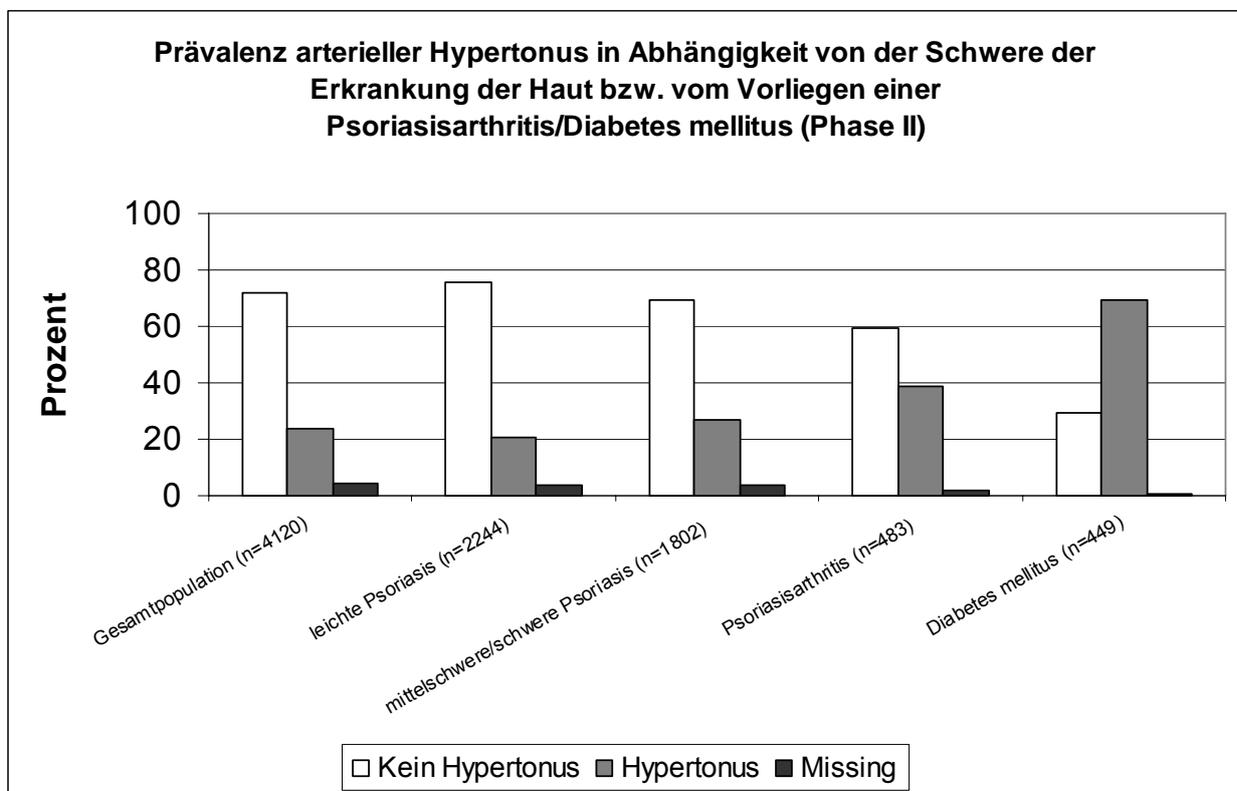


Abb. 16: Anteil der Patientenvisits, bei denen sich ein arterieller Hypertonus zeigte (Phase II)

3.4 Therapieauswahl

3.4.1 Therapieauswahl Gesamtpopulation

3.4.1.1 Topische Therapie

Die am häufigsten verordnete topische Therapie in der Gesamtpopulation war in beiden Dokumentationsphasen die Gruppe der Glukokortikosteroide (Phase I: 51,4% / Phase II: 46,9%), gefolgt von Salizylsäure (Phase I: 35,3% / Phase II: 33,0%) und einer Kombination von Glukokortikosteroiden mit Vitamin D3-Derivaten (Phase I: 23,4% / Phase II: 29,5%) (Abb. 17).

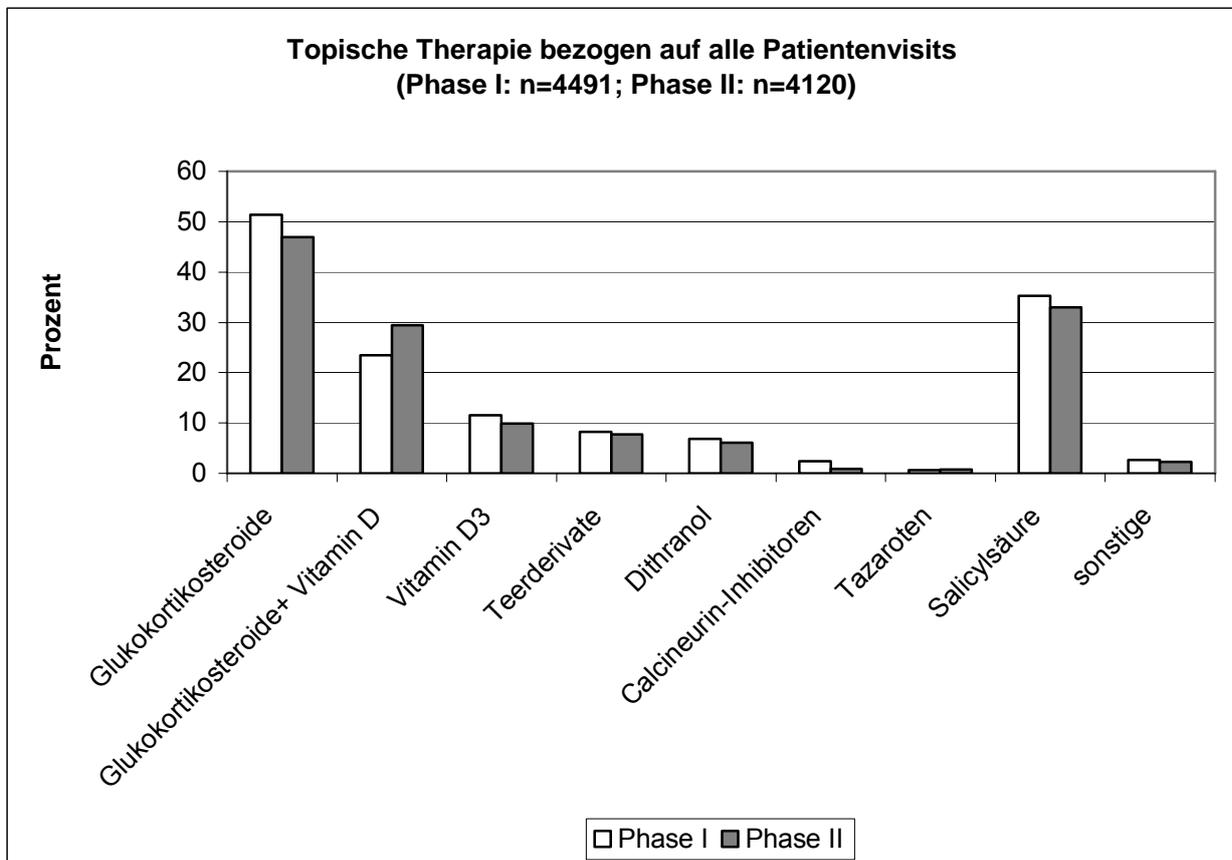


Abb. 17: Häufigkeiten der topischen Therapien bezogen auf alle Patientenvisits

3.4.1.2 Systemische Therapie und Fototherapie

Unter den systemischen Therapien wurde in beiden Dokumentationsphasen Methotrexat (MTX) am häufigsten verordnet (Phase I: 6,7% / Phase II: 7,0%) gefolgt von Fumarsäureestern (Phase I: 5,9% / Phase II: 6,0%).

Unter den Biologika wurde Efalizumab am häufigsten verordnet (Phase I: 1,0% / Phase II: 1,2%), gefolgt von Etanercept (Phase I: 0,6% / Phase II: 0,8%) und Infliximab (Phase I: 0,4% / Phase II: 0,5%) (Abb. 18).

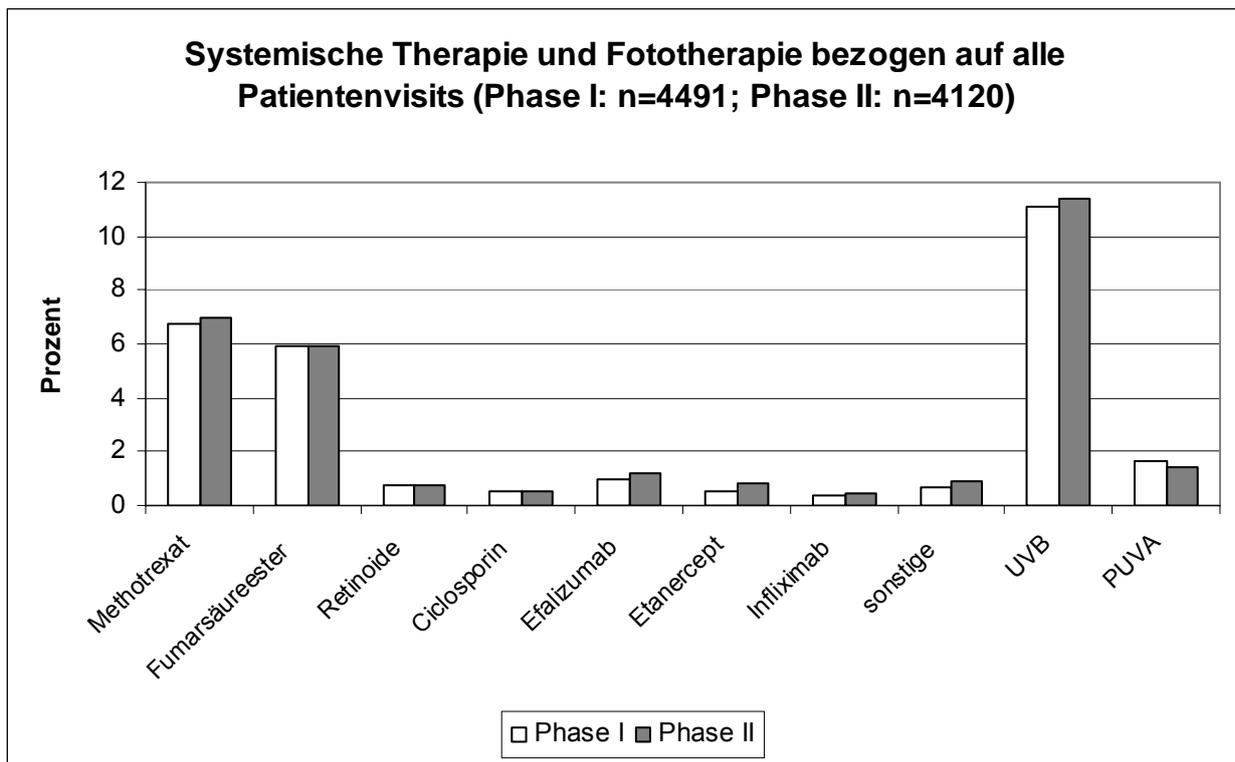


Abb. 18: Häufigkeiten der systemischen Therapien und UV-Therapie bezogen auf alle Patientenvisits (Mehrfachnennungen bei Kombinationstherapie möglich)

3.4.2 Therapieauswahl bei Patienten mit leichter Psoriasis

Vor Publikation der Leitlinie (Phase I) wurde bei 93,6% der Therapieentscheidungen für Patienten mit leichter Psoriasis ausschließlich eine topische Therapie verordnet, nach Publikation (Phase II) verringerte sich dieser Anteil auf 91,9%. Eine UV-Fototherapie erhielten vor Publikation 4,9%, nach Publikation 6,6% dieser Patienten. Eine systemische Therapie wurde vor Publikation nur bei 1,15% (Phase I) bzw. nach Publikation (Phase II) bei 1,20% der Therapieentscheidungen für Patienten mit einer

leichten Psoriasis ausgewählt. Unter den topischen Therapien wurden bei leichter Psoriasis der Haut die Glukokortikosteroide in beiden Dokumentationsphasen am häufigsten verordnet (Phase I: 57,7% / Phase II: 53,7%), gefolgt von Salicylsäure (Phase I: 36,2% / Phase II: 33,5%), gefolgt von der Kombination von Glukokortikosteroiden mit Vitamin D3-Derivaten (Phase I: 20,7% / Phase II: 26,9%) (Abb. 19).

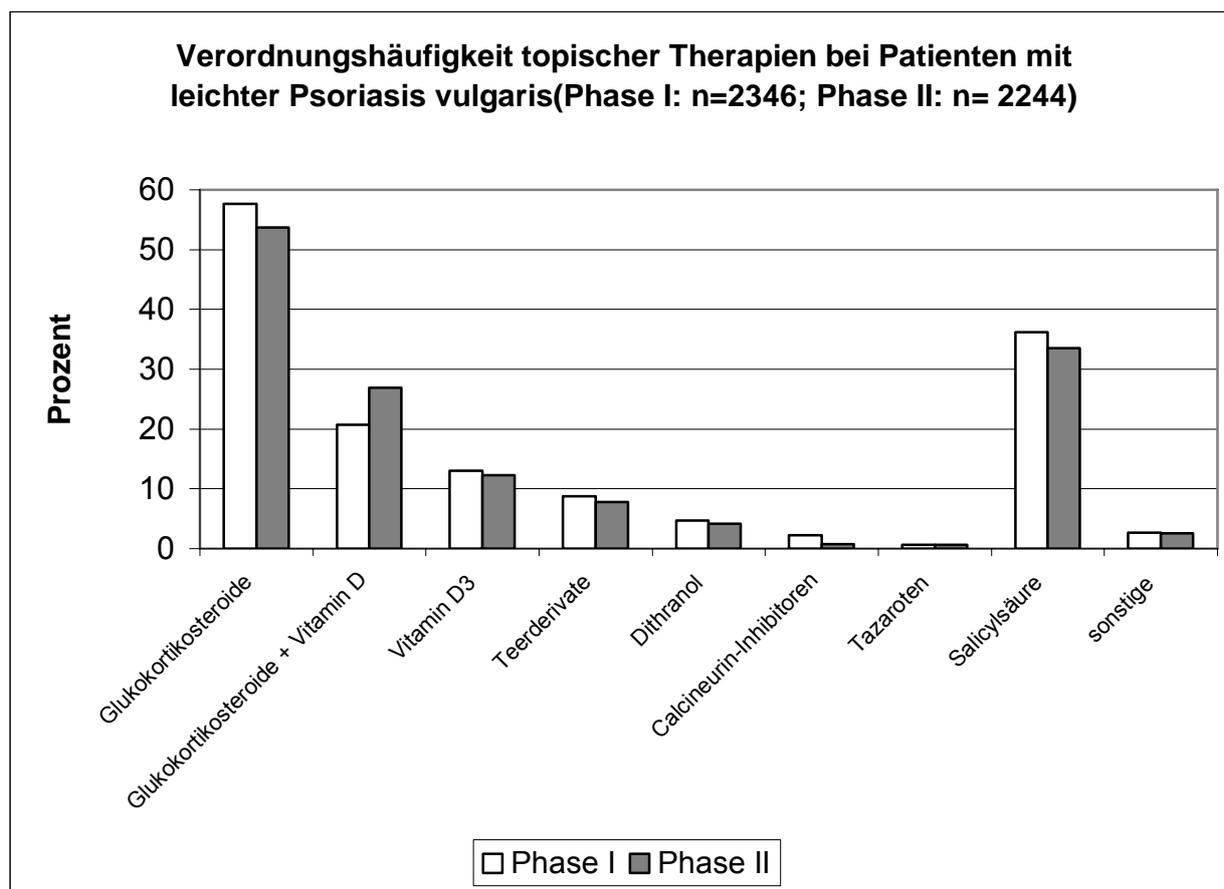


Abb. 19: Häufigkeiten topischer Therapien bei Patienten mit leichter Psoriasis vulgaris

3.4.3 Therapieauswahl bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis

Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris wurde vor Publikation der Leitlinie bei 32% der Patientenvsits eine systemische Therapie ausgewählt. Nach Publikation der Leitlinie wurden bei 37% der Patientenvsits von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eine systemische Therapie verordnet ($p=0,037$). Der Anteil der Patientenvsits von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, bei denen ausschließlich eine topische

Behandlung verordnet wurde, reduzierte sich von 48% auf 45% ($p=0,22$) (Abb. 20 / Abb. 21).

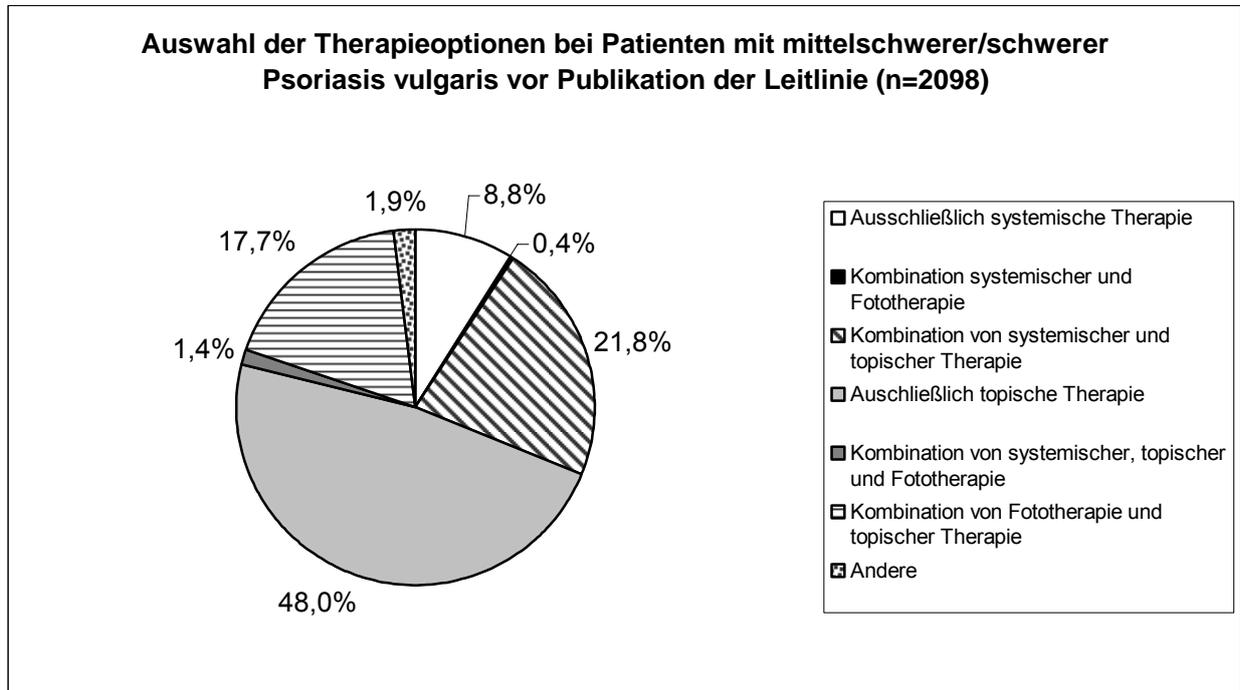


Abb. 20: Auswahl der Therapieoptionen bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung der Haut vor Publikation der Leitlinie

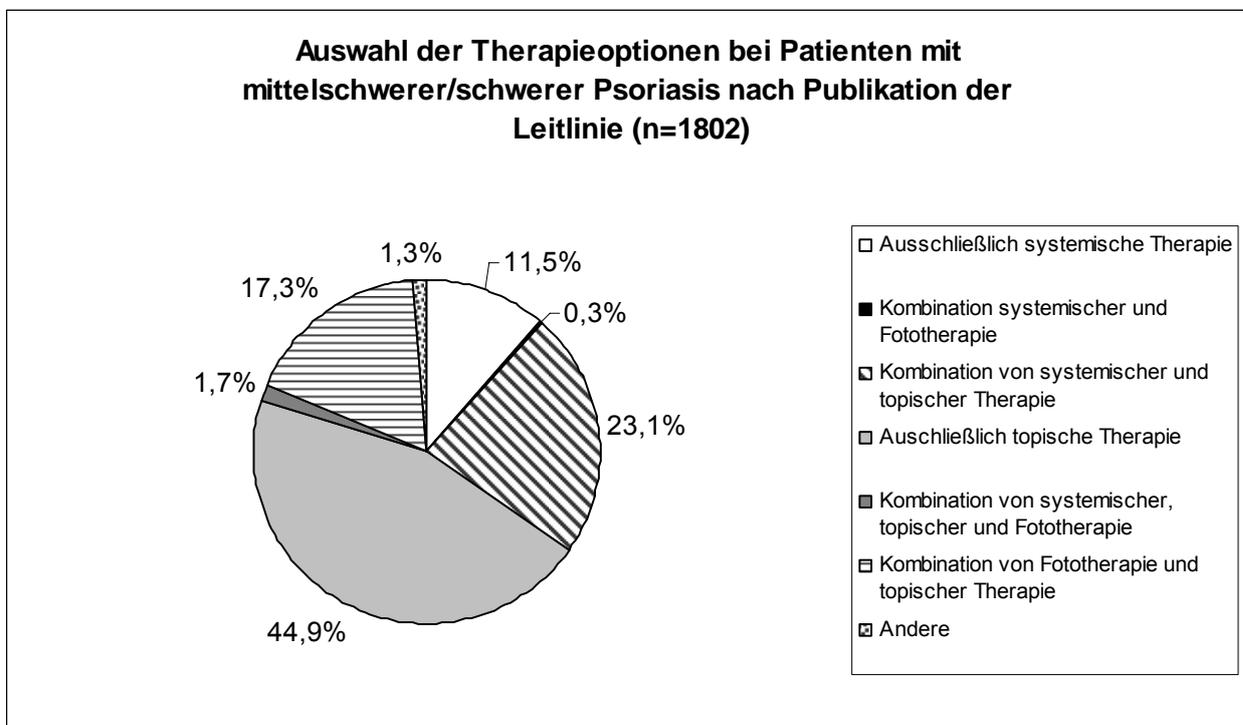


Abb. 21: Auswahl der Therapieoptionen bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung der Haut nach Publikation der Leitlinie

Bei Patientenvsits mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut (Phase I: n=2098 / Phase II: n=1802) wurde wie auch in der Gesamtpopulation am häufigsten Methotrexat verordnet (Phase I: 13,5% / Phase II: 14,9%), gefolgt von Fumarsäureestern (Phase I: 12,0% / Phase II: 12,8%). Unter den Biologika wurde Efalizumab am häufigsten verordnet (Phase I: 2,0% / Phase II: 2,5%) (Abb. 22). Vor Publikation der Leitlinie wurden 3,9% der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris mit Biologika behandelt, nach Publikation der Leitlinie stieg dieser Anteil auf 5,1% (p=0,06).

Der Anteil der UV-Fototherapie blieb nahezu unverändert, der Anteil der PUVA Therapien sank dagegen leicht ab.

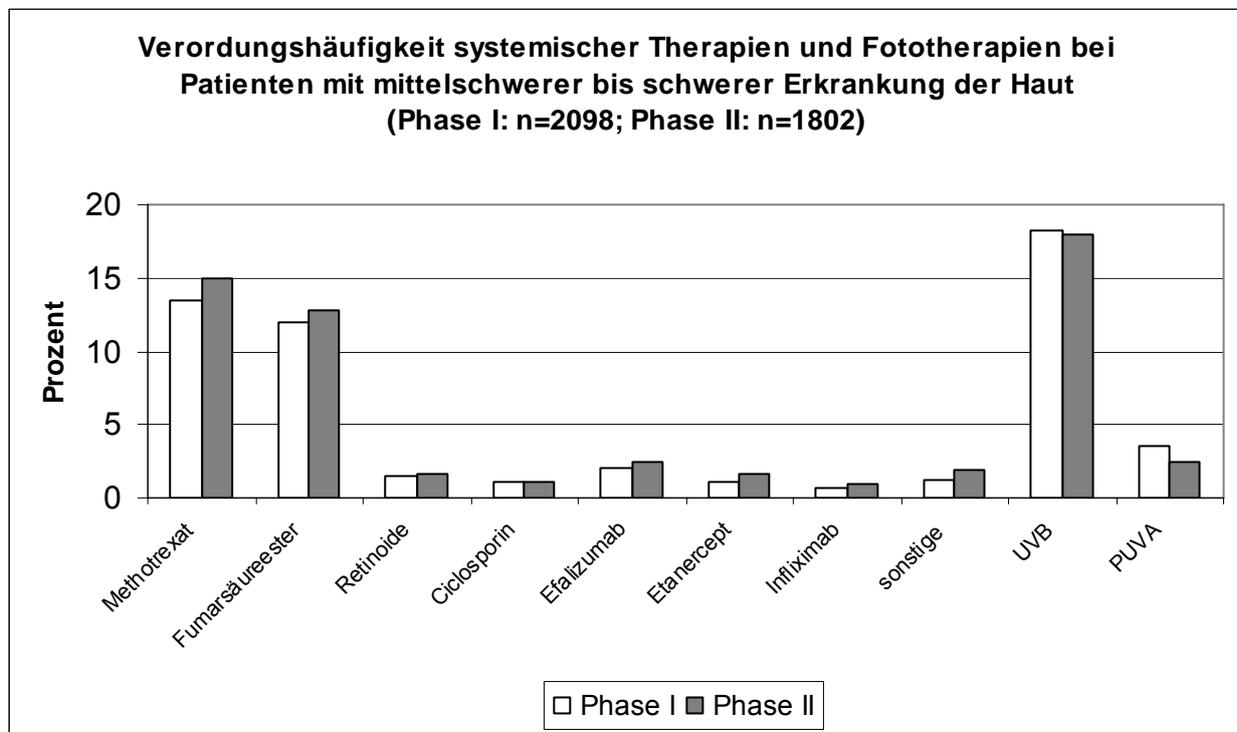


Abb. 22: Häufigkeiten systemischer Therapie und Fototherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung der Haut

Unter den topischen Therapien wurden bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis der Haut die Glukokortikosteroide in beiden Dokumentationsphasen am häufigsten verordnet (Phase I: 44,4% / Phase II: 41,3%), gefolgt von Salicylsäure (Phase I: 34,1% / Phase II: 32,7%), gefolgt von der Kombination von Glukokortikosteroiden mit Vitamin D3-Derivaten (Phase I: 26,5% / Phase II: 32,7%) (Abb. 23). Die topischen Therapien

wurden bei Patientenvisits von mittelschwer bis schwer erkrankten Patienten in 49% (Phase I) bzw. 45% (Phase II) als topische Monotherapie verordnet, in den weiteren Fällen in Kombination mit Fototherapien oder systemischen Therapien.

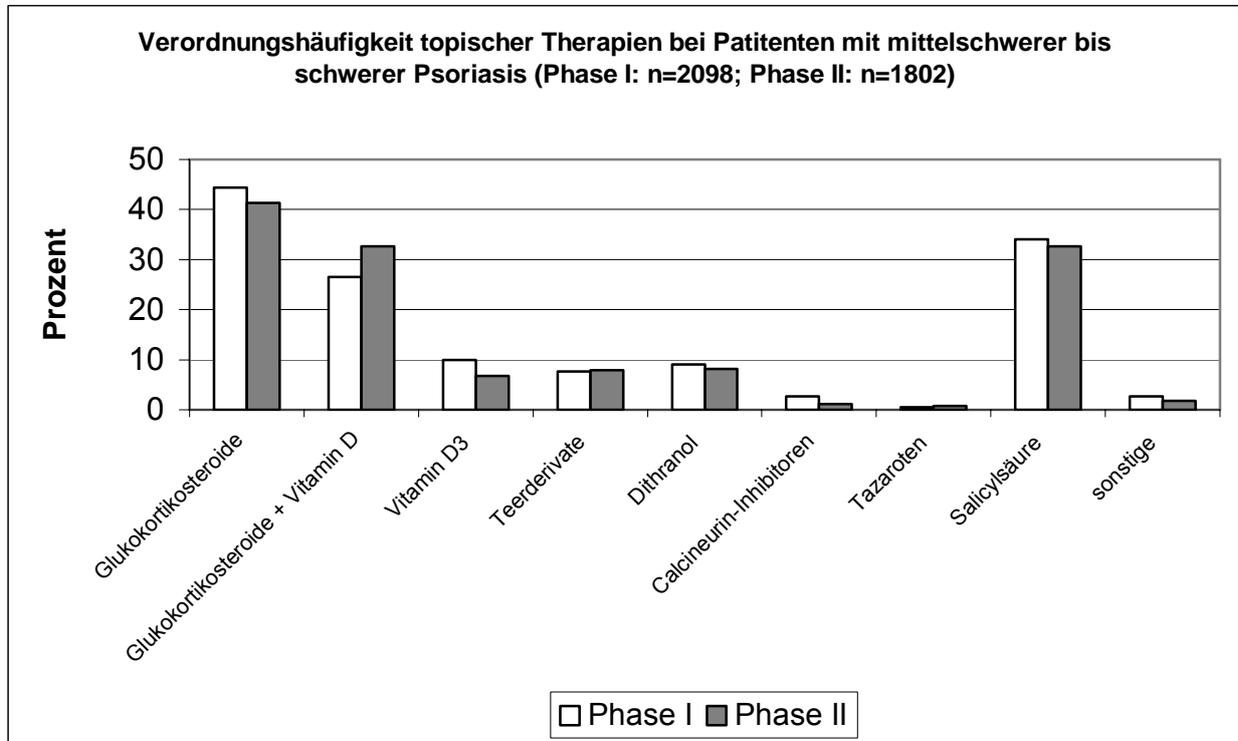


Abb. 23: Häufigkeit topischer Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung der Haut

3.4.4 Therapieauswahl bei Patienten mit Gelenkbeteiligung

Wenn die Patienten aktuell an einer Gelenkbeteiligung litten, wurde vor Publikation der Leitlinie bei 59% der Therapienentscheidungen eine systemische Therapie ausgewählt. Nach Publikation der Leitlinie erfolgte die Auswahl einer systemischen Therapie bei 62% der Visits ($p=0,31$).

Beim Vorliegen einer Psoriasisarthritis wurde am häufigsten MTX als Therapeutikum ausgewählt (Phase I: 33% / Phase II: 35%). Am zweithäufigsten wurden Fumarsäureester verordnet (Phase I: 10,5% / Phase II: 8,1%). Unter den Biologika wurde Etanercept am häufigsten ausgewählt (Phase I: 3,7% / Phase II: 4,8%), gefolgt von Efalizumab (Phase I: 2,8% / Phase II: 3,3%) und Infliximab (Phase I: 2,1% / Phase II: 2,5%) (Abb. 24).

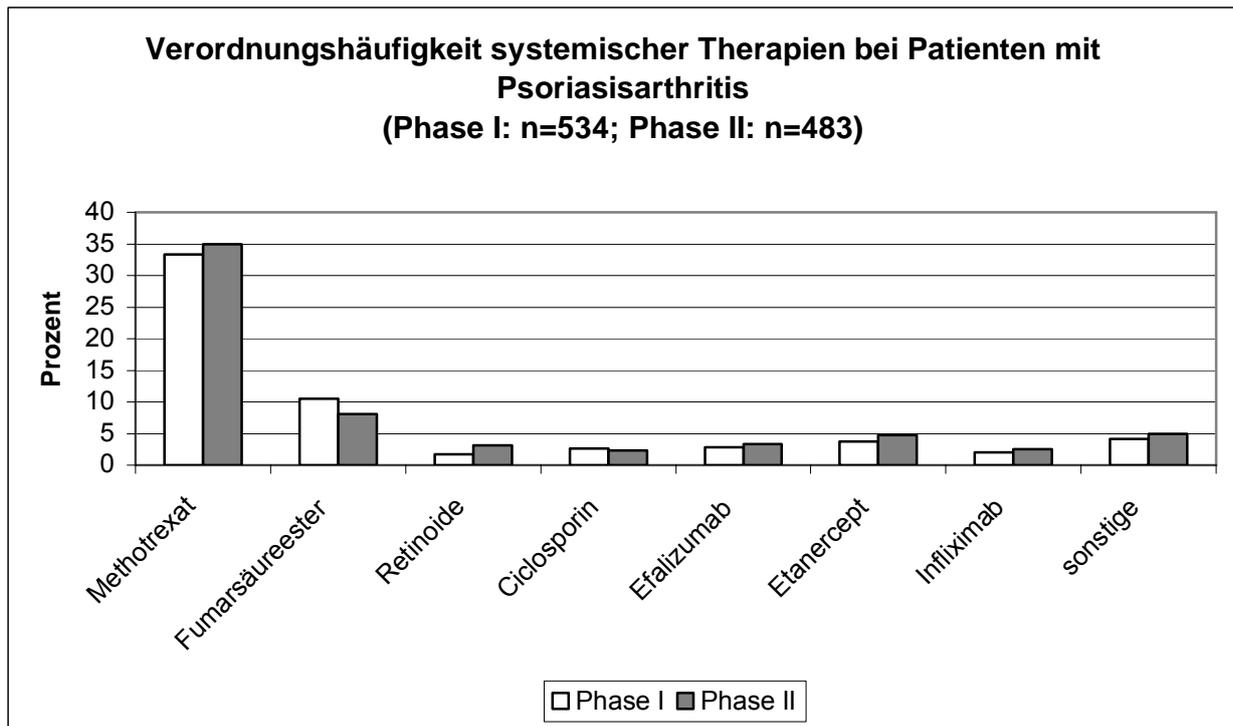


Abb. 24: Häufigkeit systemischer Therapien bei Patienten mit Gelenkbeteiligung

3.4.5 Therapieauswahl durch Implementierungsteilnehmer versus Nicht-Teilnehmer

Im März 2007 erfolgte eine Implementierungsveranstaltung zur Leitlinie an der Charité Berlin, zu der alle Dermatologen der Region Berlin / Brandenburg eingeladen wurden. 10 der 49 an der Studie teilnehmenden Ärzte besuchten die Implementierungsveranstaltung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verordnungshäufigkeit der systemischen Therapie ($p=0,81$) und Biologika ($p=0,80$) durch Teilnehmer der Implementierungsveranstaltung im Vergleich zu denjenigen Ärzten, die an der Implementierungsveranstaltung nicht teilgenommen hatten.

3.5 Therapieauswahl bei Patientinnen und Patienten

Der folgende Abschnitt stellt die Ergebnisse des Ordnungsverhaltens, bezogen auf das Geschlecht der Patienten, dar. Es sollte untersucht werden, ob Patienten andere Therapien erhielten als Patientinnen.

Bei 2115 Patientenvsits (47,1%) in Phase I waren die Patienten weiblich und bei 2363 Visits (52,6%) männlich. Bei 13 Visits (0,3%) wurden keine Geschlechtsangaben gemacht.

In Phase II waren die Patienten bei 1971 Visits (47,8%) weiblich und bei 2132 Visits (51,8%) männlich. Bei 17 Visits (0,4%) wurden keine Geschlechtsangaben gemacht.

Bei Männern wurde häufiger eine schwere Erkrankung der Haut beobachtet als bei Frauen. Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis zeigte sich in Phase I bei insgesamt 2098 Patientenvsits. 44,7% dieser Visits entfielen auf Frauen, 55,4 % auf Männer.

In Phase II zeigte sich eine mittelschwere bis schwere Psoriasis bei 1802 Patientenvsits, die sich in 44% Frauen und 56% Männer unterteilte (Tab. 4).

Im Folgenden soll nur die Verordnung einer alleinigen systemischen Therapie oder einer ausschließlichen Behandlung mit Biologika betrachtet werden, da ihr Nebenwirkungsprofil zu einer unterschiedlichen Behandlung bei Männern und Frauen führen könnte.

7,8% der Frauen, die in Phase I unter einer mittelschweren bis schweren Psoriasis litten, wurden ausschließlich systemisch behandelt, ausschließlich Biologika erhielten 0,9% der Frauen. Bei den Männern erhielten 9,6% eine ausschließlich systemische Therapie, 2% erhielten ausschließlich Biologika (Tab. 4).

In Phase II erhielten 10,9% der Frauen, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis litten, eine ausschließlich systemische Therapie. Der Anteil der Frauen, die ausschließlich Biologika erhielten, stieg auf 2,8% an (Tab. 4).

Die Männer in Phase II erhielten zu 12 % eine ausschließlich systemische Therapie, 2,3% erhielten Biologika.

	Phase I			Phase II		
	Patientinnen	Patienten	Mis- sing	Patientinnen	Patienten	Mis- sing
Schwere Psoriasis	935	1159	4	791	1006	5
Schwere Psoriasis und ausschließlich systemische Therapie	73 (7,8%)	111 (9,6%)	1	86 (10,9%)	121 (12,0%)	0
Schwere Psoriasis und ausschließlich Biologika	8 (0,9%)	23 (2,0%)	0	22 (2,8%)	23 (2,3%)	0

Tab. 4: Erhalt ausschließlich systemischer Therapien und Biologika: Vergleich Patientinnen / Patienten

Um einen Bias durch unterschiedliche Verordnung aufgrund von Kontraindikationen, wie gebärfähiges Alter bei Frauen, zu minimieren, wurde die Verteilung systemischer Therapieformen und Biologika bei den Altersgruppen jünger als 50 Jahre bzw. älter als 50 Jahre zusätzlich genauer betrachtet. Die Altersverteilung der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie erhielten, zeigte in Phase I annähernd gleiche Werte. Jeweils die Hälfte der Frauen (n=73) und Männer (n=111), die systemisch therapiert wurden, waren jünger als 50 Jahre. In Phase II lag der Anteil der Frauen (n=86), die jünger als 50 Jahre waren und systemisch therapiert wurden, bei 51%, bei den Männern (n=121) bei 58%. Es zeigte sich in Phase II in Bezug auf die Frauen eine leichte Verschiebung zu einem Alter > 50 Jahre beim Erhalt einer systemischen Therapie.

Durch den Chi-Quadrat-Vierfeldertest auf Abhängigkeit konnte gezeigt werden, dass die Parameter Geschlecht und ausschließlich systemische Therapie bei einer schweren Psoriasis unabhängig voneinander waren (p=0,16 in Phase I und p=0,45 in Phase II). Der Erhalt oder Nichterhalt einer ausschließlich systemischen Therapie zeigte sich also unabhängig vom Geschlecht der Patienten.

Für die Parameter Geschlecht und Biologika konnte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Vierfeldertests auf Unabhängigkeit gezeigt werden, dass in Phase I signifikant mehr Männer, die an einer schweren Psoriasis litten, mit Biologika behandelt wurden ($p=0,03$). In Phase II war dieser Unterschied nicht mehr signifikant ($p=0,51$).

3.6 Anwendung und Einschätzung des Nutzens der Leitlinie durch die Studienteilnehmer

Über die Hälfte der Teilnehmer hatte sich intensiv bis sehr intensiv mit der Leitlinie beschäftigt (Tab. 5) und setzte die Leitlinie mehr als einmal pro Woche im klinischen Alltag ein (Tab. 6).

Beschäftigung mit Leitlinie	Teilnehmer	Prozent
Überhaupt nicht	0	0,0
Ein wenig (Durchblättern / grobe Orientierung)	20	40,8
Intensiv (intensives Lesen / gute Orientierung)	25	51,0
Sehr intensiv (nahezu vollständig gelesen)	4	8,2
Summe	49	100

Tab. 5: Teilnehmerbefragung: Intensität der Beschäftigung mit der Leitlinie

Einsatz der Leitlinie im Alltag	Teilnehmer	Prozent
Ja, vier- bis fünfmal pro Woche	6	12,2
Ja, zwei- bis dreimal pro Woche	15	30,6
Ja, einmal pro Woche	11	22,4
Ja, zwei- bis dreimal pro Monat	11	22,4
Ja, einmal pro Monat	3	6,1
Nein	3	6,1
Summe	49	99,8

Tab. 6: Teilnehmerbefragung: Einsatz der Leitlinie im Praxisalltag

Alle bis auf einen Teilnehmer bewerteten die Handlungsanweisungen der Leitlinie als nützlich oder sehr nützlich.

80 Prozent der Teilnehmer sagten in der Selbsteinschätzung, dass die Leitlinie zu leichten Veränderungen in ihren Therapieentscheidungen geführt habe. Kein Teilnehmer gab starke Veränderungen durch die Leitlinie an und 8 Teilnehmer waren der Meinung, die Leitlinie habe keinen Einfluss auf ihre Therapieentscheidungen gehabt.

Fast die Hälfte der Teilnehmer (47%) ging davon aus, dass Unsicherheiten bei der Verordnung systemischer Therapien zu einer Unterversorgung der Patienten mit diesen Therapien führt, ein weiteres Drittel hielt dies für möglich (Abb. 25).

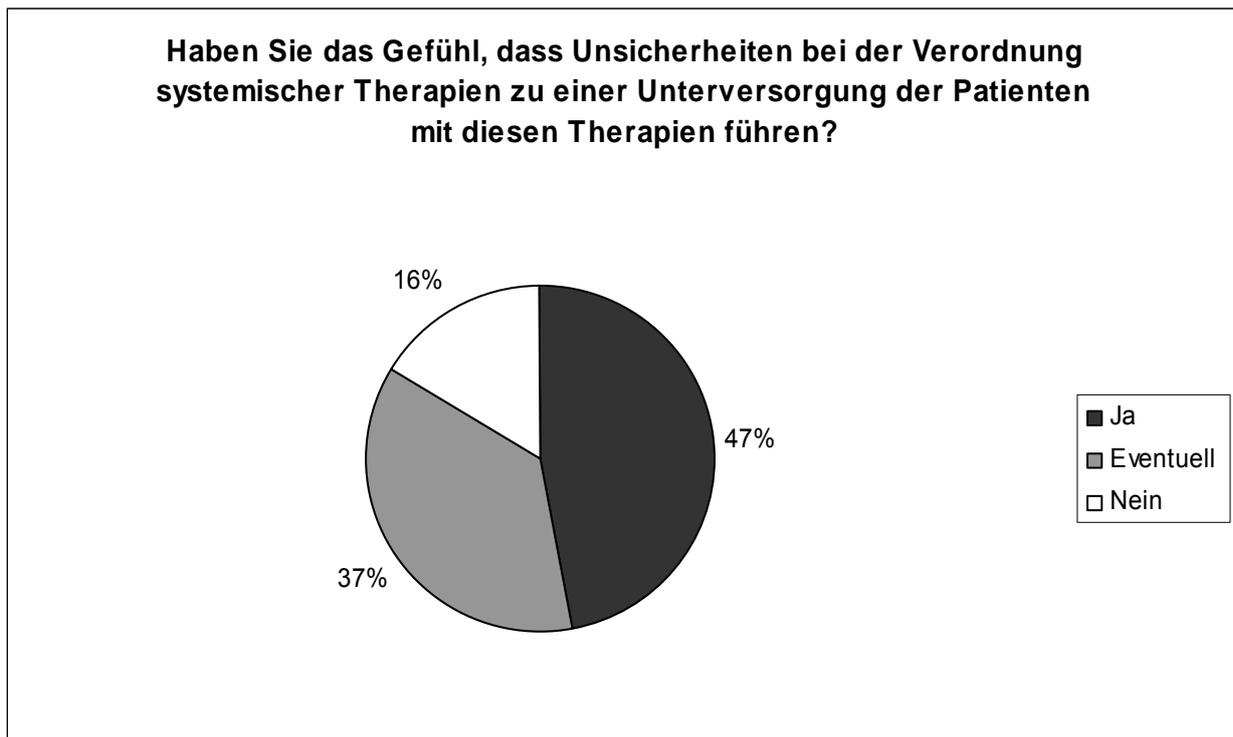


Abb. 25: Teilnehmerbefragung: Unsicherheiten bei Verordnung systemischer Therapien

Besonders hohen Bedarf für eine Leitlinie sahen die Studienteilnehmer für die Beurteilung der Effektivität der Therapien (61%) sowie zur Einschätzung von Kontraindikationen (24%).

In den Freitextpassagen wurden Hilfestellungen im Umgang mit der Arzneimittelbudgetierung und bei der Dokumentation zum Schutz vor Regressen erbeten.

3.7 Befragung zur Wirksamkeitseinschätzung

Bezüglich der Frage nach der Einschätzung der Wirksamkeit der einzelnen Therapieoptionen zeigten sich deutliche Abweichungen zwischen den Einschätzungen durch die niedergelassenen Dermatologen im Vergleich zu den evidenzbasierten Einschätzungen im Rahmen der Leitlinie (Abb. 26 / Abb. 27).

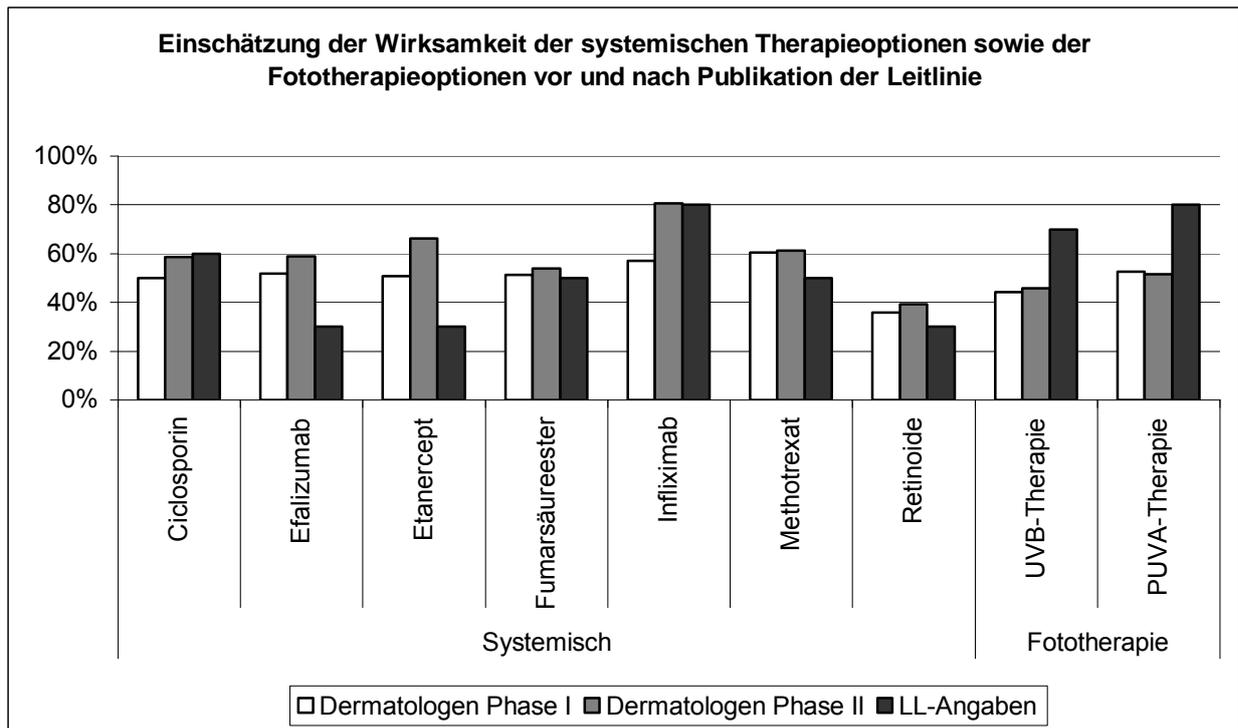


Abb. 26: Wirksamkeitseinschätzung der systemischen Therapie und der Fototherapie

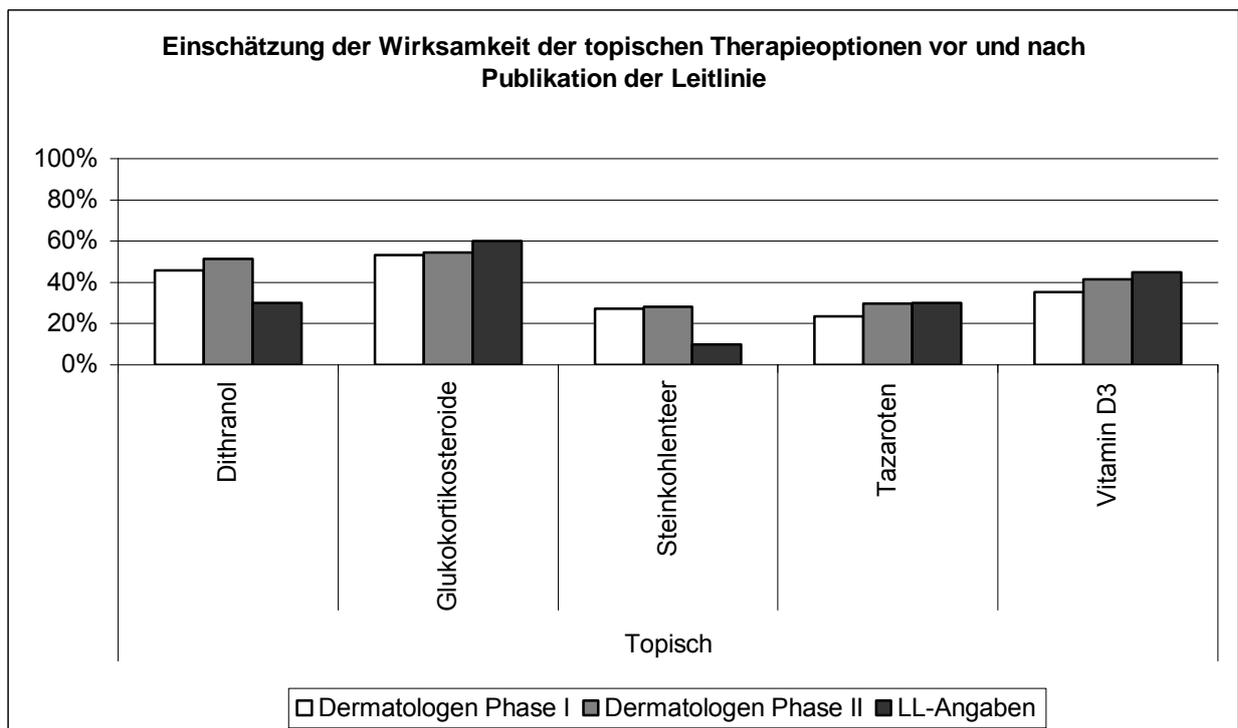


Abb. 27: Wirksamkeitseinschätzung der topischen Therapien

Deutlich unterschätzt bzgl. der Wirksamkeit in der Induktionsphase wurden Infliximab und UVB- sowie PUVA–Therapie.

Deutlich überschätzt im Vergleich zu den Leitlinienangaben wurde die Wirksamkeit von Efalizumab, Etanercept, Dithranol sowie den Steinkohleteerpräparaten.

4 Diskussion

Dies ist die erste Evaluationsstudie zu einer dermatologischen Leitlinie, die auf über 8500 Patientenbesuchen bei 49 Dermatologen aus Stadt und Land beruht. Im Folgenden werden die Ergebnisse ausführlich diskutiert.

4.1 Methodendiskussion

In einer zusammenfassenden Bewertung der Studienergebnisse sind folgende kritische Anmerkungen zu Arzt- und Patientenkollektiv zu berücksichtigen.

4.1.1 Arztkollektiv

Bei Teilnahme von nur 49 der angeschriebenen 279 Dermatologen in Berlin und Brandenburg lässt sich ein Informations- und Interessenbias bei den teilnehmenden Dermatologen nicht sicher ausschließen. Es besteht die Möglichkeit, dass die Dermatologen, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, eventuell ein größeres Interesse am Thema Psoriasis hatten, mehr Psoriasispatienten behandelten und daher auch mehr Erfahrung mit diesen Therapien hatten als ihre Kollegen. Es ist also möglich, dass bei Betrachtung aller Praxen der Region die Verordnung systemischer Therapieformen noch geringer sein könnte, als in der vorliegenden Studie beobachtet.

Da diese Studie nicht verblindet war und die teilnehmenden Ärzte wussten, dass sie Teilnehmer einer Studie waren, lässt sich auch der so genannte Hawthorne-Effekt nicht ausschließen. Es stellt sich also die Frage, ob die Ärzte eventuell anders verordneten als gewöhnlich, weil sie wussten, dass ihr Ordnungsverhalten im Rahmen der Studie überprüft wurde.

Ein weiterer Kritikpunkt ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Da es sich bei der Leitlinie jedoch um ein frei zugängliches Dokument handelt, war es nicht möglich und auch nicht gewollt, einem Teil der Dermatologen den Zugang zur Leitlinie zu verweigern. Denkbar wäre eine Durchführung der Phase II vor der eigentlichen Publikation der Leitlinie, quasi als klinische Studie, gewesen, dies war jedoch aus zeitlichen und organisatorischen Gründen nicht möglich. Und auch hier wäre es nicht auszuschließen, dass die Kollegen

innerhalb des verblindeten Arms der Studie vielleicht doch Zugang zur Leitlinie bekämen.

4.1.2 Patientenkollektiv

Da die Datenerfassung der Patienten anonym erfolgte, war eine Doppelerfassung der Patienten grundsätzlich möglich. Die Subanalyse der Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (vgl. Kapitel 2.4) lässt eine Doppelerfassung bei ca. 2,8% der Patienten vermuten. Dies gilt es bei den epidemiologischen Patientendaten zu berücksichtigen.

Um eine Doppelerfassung zu vermeiden, hätte eine genaue Datenerfassung aller Patienten mit entsprechender Patienteninformation und mit Patienteneinverständnis erfolgen müssen, was jedoch mit deutlich höherem Zeitaufwand für die Dermatologen verbunden gewesen wäre.

Bei der Beobachtung des Ordnungsverhaltens der Ärzte gilt es zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurde, ob die Patienten Therapievorschläge ablehnten. Es stellt sich also die Frage, ob von den Ärzten eventuell mehr systemische Therapien empfohlen wurden, welche dann jedoch von den Patienten abgelehnt wurden.

4.1.3 Zeitraum der Datenerhebung

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Zeitraum der Studie. Es stellt sich die Frage, ob sich die Ergebnisse der Studie durch einen längeren Zeitraum zwischen Publikation der Leitlinie und Datenerhebung in Phase II verändert hatzen.

Durch einen längeren Studienzeitraum hatzen eventuell mehr Veränderungen durch die Leitlinie beobachtet werden können, da mehr Patientenvsits registriert worden wären.

Unter diesen Gesichtspunkten wäre es von Interesse, zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal eine Datenerhebung durchzuführen.

Jedoch können bei einem längeren Zeitraum auch andere Faktoren, wie neue Studienergebnisse, Marketingkampagnen oder regulatorische Einschnitte, zu einer Beeinflussung des Studienergebnisses führen.

4.2 Epidemiologische Patientendaten

Bei der untersuchten Patientenpopulation zeigte sich ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Psoriasispatienten von etwa 1:1, bei der Hälfte der Patientenvsits zeigte sich eine mittelschwere bis schwere Psoriasis der Haut. Unsere Ergebnisse werden teilweise in der Literatur bestätigt. So konnten Krüger et al. (2001) in einer US-Studie mit 17425 Teilnehmern mittels eines Fragebogens feststellen, dass 56% der Psoriasispatienten weiblich und 44% männlich waren. 39% der Psoriasispatienten waren an einer schweren Psoriasis erkrankt [33]. Für Dänemark befragten Brandrup et al. (1981) 3892 Patienten, ausgewählt aus dem dänischen Melderegister, auf das Vorliegen einer Psoriasis. Auch sie fanden ein annähernd gleichhäufiges Auftreten einer Psoriasis bei Männern und Frauen. Eine schwere Psoriasis gaben 37% der Patienten an [11].

Das Auftreten einer mittelschweren bis schweren Psoriasis der Haut in der Hälfte der Fälle in der vorliegenden Studie spiegelt sich jedoch nicht in den Ergebnissen von Krüger et al. [33] und Brandrup et al. [11] wider. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in beiden Studien nicht die Ärzte, sondern die Patienten selbst die Beurteilung der Schwere des Hautbefalls übernahmen und dass der Beurteilung zur Schwere des Hautbefalls unterschiedliche Einteilungen zugrunde lagen. Ein weiterer Grund könnte darin bestehen, dass Patienten, die an einer leichten Psoriasis erkrankt sind, seltener zum Arzt gehen und daher in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden, so dass es zu einer Verschiebung der Patientenpopulation hin zu einer schwereren Erkrankung der Haut kam.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Gelenkbeteiligung bei 12% der Patienten, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung bei 4%, ein Diabetes mellitus bei 11% und ein arterieller Hypertonus bei 23% der Patienten. Bei den Patienten mit einer schweren Erkrankung der Haut zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikant höherer Anteil an gleichzeitiger Gelenkbeteiligung bzw. signifikant häufiger eine positive Anamnese für chronisch entzündliche Darmerkrankungen und signifikant häufiger ein arterieller Hypertonus als bei Patienten mit einer leichten Psoriasis. Ebenfalls erhöht war der Anteil von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Patienten mit bestehender Gelenkbeteiligung und umgekehrt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sommer et al. (2006) bei einer Untersuchung an 581 stationär behandelten

Psoriasispatienten, die mit 1044 Kontrollpatienten ohne Psoriasis verglichen wurden. Bei den Psoriasispatienten zeigte sich signifikant häufiger das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (21,9% versus 10,2% bei Kontrollpatienten) und eines Diabetes mellitus (11,7% versus 5,8% bei Kontrollpatienten). Das Vorliegen einer Gelenkerkrankung zeigte sich als signifikanter Indikator für das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus. Sowohl ein arterieller Hypertonus als auch ein Diabetes mellitus waren häufiger bei Patienten mit einer schweren Psoriasis [23].

Shapiro et al. (2007) verglichen in Israel Patientendaten von 46095 Psoriasispatienten und 1579037 Kontrollpatienten ohne Psoriasis auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus und das Vorliegen einer Arteriosklerose. Hierfür nutzten sie die Datenbank des Maccabi Gesundheitsservices, der zweitgrößten Organisation für „managed care“ in Israel. Beide Erkrankungen fanden sich signifikant häufiger bei den Patienten, die an einer Psoriasis litten [24]. In einer weiteren Studie aus Israel beobachteten Cohen et al. (2007) an 340 Psoriasis- und 6643 Kontrollpatienten das signifikant häufigere Auftreten des metabolischen Syndroms bei Psoriasispatienten [46].

Die Daten der vorliegenden Studie, die ein signifikant häufigeres Auftreten einer Gelenkbeteiligung, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und eines arteriellen Hypertonus bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis im Vergleich zu einer leichten Psoriasis belegen, machen deutlich, dass die Psoriasis nicht als alleinige Erkrankung der Haut aufgefasst werden darf [9, 23, 24]. Was in unserer Studie nicht untersucht wurde, war der Zeitpunkt des Auftretens der Komorbiditäten. So konnten Huerta et al. (2007), die von Januar 1996 bis Dezember 1997 in England mit Hilfe der General Practice Research Datenbank das Neuaufreten von Psoriasis in der Bevölkerung untersuchten, keinen Zusammenhang zwischen den 3994 neu aufgetretenen Psoriasisfällen und den Begleiterkrankungen Diabetes mellitus, chronisch entzündlicher Darmerkrankung und koronare Herzerkrankung feststellen. Huerta et al. schlussfolgerten, dass diese Begleiterkrankungen erst im Laufe der Erkrankung häufiger auftreten [47]. Aus dieser Beobachtung lässt sich die Hypothese aufstellen, dass gegebenenfalls eine schnelle systemische Therapie der Psoriasis das Auftreten von Komorbiditäten verhindern kann.

Unsere Ergebnisse unterstützen die bisherigen Studien und stellen einen weiteren Beleg für die Bedeutung der Psoriasis als systemische inflammatorische Erkrankung dar. Es erscheint zunehmend bedeutsam, die Psoriasispatienten dahingehend zu

sensibilisieren, Teil einer Risikogruppe zu sein, die der besonderen Beobachtung und Behandlung bedarf. Langfristig ist zu erwägen, ob aufgrund der Komorbiditäten die Indikation zur Einleitung einer systemischen Therapie früher zu stellen ist.

4.3 Therapieauswahl

Der größte Teil der Psoriasispatienten wurde vor und nach Publikation der Leitlinie ausschließlich topisch behandelt. Unter den topischen Präparaten wurden die Glukokortikoide am häufigsten verordnet, gefolgt von Salicylsäure und den Vitamin D3-Derivaten. Unter den systemischen Therapien wurde MTX am häufigsten verordnet, gefolgt von den Fumarsäureestern. Unter den Biologika wurde Efalizumab am häufigsten verordnet, gefolgt von Etanercept und Infliximab.

4.3.1 Topische Therapie

Ein Großteil der Psoriasispatienten wird topisch behandelt [8, 29-31]. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei den topischen Präparaten eine häufige Verordnung der Glukokortikosteroide (Phase I: 51,4% / Phase II: 46,9%), gefolgt von Salizylsäure (Phase I: 35,3% / Phase II: 33,0%) und einer Kombination von Glukokortikosteroiden und Vitamin D3-Derivaten (Phase I: 23,4% / Phase II: 29,5%).

Topische Therapien führen jedoch häufig nicht zu einer hohen Patientenzufriedenheit. So konnten Krueger et al. (2001) in den USA in einer Studie mit 17425 Teilnehmern mittels eines Fragebogens feststellen, dass 78% der Psoriasispatienten frustriert mit dem Ergebnis ihrer Therapie waren, 49% waren generell unzufrieden mit ihrer Therapie und 32% der Patienten gaben an, ihre Therapie sei nicht aggressiv genug [33]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Dubertret et al. (2006), die mittels Fragebogen 17990 Psoriasispatienten in Europa zu ihrer Erkrankung befragten. 32% der Patienten erhielt eine topische Therapie. 72% der Patienten waren wenig bis bedingt zufrieden mit ihrer Therapie. Auch hier folgte der Schluss, dass eine aggressivere Therapie zum Einsatz kommen sollte [17]. Unter dem Gesichtspunkt, dass viele Patienten unzufrieden mit ihrer topischen Therapie sind und eine aggressivere Therapie wünschen [17, 33], ist

die Reduktion von topischen Präparaten als Monotherapie in der vorliegenden Studie erfreulich.

Bei Patienten, die an einer schweren Psoriasis leiden, sollten topische Präparate als Monotherapie reduziert werden bzw. in Kombination mit systemischen Therapieoptionen verordnet werden. Im Hinblick auf unerwünschte Nebenwirkungen [48, 49] sollte bei Langzeittherapie die Anwendung der Glukokortikosteroide als Erhaltungstherapie weiter gesenkt werden. Dies deckt sich mit dem Wunsch der Patienten nach Sicherheit in der Anwendung ihrer Medikamente [30].

Ein weiterer Punkt, den es bei der Behandlung der Psoriasis mit topischen Therapien zu beachten gilt, ist die häufig mangelnde Compliance der Patienten. Mangelnde Wirksamkeit, ein hoher Zeitaufwand und teilweise umständliche Applikationsarten führen häufig dazu, dass die Medikamente nicht wie empfohlen eingenommen oder angewandt werden [20, 50]. Es ist jedoch nicht sicher geklärt, ob die Verordnung von topischer Therapie allein für die mangelnde Compliance verantwortlich ist. Bisher gibt es keine allgemeingültigen Faktoren, die vorhersagen lassen, ob ein Patient eine Therapieempfehlung befolgen wird oder nicht. Neben der Art der verordneten Therapie scheinen auch Alter, Geschlecht, das Arzt-Patienten-Verhältnis, das soziale Umfeld und die Art der Erkrankung Einfluss auf die Compliance zu haben [50].

4.3.2 Systemische Therapie

Bezogen auf alle Visits erhielten vor Publikation der Leitlinie nur 32% der Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis litten, eine systemische Therapie. Nach Publikation der Leitlinie steigerte sich dieser Anteil deutlich auf 37%.

Weiterhin zeigte sich nach Publikation der Leitlinie eine Verminderung des Anteils an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Befall der Haut um 3,7%. Dies kann unter Umständen als erster Hinweis für eine verbesserte Versorgungslage der Patienten durch die Psoriasisleitlinie gewertet werden.

Unsere Zahlen spiegeln den gleichen Trend wider, der auch von Augustin et al. (2008) beobachtet wurde. 2007 wurden 2009 Datensätze zur Versorgungslage der Psoriasispatienten in Deutschland erhoben und mit 1511 Datensätzen aus dem Jahr

2005 verglichen. Es zeigte sich eine Zunahme der systemischen Therapien von 33% im Jahr 2005 auf 47,3% im Jahr 2007. Gleichzeitig wurde ein Rückgang des schweren Hautbefalls (PASI>20) von 17,3% im Jahr 2005 auf 11,6% im Jahr 2007 beobachtet. Der deutlich größere prozentuale Anstieg bzw. Abfall im Vergleich zu unseren Daten, lässt sich u.a. dadurch erklären, dass Augustin et al. ihre Daten 2005 und 2007 von unterschiedlichen Zentren erhoben. So nahmen 2005 48 Arztpraxen und Krankenhausambulanzen an der Studie teil und erhoben 1511 Datensätze, 2007 waren es 157 Arztpraxen und Krankenhausambulanzen, die 2009 Datensätze erhoben. Des Weiteren waren bei der Datenerhebung 2005 noch keine Biologika in Deutschland zugelassen. Darüber hinaus ist bei dem Rückgang der schweren Psoriasis zu beachten, dass es sich um Fälle mit einem PASI>20 handelt. In unserer Studie wurde nicht zwischen einer mittelschweren (PASI 10-20) und schweren Psoriasis (PASI>20) unterschieden, was den genauen Vergleich zwischen unseren Daten und denen von Augustin et al. erschwert [36].

Trotz einer Zunahme der systemischen Therapien in unserer Studie ist zu beachten, dass über 65% der Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis leiden, keine systemische Therapie erhielten, so dass nach wie vor von einer Unterversorgung der Patienten ausgegangen werden kann [29, 30, 32, 33, 35, 40, 51].

Diese Unterversorgung ist auch vielen Patienten bewusst. Viele Patienten sind mit ihrer bisherigen Therapie unzufrieden und wünschen sich eine aggressivere Therapie. Gründe für die hohe Unzufriedenheit sind unter anderem mangelnde Wirkung der Therapie, ein hoher Zeitaufwand und unangenehme Therapieanwendungen [17, 30, 38, 40]. Dubertret et al. (2006) konnten mittels Fragebogen an 17990 Psoriasispatienten in Europa feststellen, dass 72% der Patienten unzufrieden mit ihrer Therapie waren. Patienten, die mit Methotrexat, Ciclosporin, Fumarsäureestern oder PUVA therapiert wurden, waren hingegen häufiger zufrieden mit ihrer Therapie als Patienten, die nicht mit einem dieser vier Präparate behandelt wurden [17]. Dies wird auch durch Nijsten et al. (2005) bestätigt, die in den USA bei einer Befragung von 1197 Psoriasispatienten feststellen konnten, dass Patienten, die systemisch behandelt wurden, signifikant zufriedener mit ihrer Therapie waren als Patienten, die keine systemische Therapie erhielten. Jedoch konnten auch in dieser Studie die Erwartungen der Patienten an ihre Therapie nicht vollständig erfüllt werden. Von den 311 Patienten, die eine systemische

Therapie erhielten, gaben 36,3% an, sehr zufrieden mit ihrer Therapie zu sein. Unzufrieden waren jedoch 37,6% der Patienten, die eine systemische Therapie erhielten [38].

Die Wünsche der Patienten stehen also im Gegensatz zu den niedrigen Verordnungszahlen für systemische Therapeutika. Die Gründe für das zögerliche Verordnen systemischer Therapieformen sind vielfältig.

An erster Stelle sind hier die möglichen Nebenwirkungen einer systemischen Therapie und die Angst vor diesen Nebenwirkungen zu sehen. So ist durch eine Behandlung mit MTX ein Leberschaden möglich, durch Ciclosporin kann es zu einem Nierenversagen und Neuropathien kommen. Das Monitoren bezüglich dieser Nebenwirkungen ist mit Aufwand und teilweise unangenehmen Untersuchungen verbunden [20, 32]. Die schwerwiegenden möglichen Nebenwirkungen sind ein Grund, warum der Einsatz der systemischen Therapie nur zögerlich ist [17, 29, 33, 38, 39]. Dies konnten van de Kerkhof et al. (2000) bei einer Umfrage unter 839 Psoriasispatienten feststellen. 79% der befragten Patienten gaben an, dass sie im Langzeitgebrauch lieber eine weniger effektive und dafür sicherere Therapie nutzen würden. 33% der Patienten gaben an, dass für sie die Sicherheit in der Langzeitanwendung der wichtigste Aspekt der Therapie sei. 23% der Patienten mit einer schweren Psoriasis lehnten eine systemische Therapie ab. Als mögliche Gründe galten unter anderem die Angst vor Nebenwirkungen [30].

Ein weiterer Grund ist die mangelnde Erfahrung der Ärzte im Umgang mit diesen Medikamenten [31]. So sind die Biologika erst seit wenigen Jahre für die Behandlung der Psoriasis zugelassen und nach wie vor kommen fast jedes Jahr neue Präparate aus dieser Gruppe hinzu [21]. Das heißt, der größte Anteil der Dermatologen hatte nicht die Möglichkeit, den Einsatz dieser Medikamente in Studium und Ausbildung zu erlernen. Gerade an diesem Punkt ist der Einsatz von Leitlinien – die natürlich auch kontinuierlich aktualisiert werden müssen - von großer Wichtigkeit, um die Ärzte im Umgang mit diesen Medikamenten vertrauter und sicherer zu machen [40].

Erklärend für die geringe Verordnung systemischer Therapie sind auch die nach wie vor sehr hohen Kosten der Medikamente, die die Budgets der niedergelassenen Dermatologen stark belasten können. So berechneten Sohn et al. (2006) jährliche

Kosten von durchschnittlich 2014 € für die medikamentöse Behandlung eines Psoriasispatienten. Bei Patienten, die an einer schweren Psoriasis litten, stieg dieser Betrag auf 3089 € pro Jahr [39].

In unserer Studie zeigte sich ein Anstieg der Verordnung von Biologika von 3,85% auf 5,11% ($p=0,06$) nach Publikation der Leitlinie. Hierzu ist zu sagen, dass die Biologika bisher überwiegend nur als „second line“-Therapie eingesetzt werden. Unsere Daten zeigen auch, dass die Biologika nicht immer sinnvoll eingesetzt werden. So wurde Efalizumab, ein Präparat, das nicht bei Psoriasisarthritis wirkt, auch bei Patienten mit Psoriasis und Gelenkbeteiligung eingesetzt. Das heißt, hier müssen die Empfehlungen der Leitlinie noch klarer herausgestellt werden.

Gerade das Beispiel der Biologika zeigt die Notwendigkeit von Leitlinien. Klare Empfehlungen können helfen, den Einsatz neuer wirksamer Präparate trotz hoher Kosten und Unsicherheiten in der Anwendung weiter zu verbreiten und dienen damit einer besseren Versorgung der Patienten.

4.3.3 Therapieauswahl bei Vorliegen einer Gelenkerkrankung

Aktuelle Studien belegen, dass nur ein geringer Teil der Psoriasispatienten, die an einer Gelenkbeteiligung leiden, eine systemische Therapie erhält [17, 52]. So konnten Dubertret et al. (2006) in ihrer Studie mit 17990 Patienten mittels Fragebogen feststellen, dass 30% der Patienten an einer Psoriasisarthritis litten, aber nur insgesamt 17% der Patienten eine systemische Therapie erhielten [17]. Aufbauend auf diesen Daten kann man im Hinblick auf das Fortschreiten und die Irreversibilität der Gelenkveränderungen [15] bei einer Psoriasisarthritis aktuell von einer Unterversorgung dieser Patienten ausgehen.

Diese Beobachtungen werden durch unsere Untersuchungen bestätigt. Beim Vorliegen einer aktiven Gelenkbeteiligung erfolgte sowohl vor als auch nach Publikation der Leitlinie bei ca. einem Drittel der Patientenvsits ausschließlich die Verordnung einer topischen Therapie. Eine systemische Therapie erhielten vor Publikation der Leitlinie 59% der Patientenvsits, nach Publikation 62% ($p=0,31$).

Jedoch ist zu beachten, dass die Behandlung der Psoriasisarthritis nicht Bestandteil der Leitlinie war [21]. Deshalb wäre es sicherlich sinnvoll, Empfehlungen für die Behandlung einer Psoriasisarthritis in eine Folgeversion der Leitlinie aufzunehmen.

4.4 Gender-Aspekte

Die Kategorie Geschlecht ist in den „Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von guter epidemiologischer Praxis“ [53] verankert. Bisher liegen für Deutschland keine Daten über Gender-Aspekte bei der Psoriasis vor. Um die Frage zu klären, ob geschlechterspezifische Unterschiede in Bezug auf Verordnung und Erhalt von Therapieoptionen bestehen, wurden einzelne Aspekte dieser Studie getrennt nach Geschlecht untersucht.

4.4.1 Patientinnen und Patienten

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass Patientinnen weniger systemische Monotherapie beim Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Psoriasis erhielten als männliche Patienten (7,8% der Patientinnen und 9,6% der männlichen Patienten in Phase I, 10,9% der Patientinnen und 12% der männlichen Patienten in Phase II). Dieser Unterschied bei Männern und Frauen erwies sich jedoch nicht als signifikant ($p=0,16$ für Phase I und $p=0,45$ für Phase II).

Bei den Biologika zeigte sich eine signifikant häufigere Verordnung ($p=0,03$) bei männlichen Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis in Phase I im Vergleich zu den Patientinnen (0,9% der Patientinnen und 2% der männlichen Patienten erhielten bei ihren Visits Biologika). In Phase II nach Publikation der Leitlinie steigerte sich der Anteil der Patientinnen, die bei ihren Visits ausschließlich Biologika erhielten, auf 2,8%, bei den männlichen Patienten auf 2,3%.

Die wichtigsten Gründe für die seltenere Verordnung von systemischen Therapien und Biologika bei Frauen sind wahrscheinlich in den Nebenwirkungen und den Kontraindikationen dieser Medikamente zu sehen [21, 41, 42, 54]. Hotard et al. (2000) fanden in den USA in ihrer Untersuchung von 8,5 Mio. Patientenvisits von Psoriasispatienten zwischen 1990 und 1994 heraus, dass Frauen, die jünger als 50

Jahre waren, deutlich weniger mit Methotrexat und Retinoiden therapiert wurden als die Männer dieser Altersgruppe. Bei den Patienten, die älter als 50 Jahre waren und somit nicht mehr im gebärfähigen Alter, zeigte sich ein entgegengesetztes Ergebnis: die Frauen erhielten nun mehr systemische Therapie als die Männer. Hotard et al. führten dies auf die möglichen teratogenen Nebenwirkungen systemischer Therapien wie Methotrexat und Retinoide zurück [42].

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern, die in Phase I systemisch therapiert wurden, jeweils etwa die Hälfte jünger als 50 Jahre waren. In Phase II zeigte sich die Altersverteilung der Frauen, die eine systemische Therapie erhielten, leicht zur Gruppe älter als 50 Jahre verschoben (41% \leq 50 Jahre, 59% $>$ 50 Jahre). Bei der Behandlung mit Biologika zeigte sich in Phase I, dass 63% der Frauen jünger als 50 Jahre waren. Dieses Ergebnis überrascht, bei den möglichen Risiken, die eine Therapie mit Biologika im gebärfähigen Alter bergen können und die noch nicht hinreichend untersucht sind. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte in der geringen Größe der Stichprobe liegen. So erhielten nur 8 Frauen in Phase I Biologika, was die Aussagekraft dieser Daten einschränkt. In Phase II (22 Frauen) zeigte sich eine Verschiebung hin zu einem höheren Alter bei Frauen für den Erhalt von Biologika. Diese Ergebnisse können ein Hinweis darauf sein, dass der geringere Erhalt von systemischer Therapie und Biologika in den möglichen teratogenen Risiken dieser Medikamente begründet liegt.

Dies wird durch Zachariae et al. (2001) bestätigt, die mit Hilfe eines Fragebogens 5739 Psoriasispatienten in Skandinavien untersuchten. Sie stellten fest, dass Frauen signifikant häufiger topische Glukokortikosteroide und Teerpräparate erhielten, Männer hingegen signifikant häufiger Retinoide, Calcipotriol und Fototherapie. Auch sie kamen zu dem Schluss, dass die möglichen teratogenen Nebenwirkungen einzelner Medikamente dazu führten, dass diese seltener an Frauen verordnet wurden [41].

Ein weiterer Grund, warum Patientinnen weniger häufig systemische Therapieoptionen erhalten, könnte im mangelnden Wunsch der Patientinnen nach diesen Therapieformen liegen. Eventuell scheuen die Frauen das Nebenwirkungsrisiko der systemischen Medikamente mehr als die männlichen Patienten [55].

4.5 Implementierung der Leitlinie

In der vorliegenden Studie ließ sich keine zusätzliche Veränderung im Ordnungsverhalten derjenigen Ärzte feststellen, die an der Implementierungsveranstaltung der Leitlinie teilgenommen hatten, im Vergleich zu denjenigen Ärzten, die nicht an der Implementierungsveranstaltung teilgenommen hatten.

Es muss hierbei jedoch kritisch erwähnt werden, dass die Fallzahl relativ klein war (10 Teilnehmer versus 39 Nicht-Teilnehmer) und so über statistische Trends oder deren Fehlen nur spekuliert werden kann.

Im folgenden Abschnitt soll erörtert werden, welche Möglichkeiten einer Leitlinienimplementierung es gibt und wie diese Möglichkeiten zu bewerten sind.

Aktuelle Studien belegen, dass die Verbreitung von gedruckten Materialien, wie beispielsweise eine Leitlinie in Papierform, ein unverzichtbarer Punkt bei der Implementierung von Leitlinien sind [56-58]. Ihre Verbreitung ist billig und sie sind praktisch zu handhaben. Jedoch wird in den aufgeführten Studien auch deutlich, dass eine alleinige passive Implementierung im Sinne einer geschriebenen Leitlinie nur eine geringe Umsetzung in die Praxis findet. Es wird geraten, die Umsetzung einer Leitlinie durch weitere Implementierungsstrategien zu unterstützen. So sollten aktivere Implementierungsstrategien gewählt werden, die den Ärzten eine aktive Auseinandersetzung mit der Leitlinie ermöglichen, wie beispielsweise Fortbildungen oder Expertengespräche [5, 6, 57, 59]. Eine bessere Umsetzung der Leitlinie zum Beispiel durch ein computergestütztes Erinnerungssystem [6, 56, 60, 61] oder durch eine direkte Verknüpfung der Patientendaten mit Vorgaben der Leitlinie können zu einer besseren Umsetzung der Leitlinie führen.

Grol et al. (2003) fanden in ihrer Studie heraus, dass die Umsetzung einer Leitlinie gesteigert werden kann, indem die Ärzte ein regelmäßiges Feedback durch weiteres Informationsmaterial, computergestützte Erinnerungsprogramme oder einen geschulten Supervisor erhalten [56].

Aus der aktuellen Studienlage geht auch hervor, dass die Implementierung einer Leitlinie ein kontinuierlicher Prozess ist [62, 63]. Um die Umsetzung einer Leitlinie auf lange Sicht im medizinischen Alltag zu verankern, reicht eine einmalige Implementierung nicht aus. Es sollten regelmäßige Updates der Leitlinie erfolgen und

diese Updates sollten die Ärzte auch erreichen. Dies kann wiederum im Sinne von schriftlichen Materialien, Informationsveranstaltungen oder Expertenbesuchen gewährleistet werden. Auch kleine Erinnerungen, wie beispielsweise mit Logos der Leitlinie bedruckte Tassen oder Stifte sind eine günstige Methode, die Leitlinie im Blickfeld der Ärzte zu halten [58].

Alle diese Maßnahmen sind Erfolg versprechend, jedoch stellt sich die Frage nach der Umsetzbarkeit dieser Maßnahmen im medizinischen Alltag in Deutschland. Die hohen Kosten einer Leitlinienentwicklung würden durch Implementierungsergänzungen wie Computerprogramme oder Supervisionsgespräche weiter gesteigert. Um diese umzusetzen, müssten gezielt Förderprogramme aufgelegt werden.

4.6 Anwendung und Einschätzung des Nutzens der Leitlinie durch die Studienteilnehmer

Die Psoriasisleitlinie wurde von den Studienteilnehmern insgesamt sehr positiv bewertet. Alle Teilnehmer hatten sich mit der Leitlinie beschäftigt, mehr als die Hälfte der Dermatologen hatte sich intensiv mit der Leitlinie vertraut gemacht.

Es stellt sich die Frage, wie eine Leitlinie gestaltet sein sollte, um im medizinischen Alltag noch besser umgesetzt zu werden, und welche Möglichkeiten es gibt, diese Umsetzung zu steigern, um den Nutzen einer Leitlinie für Ärzte und Patienten zu vergrößern.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass in den Freitextpassagen Hilfestellungen im Umgang mit der Arzneimittelbudgetierung und bei der Dokumentation zum Schutz vor Regressen erbeten wurden. Dies sind wichtige Hinweise für Ergänzungen in überarbeiteten Ausgaben der Leitlinie.

Auch die Einschätzung der Studienteilnehmer für einen besonders hohen Bedarf einer Leitlinie in den Bereichen Beurteilung der Effektivität der Therapien (61%) sowie Einschätzung von Kontraindikationen (24%) machen deutlich, dass hier bei einer überarbeiteten Version der Leitlinie hier weitere Schwerpunkte gesetzt werden sollten.

4.7 Einschätzung der Wirksamkeit der Therapieoptionen durch die Studienteilnehmer

Bei der Einschätzung zur Wirksamkeit der Therapieoptionen durch die Studienteilnehmer ließen sich Unterschiede zwischen den niedergelassenen Dermatologen und den evidenzbasierten Einschätzungen der Expertengruppe der Leitlinienentwicklung feststellen. Die Unterschiede in der Einschätzung der Wirksamkeit glichen sich nach Publikation der Leitlinie nicht an die Einschätzung der Expertengruppen an.

Die deutlichsten Abweichungen zeigten sich bei Infliximab, UVB- und PUVA-Therapie, deren Wirkung von den Studienteilnehmern unterschätzt wurde sowie für Efalizumab, Etanercept, Dithranol sowie den Steinkohleteerpräparaten, deren Wirkung überschätzt wurde.

Gründe für diese Abweichung können zum einen die mangelnde Erfahrung der Ärzte mit den relativ neuen Biologika sein, zum anderen eine mangelnde Kenntnis der aktuellen Studienlage sowie eine mögliche Beeinflussung der Dermatologen durch das Marketing der einzelnen pharmazeutischen Unternehmen.

Ein anderer möglicher Grund für die unterschiedliche Einschätzung der Wirksamkeit einzelner Präparate könnte jedoch darin liegen, dass sich Ergebnisse von Studien zur Wirksamkeit der Präparate nicht 1:1 auf den Praxisalltag übertragen lassen. Um diese Frage zu beantworten, bedarf es großer Patientenkohorten.

5 Zusammenfassung

Evidenzbasierte oder S3 – Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für den Arzt, mit deren Hilfe er die bestmögliche Therapie für einen individuellen Patienten festlegen kann. Die Erarbeitung und Erstellung einer solchen Leitlinie ist mit einem großen Aufwand und hohen Kosten verbunden. Daher besteht die Notwendigkeit zur Evaluation von Leitlinien. Durch die Evaluation können nicht nur Informationen über die Anwendung von Leitlinien gewonnen werden, sondern es können auch Rückschlüsse gezogen werden, wie eine Leitlinie verändert werden muss, um einen noch größeren Nutzen zu erzielen.

Ziel des Evaluationsprojektes, das die Basis für diese Dissertation darstellt, war die Erfassung der Patienten und ihrer therapeutischen Versorgung vor und nach Publikation der S3 – Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Darüber hinaus wurden Daten zur Akzeptanz und zum Nutzen der Leitlinie erhoben sowie zur Wirksamkeitseinschätzung einzelner Medikamente durch die behandelnden Dermatologen. Es folgte eine Betrachtung zu Anwendung und Einschätzung des Nutzens der Leitlinie durch Ärztinnen und Ärzte.

Hierfür wurden in großem Umfang Daten zur Therapie von Psoriasispatienten in der Region Berlin / Brandenburg erhoben. Innerhalb der Dissertation wurde das Verordnungsverhalten von 49 Dermatologen anhand von über 8500 dokumentierten Patientenvsits untersucht.

In Phase I (vor Publikation der Leitlinie) bestand die Gruppe der Patienten zu 53% aus Männern und zu 47% aus Frauen, in Phase II (nach Publikation der Leitlinie) zu 52% aus Männern und zu 48% aus Frauen. In Phase I litten 47% der untersuchten Patienten an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis, in Phase II waren es 44%.

In dem untersuchten Patientenkollektiv fanden sich die Komorbiditäten Psoriasisarthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankung und arterieller Hypertonus signifikant häufiger bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis. Die Daten zeigen, dass die Psoriasis nicht als alleinige Erkrankung der Haut, sondern als systemische Erkrankung des gesamten Organismus Mensch gesehen und behandelt werden muss.

Die Studie ergab eine Unterversorgung der Patienten, vor allem der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, mit systemischen Therapien. Diese Unterversorgung ist bedenklich, vor allem auch wenn man die Psoriasis als systemische Erkrankung definiert. Nach Publikation der Leitlinie konnte ein Anstieg der systemischen Therapien beobachtet werden. Bei den topischen Therapien konnte eine geringere Verordnungshäufigkeit nach Publikation der Leitlinie beobachtet werden.

Die Frage nach der bestmöglichen Implementierungsform einer Leitlinie konnte nicht abschließend geklärt werden. Eine einzelne Implementierungsveranstaltung scheint jedoch nicht ausreichend zu sein, um große Veränderungen zu induzieren.

Akzeptanz und Anwendung der Leitlinie waren in der vorliegenden Studie gegeben, jedoch bleibt zu klären, ob eine Veränderung im Ordnungsverhalten die am besten geeignete Form der Evaluation einer Leitlinie ist. Hier sollten weitere Evaluationsansätze, wie beispielsweise Patientenzufriedenheit, mehr Sicherheit im Umgang mit Medikamenten oder Reduktion von Kosten mit berücksichtigt werden.

Es ist zu überlegen, bei der geplanten Aktualisierung der Leitlinie ein neues Evaluationsprojekt, aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie, zu initiieren.

Literaturverzeichnis

- 1 Follmann M, Sterry W and Rzany B. [Development of the evidence-based guidelines for psoriasis--a project of the German Dermatological Society (DDG)]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3(9):678-89.
- 2 Manchikanti L, Kloth D and Singh V. The role of guidelines in interventional pain medicine: let us separate apples and oranges. *Pain Physician* 2001;4(1):13-23.
- 3 Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004;8(6):1-72.
- 4 Vale L, Thomas R, MacLennan G and Grimshaw J. Systematic review of economic evaluations and cost analyses of guideline implementation strategies. *Eur J Health Econ* 2007;8(2):111-21.
- 5 Oxman AD, Schunemann HJ and Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. *Health Res Policy Syst* 2006;4(28):1-7.
- 6 Penney G and Foy R. Do clinical guidelines enhance safe practice in obstetrics and gynaecology? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(4):657-73.
- 7 Lomholt G. Prevalence of Skin Diseases in a Population; a Census Study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964;11(1):1-7.
- 8 Nevitt GJ and Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135(4):533-7.
- 9 Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):314-20.
- 10 Schon MP and Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352(18):1899-912.
- 11 Brandrup F and Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol* 1981;61(4):344-6.

-
- 12 Robert Koch-Institut (2002), Schuppenflechte. Reihe Gesundheitsberichterstattung des Bundes;Heft 10. Berlin. In www.gbe-bund.de. Abrufdatum:15.03.2008
 - 13 de Rie MA, Goedkoop AY and Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004;17(5):341-9.
 - 14 Stern RS. Psoriasis. *Lancet* 1997;350(9074):349-53.
 - 15 Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO and Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):14-7.
 - 16 Veale DJ and FitzGerald O. Psoriatic arthritis--pathogenesis and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl 28):27-33.
 - 17 Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155(4):729-36.
 - 18 Ciocon DH and Kimball AB. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? *Br J Dermatol* 2007;157(5):850-60.
 - 19 Prinz JC. [New aspects in the pathogenesis of psoriasis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2(6):448-56.
 - 20 Smith CH and Barker JN. Psoriasis and its management. *Bmj* 2006;333(7564):380-4.
 - 21 Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(Suppl 2):1-126.
 - 22 Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
 - 23 Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E and Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(7):321-8.

-
- 24 Shapiro J, Cohen AD, David M, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):629-34.
 - 25 Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G and Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol* 1993;22(2):268-72.
 - 26 Yates VM, Watkinson G and Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982;106(3):323-30.
 - 27 Gupta MA and Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139(5):846-50.
 - 28 Henseler T and Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(6):982-6.
 - 29 Gillard SE and Finlay AY. Current management of psoriasis in the United Kingdom: patterns of prescribing and resource use in primary care. *Int J Clin Pract* 2005;59(11):1260-7.
 - 30 van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Cobelens SA and Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200(4):292-8.
 - 31 Feldman SR, Fleischer AB, Jr. and Cooper JZ. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the primary providers of this care. *Int J Dermatol* 2000;39(1):41-4.
 - 32 Naldi L and Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152(4):597-615.
 - 33 Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS and Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137(3):280-4.

- 34 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr. and Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3):401-7.
- 35 Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I and Reich K. Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008;216(4):366-372.
- 36 Augustin M, Reich K, Reich C, et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(8):640-5.
- 37 Schoffski O, Augustin M, Prinz J, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(3):209-18.
- 38 Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T and Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3):434-44.
- 39 Boehncke WH. Immunomodulatory drugs for psoriasis. *Bmj* 2003;327(7416):634-5.
- 40 Reich K and Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(7):566-74.
- 41 Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Treatment of psoriasis in the Nordic countries: a questionnaire survey from 5739 members of the psoriasis associations data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol* 2001;81(2):116-21.
- 42 Hotard RS, Feldman SR and Fleischer AB, Jr. Sex-specific differences in the treatment of severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):620-3.
- 43 Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. Evidenzbasierte (S3) Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (Kurzfassung). *Der deut. Dermatologe* 2006;11:769-76.

-
- 44 Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299(3):111-38.
- 45 Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(Suppl 3):1-119.
- 46 Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007;87(6):506-9.
- 47 Huerta C, Rivero E and Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1559-65.
- 48 Bos JD and Spuls PI. Topical treatments in psoriasis: today and tomorrow. *Clin Dermatol* 2008;26(5):432-7.
- 49 Lester RS. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1989;7(3):80-97.
- 50 Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, Manuel JC and Balkrishnan R. Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2):212-6.
- 51 Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ and Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(4):581-3.
- 52 Cauza E, Spak M, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Dunky A and Wagner E. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab. *Rheumatol Int* 2002;22(6):227-32.
- 53 [Guidelines and recommendations for insuring good epidemiological practice (GEP). German Professional Society of Epidemiology]. *Gesundheitswesen* 2000;62(5):295-302.
- 54 Naldi L. A new era in the management of psoriasis? Promises and facts. *Dermatology* 2005;210(3):179-81.

-
- 55 Rosen AB, Tsai JS and Downs SM. Variations in risk attitude across race, gender, and education. *Med Decis Making* 2003;23(6):511-7.
 - 56 Grol R and Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362(9391):1225-30.
 - 57 Aust B and Ohmann C. [Previous experiences with evaluation of practice guidelines]. *Zentralbl Chir* 2000;125(Suppl 2):141-5.
 - 58 Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C and Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *Bmj* 1999;318(7185):728-30.
 - 59 Pientka L. [Applied evidence-based medicine]. *Z Rheumatol* 2001;60(6):446-9.
 - 60 Cannon DS and Allen SN. A comparison of the effects of computer and manual reminders on compliance with a mental health clinical practice guideline. *J Am Med Inform Assoc* 2000;7(2):196-203.
 - 61 Tierney WM, Hui SL and McDonald CJ. Delayed feedback of physician performance versus immediate reminders to perform preventive care. Effects on physician compliance. *Med Care* 1986;24(8):659-66.
 - 62 Ollenschlaeger G, Thomeczek C, Thalau F and Heymans L. Clinical practice guidelines in Germany, 1994 to 2004. From guideline methodology towards guideline implementation. *Z. ärztl. Fortbild. Qual. Gesundh. wes.* 2005;99:7-13.
 - 63 Clarke JA and Adams JE. The application of clinical guidelines for skull radiography in the Accident and Emergency department: theory and practice. *Clin Radiol* 1990;41(3):152-5.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der Studie	15
Abb. 2: Fragebogen Phase I.....	17
Abb. 3: Registerbogen Phase I.....	18
Abb. 4: Fragebogen Phase II (Fragen 1-5).....	19
Abb. 5: Fragebogen Phase II (Fragen 6-9).....	20
Abb. 6: Registerbogen Phase II.....	21
Abb. 7: Verteilung Einzelpraxen/Gemeinschaftspraxen.....	25
Abb. 8: Möglichkeit zur UV-Therapie	26
Abb. 9: Möglichkeit zur PUVA-Therapie	26
Abb. 10: Patienten mit leichter bzw. schwerer Erkrankung der Haut (Phase I).....	29
Abb. 11: Patienten mit leichter bzw. schwerer Erkrankung der Haut (Phase II).....	29
Abb. 12: Patientenvisits, bei denen sich eine Gelenkbeteiligung zeigte (Phase I).....	31
Abb. 13: Patientenvisits, bei denen sich eine Gelenkerkrankung zeigte (Phase II).....	31
Abb. 14: Patientenvisits, bei denen eine CED angegeben wurde (Phase I).....	32
Abb. 15: Patientenvisits, bei denen sich ein Diabetes mellitus zeigte (Phase II)	33
Abb. 16: Patientenvisits, bei denen sich ein arterieller Hypertonus zeigte (Phase II)	34
Abb. 17: Häufigkeit der topischen Therapien bezogen auf alle Patientenvisits	35
Abb. 18: Häufigkeit der systemischen Therapien / Fototherapie bei allen Visits.....	36
Abb. 19: Häufigkeit topischer Therapien bei leichter Psoriasis.....	37
Abb. 20: Therapien bei mittelschwerer / schwerer Erkrankung der Haut (Phase I)	38
Abb. 21: Therapien bei mittelschwerer / schwerer Erkrankung der Haut (Phase II)	38
Abb. 22: Häufigkeit systemischer Therapie / Fototherapie bei schwerer Psoriasis.....	39
Abb. 23: Häufigkeit topischer Therapien bei schwerer Psoriasis	40
Abb. 24: Häufigkeit systemischer Therapien bei Patienten mit Gelenkbeteiligung	41
Abb. 25: Unsicherheiten bei Verordnung systemischer Therapien	46
Abb. 26: Wirksamkeitseinschätzung der systemischen und Fototherapie	47
Abb. 27: Wirksamkeitseinschätzung der topischen Therapien	47

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anzahl und Geschlecht der Patienten	27
Tab. 2: Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer / schwerer Erkrankung der Haut	28
Tab. 3: Anteil der Patienten mit Gelenkbeteiligung	30
Tab. 4: Systemische Therapien und Biologika bei Patientinnen / Patienten	43
Tab. 5: Teilnehmerbefragung: Intensität der Beschäftigung mit der Leitlinie	44
Tab. 6: Teilnehmerbefragung: Einsatz der Leitlinie im Praxisalltag	45

Erklärung

Ich, Verena Hofelich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ergebnisse zur Evaluation der S3 – Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris in Deutschland“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all denjenigen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Im Einzelnen sind dies:

Herr Prof. Dr. med. B. Rzany Sc. M. für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für seine außerordentliche Betreuung.

Herr Dr. med. A. Nast für seine intensive Betreuung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie der fachlichen Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herr R. Erdmann für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit und seine unermüdliche Geduld.

Der Essex-Pharma GmbH, München für die finanzielle Unterstützung dieser Studie.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden, ohne deren Unterstützung, Kritik und Geduld diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.