

» Topische Dreifach-Therapie der chronisch stationären Psoriasis (CSP)

Beschleunigte Abheilung im Vergleich zu einer Dithranol-Monotherapie

Zusammenfassung. In einer randomisierten, offenen und prospektiven Studie wurden 30 Patienten (14 Frauen und 16 Männer: Durchschnittsalter $48,3 \pm 17,3$) mit chronisch-stationärer Psoriasis vulgaris (CSP) behandelt und es wurde überprüft, inwieweit sich die klassische antipsoriatische Extertherapie (Dithranol-Monotherapie) durch den Einsatz einer externen Dreifachkombination optimieren lässt. Die Behandlung erfolgte in 3 Kollektiven mit 3 verschiedenen Externa-Kombinationen. Kollektiv 1 (n = 10, initialer PASI 18,9) erhielt eine Kombination aus Mometason (morgens) – Dithranol (mittags) – Tazaroten 0,025% (abends) (**MDT**), Kollektiv 2 (n = 10, initialer PASI 18,1) Urea 10% (morgens) – Dithranol (mittags) – Tazaroten 0,025% (abends) (**UDT**) und Kollektiv 3 (n = 10, initialer PASI 18,8) Calcipotriol (morgens) – Dithranol (mittags) – Tazaroten 0,025% (abends) (**CDT**). Über 4 Wochen Therapiedauer wurde der PASI regelmäßig evaluiert. Des Weiteren wurden von Referenzplaques Verlaufskontrollen per hochfrequente 20 MHz-Sonographie und Perfusionsuntersuchungen per Laser-Doppler-Perfusion-Imager (LDPI) durchgeführt. Von 30 Pat. durchliefen 25 das komplette Protokoll. 5 Pat. (3×UDT; 1×MDT; 1×CDT) unterbrachen den Protokoll-Ablauf wegen lokaler Irritationen. Die Kollektive **CDT** (PASI: 18,8–1,9) und **MDT** (PASI: 18,9–2,0) zeigten einen signifikant schnelleren Rückgang des PASI als das **UDT**-Kollektiv (PASI: 18,1–3,1). Lokale Irritationen waren in den Kollektiven **CDT** und **MDT** deutlich geringer als in dem Kollektiv **UDT**. Dithranol-Hyperpigmentierungen fehlten bei allen Gruppen! Im Vergleich zu einem historischen Kollektiv (1995; n = 30; klassische Dithranol-Monotherapie) verkürzte sich die Therapiedauer von 28,5 auf rund 19,5 Tage in den Kombinationsgruppen (**MDT**; **CDT**). Damit entsteht ein deutliches Kosteneinsparpotenzial.

Topical Triple-Therapy of Chronic Stationary Psoriasis (CSP). Increased Healing Effectiveness Compared with a Dithranol Monotherapy. In a randomized, open and prospective study 30 patients (14 females and 16 males: average age 48.3 ± 17.3) with chronic-stationary psoriasis vulgaris were treated with three different combinations of topical drugs according to the following protocol. Three different groups were made up: Group 1 (n = 10, initial PASI 18,9) received a combination of mo-

P. Sander, M. Stücker, M. Hoffmann, K. Hoffmann, P. Altmeyer

Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum (Direktor: Prof. Dr. P. Altmeyer)

metason (mornings) – dithranol (at noon) – tazaroten 0.025% (evenings) (**MDT**), group 2 (n = 10, PASI 18.1) urea (mornings) – dithranol (at noon) – tazaroten 0.025% (evenings) (**UDT**) and group 3 (n = 10, initial PASI 18.8) calcipotriol (mornings) – dithranol (at noon) – tazaroten 0.025% (evenings) (**CDT**). During the therapy period of 4 weeks we documented the PASI-Score, infiltration, erythema, desquamation and perilesional irritation. 25 patients of 30 fulfilled the protocol, 5 patients had to drop out because of irritations (3×UDT; 1×MDT; 1×CDT). The collectives **CDT** (PASI: 18.8–1.9) and **MDT** (PASI: 18.9–2.0) revealed a significantly faster reduction of the PASI as the **UDT** collective (PASI: 18.1–3.1). Lokal irritations in the **CDT** and **MDT** groups occurred less often than in the collective **UDT**. There were no dithranol-hyperpigmentations in any collective. In comparison to former studies (1995; n = 30; classic dithranol-monotherapy) the time of therapy was reduced from 28.5 to 19.5 days in the collectives (**MDT**; **CDT**). That leads to an enormous potential for saving costs.

Einleitung

Die Psoriasis ist eine weitverbreitete, chronisch stationäre oder chronisch rezidivierende Erkrankung mit einer etwa 3%igen Prävalenz in der mitteleuropäischen Bevölkerung [4]. Damit erreicht diese Erkrankung eine erhebliche gesundheitsökonomische Dimension, die sich aus direkten (ambulanten und stationären) Therapiekosten sowie aus den Zusatzkosten durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall oder Frühinvalidität zusammensetzen.

Grundsätzlich lassen sich bei der Psoriasis zwei Aktivitätstypen unterscheiden, die einer unterschiedlichen Therapiestrategie bedürfen:

1. die chronisch stationäre Psoriasis (CSP)
2. die chronisch aktive Psoriasis (CAP)

Die chronisch stationäre Psoriasis (CSP) stellt die klassische Indikation für die topische Behandlung dar. Hierzu stehen Salicylsäure-, Teerpräparate, Dithranol, Vit D₃-Analoga, Kortikosteroide und Retinoidexterna monotherapeutisch oder kombinationstherapeutisch zur Verfügung [5–7,10]. Durch den topischen Ansatz ist bei der CSP klinische Erscheinungsfreiheit zu erzielen. Diese kann Monate, mitunter auch Jahre anhalten. Hierbei gilt als Leitmotiv: Die Chance für eine längerfristige

Remission der CSP liegt in der kompletten klinischen Erscheinungsfreiheit! Die chronisch aktive Psoriasis (CAP) hingegen stellt eine Indikation für eine langfristige Systemtherapie dar, da die CAP bei kontinuierlicher Schubaktivität einer Dauertherapie bedarf, um ein befriedigendes klinisches Ergebnis zu erzielen. Als antipsoriatisch wirksame Systemtherapeutika stehen je nach Akuität und Ausdehnung derzeit Retinoide, Methotrexat, Fumarate und Cyclosporin A wahlweise zur Verfügung [1–3].

In der topischen Therapie kann Dithranol seit über 8 Jahrzehnten nach wie vor als Goldstandard bezeichnet werden. Allerdings werden der Monotherapie mit Dithranol nicht selten Grenzen durch lokale Unverträglichkeiten gesetzt, aber auch durch schwieriges ambulantes „Handling“. Somit stellte sich die Frage, ob durch Kombinationen mit anderen Lokaltherapeutika lokale Unverträglichkeiten abgemildert werden können bzw. die Effizienz des topischen Ansatzes optimiert werden kann. Dies konnte in einer früheren Arbeit durch Calcipotriol und Mometason bereits gezeigt werden [8,9].

Der hier gewählte Ansatz mit verschiedenen „Externkombinationen“ verfolgte einen klinischen (Verbesserung des topischen Procedere und der Compliance) und einen ökonomischen Zweck (Kostenminimierung durch Verweildauerreduzierung). Untersucht wurde die Fragestellung, ob die Effektivität und Verträglichkeit einer topischen Zweifachkombination (Dithranol – Tazaroten), ergänzt durch eine adjuvante Balneophototherapie (UVB-Bestrahlung + Sole-Bäder), durch den Zusatz eines weiteren Externums (wahlweise Calcipotriol bzw. Mometason) weiter gesteigert werden kann.

Patienten und Methode

In einer randomisierten, offenen, prospektiven Studie wurden insgesamt 30 stationär aufgenommene Patienten (14 Frauen, 16 Männer; Durchschnittsalter $48,4 \pm 17,3$ Jahre) mit chronisch-stationärer Psoriasis vulgaris (CSP) (PASI >10) nach einem festgelegten Therapieprotokoll in drei verschiedenen Ansätzen behandelt; Gruppengröße jeweils 10 Patienten. Ausschlusskriterien waren: Antipsoriatische Systemtherapien 3 Monate vor Studienbeginn sowie großflächige antipsoriatische Externtherapie bzw. Balneophototherapie 2 Wochen vor Therapiebeginn.

Das Therapieprotokoll bestand in allen 3 Gruppen aus einer fixen Kombination von **D** = Dithranol (Cignolin® in ansteigenden Konzentrationen, beginnend bei 1/32%) und **T** = Tazaroten (fixe Konzentration von 0,025% – Zorac®, Pierre Fabre Kosmetik GmbH). Hinzu kam, nach einem randomisierten Schema, ein 3. Präparat: Entweder **U** = Urea (Eucerin® Salbe, Beiersdorf, Hamburg), **M** = Mometason (Ecural Fettcreme®, ESSEX GmbH, München) oder **C** = Calcipotriol (Daivonex® Salbe, Leo GmbH). Wir applizierten Dithranol in einer Vaselinegrundlage. Tazaroten wurde in einem polyacrylathaltigen Gelträger (0,025%) appliziert.

Die Behandlungsdauer war bei allen 3 Kollektiven mit 28 Tagen anberaunt. Bei vorzeitiger Abheilung (Therapieziel: palpatorisch nicht mehr nachweisbare Infiltration der psoriatischen Referenzplaques) wurden die Patienten aus dem Studienprotokoll entlassen. Ambulant erfolgte eine Nachbehand-

lung (2×täglich über die restliche Dauer des Beobachtungszeitraumes) mit einer 10% Harnstoffsalbe (Eucerin®).

Die klinische Beurteilung erfolgte durch einen unabhängigen Untersucher einmal wöchentlich mittels PASI. Zusätzlich erfragten wir das „subjektive Irritationsempfinden“ der verschiedenen Kombinationen über einen Score von 0–4 (0 = fehlend, 1 = schwach, 2 = erträglich, 3 = stark, 4 = maximal [= Abbruch]), um die periläsionale Irritation der Kombinationen evaluieren zu können.

Zur objektiven Therapiekontrolle setzten wir zum Zeitpunkt: Woche 0, 1, 2, 3, 4, an zuvor definierten Referenzplaques zwei Bioengineering-Verfahren ein:

- Die hochfrequente Sonographie (DUB 20, Taberna pro medicum, Deutschland). Bestimmt wurde zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, die dorsal des Eintrittsechos gemessene bandförmige echoarme Zone, die sich aus Akanthose und entzündlichem Infiltrat zusammensetzt. Diese zusätzliche Untersuchung diente zur Objektivierung der Infiltration.
- Perfusionsuntersuchungen der läsionalen und periläsionalen Haut mittels Laser-Doppler-Perfusion-Imager. Die Perfusionsmessungen wurden intraläsional sowie 0,5 cm periläsional durchgeführt (Messeinheit AU = arbitrary unit). Zur Verfügung stand ein Prototyp eines Laser-Doppler-Perfusion-Imagers (Lisca Development, AB Schweden verbessertes Auflösungsvermögen von 200 µm lateral gegenüber PIM 1.0). Mit diesen Untersuchungen sollte einmal das im PASI erhobene Erythem und die periläsionale Erythembildung objektiviert werden.

Eine statistische Erfassung erfolgte mit Hilfe der Varianzanalyse mit Messwiederholung sowie dem Wilcoxon-U-Test für unverbundene Stichproben (SAS für Windows, SAS Institute, USA).

Ergebnisse

Von 30 in die Studie aufgenommenen Patienten mit CSP (PASI zu Therapiebeginn: $18,6 \pm 6,9$) durchliefen insgesamt 25 das komplette Therapieprotokoll. 5 Patienten unterbrachen die Behandlung wegen subjektiv nicht tolerierbarer Hautirritationen. In Kollektiv 2 (**UDT**) wurden mit 3 Patienten die größte Anzahl an Studienabbrecher beobachtet. In den Kollektiven 1 (**MDT**) und 3 (**CDT**) trat jeweils 1 Studienabbrecher auf.

Behandlungsdauer

Die durchschnittliche Behandlungsdauer (Therapieziel: läsionale Infiltration palpatorisch nicht mehr nachweisbar) betrug in dem (**CDT**)-Kollektiv 19,4 ($\pm 3,4$) Tage, in dem (**MDT**)-Kollektiv 19,6 ($\pm 4,2$) Tage und in dem (**UDT**)-Kollektiv 23,2 ($\pm 4,1$) Tage ($p < 0,05$).

PASI

Die 9 Patienten des Kollektivs (**CDT**) (PASI von 18,8 initial auf 1,9) und die 9 Patienten des Kollektivs (**MDT**) (PASI von initial 18,9 auf 2,0), die das gesamte Studienprotokoll (über 4 Wochen) durchliefen, zeigten über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg den stärksten Rückgang des PASI ($p < 0,05$) (Abb. 1). Die (**CDT**)-Gruppe zeigte tendenziell einen stärkeren und schnelleren Rückgang des PASI-Scores als das Kollektiv

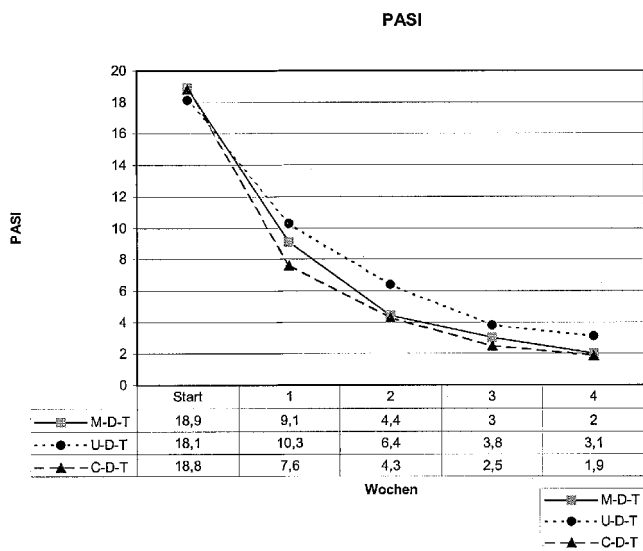


Abb. 1 Rückgang des PASI in den Kollektiven 1, 2, 3.

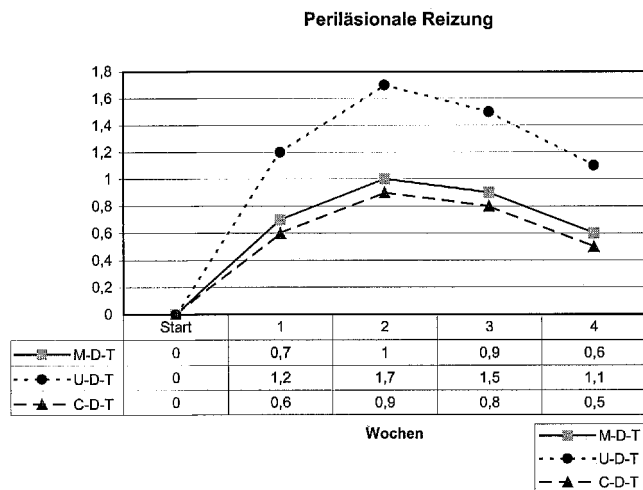


Abb. 2 Klinische Bewertung der perilesionalen Irritation unter den verschiedenen Therapieregimen.

(MDT). Das Kollektiv (UDT) zeigte mit einem Rückgang des PASI von 18,1 auf 3,1 die geringste Rückbildungsquote ($p < 0,05$).

Irritationen (klinisch)

Im Kollektiv (UDT) wurden zu allen Messzeitpunkten die stärksten perilesionalen Irritationsphänomene gemessen ($p < 0,05$) (Abb. 2). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit der hohen Anzahl der Studienabbrecher ($n = 3$) in diesem Kollektiv.

LDPI (läsional und perilesional)

Der Flux im Psoriasisplaque verminderte sich in dem (CDT)-Kollektiv von anfänglich 2,6 ($\pm 1,16$) AU (Woche 0) auf 2,1 ($\pm 0,89$) AU (Woche 4). In dem (MDT)-Kollektiv kam es zu einer Reduktion von 2,5 ($\pm 1,01$) AU auf 2,0 ($\pm 0,82$) und in dem (UDT)-Kollektiv kam es zu einer Reduktion von 2,4 ($\pm 0,93$) AU auf 2,1 ($\pm 0,94$) AU. Perilesional wurde im Kollektiv (UDT) die stärkste Perfusionsteigerung nachgewiesen. Der Flux er-

höhte sich von anfänglich 0,91 ($\pm 0,23$) AU* (Woche 0) auf 1,9 ($\pm 0,79$) AU (Woche 4). In Kollektiv 1 (MDT) und in Kollektiv 3 (CDT) zeigte sich ein Anstieg des Dopplersignals 0,84 ($\pm 0,19$) AU auf 1,2 ($\pm 0,63$) AU bzw. 0,84 ($\pm 0,19$) AU auf 1,1 ($\pm 0,62$) AU nach 4 Wochen.

20 MHz-Sonographie

Das echoarme Band verschmälerte sich in dem (CDT)-Kollektiv von anfänglich 345 (± 123) μm (Woche 0) auf 64 (± 43) μm (Woche 4). In dem (MDT)-Kollektiv und in dem (UDT)-Kollektiv kam es zu einer Reduktion von 647 (± 143) μm auf 99 (± 37) μm bzw. 412 (± 178) μm auf 121 (± 51) μm .

Diskussion

Bei der chronisch-stationären Psoriasis vulgaris ist die Externtherapie die wichtigste Säule der Therapie. Hierbei gilt nach wie vor die Monotherapie mit Dithranol als Goldstandard. In der Vergangenheit wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen unterschiedliche Therapiekombinationen mit dem Ziel evaluiert wurden, einerseits die Effizienz dieses Therapieansatzes zu verbessern, andererseits auch das Irritationspotenzial des Dithranols zu minimieren [6–9]. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch auch, dass das Irritationspotenzial verschiedener Präparate und ihre Therapieeffizienz oft miteinander parallel gehen, dass das Irritationspotenzial selbst ein wesentliches Momentum des pharmakologischen Effektes eines topischen Antipsoriaticums ist [9].

Frühere Studien zeigten ebenso, dass sich die antipsoriatische Effizienz einer Dithranolmonotherapie durch Kombination des Dithranols mit einem lokalen Retinoid (Tazaroten) signifikant steigern lässt [9]. Diese Steigerung der antipsoriatischen Wirksamkeit der Dithranol/Tazaroten-Kombination ging allerdings mit einer erhöhten Irritation der perilesionalen Haut einher. Da die irritativen Nebenwirkungen unter Umständen therapie-limitierend sein können, wurde in der vorliegenden Studie das Therapieregime mit einer antientzündlichen (Mometason) bzw. pflegend/keratolytischen (Harnstoff) Substanz ergänzt.

Wir überprüften in unserem klinisch/experimentellen Ansatz einerseits mittels PASI klinisch, andererseits mittels 20 MHz-Sonographie und LDPI experimentell, diese Fragestellung mit dem Ergebnis, dass die Dreifachkombinationen Calcipotriol/Dithranol/Tazaroten (0,025%) sowie Mometason/Dithranol/Tazaroten (0,025%) den schnellsten und stärksten Rückgang des PASI bewirkten. Bemerkenswerterweise, und für uns überraschend, zeigte der Ansatz Calcipotriol/Dithranol/Tazaroten (0,025%) das niedrigste irritative Potenzial. Der klinisch erhobene PASI und die perilesionale Irritation konnten durch eine objektive Quantifizierung mittels 20-MHz-Sonographie und LDPI bestätigt werden.

Im Vergleich zu der bekannten Monotherapie mit Dithranol, bei der mit relativ rasch steigenden Dithranolkonzentrationen gearbeitet wird (1/32% – max. 2,0%), kann bei den von uns gewählten Kombinationstherapien Dithranol nicht in der üblichen Weise stufenweise konzentriert werden. Häufig können Konzentrationen von $> 1/4\%$ wegen toxisch-irritativer Effekte nicht überschritten werden. Hier addieren sich die toxischen-irritativen Potenziale von Dithranol und Tazaroten. Diese starken Irritationen sind in vorherigen Studien bereits beschrieben

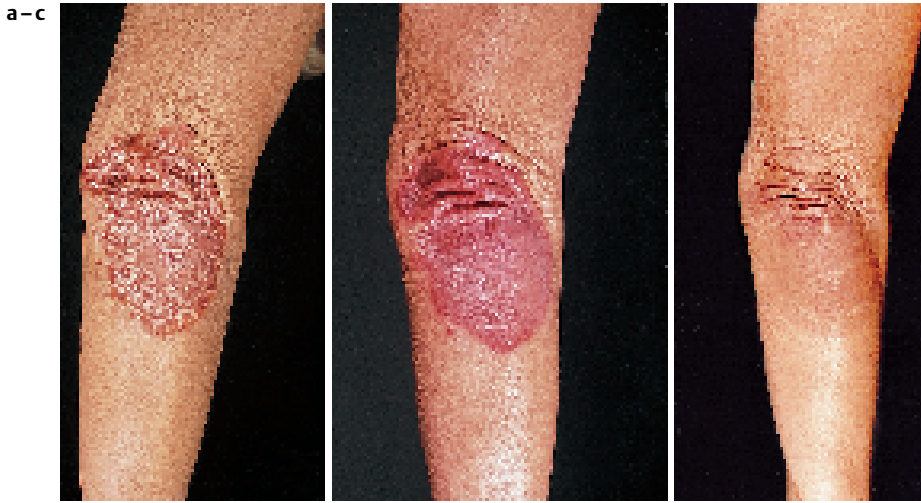


Abb. 3 Klinischer Verlauf (verwendete Kombination: Calcipotriol Dithranol Tazaroten). **a** bei Therapiebeginn; **b** nach 7 Tagen Therapie; **c** nach 14 Tagen Therapie.

worden [8]. Eine weitere Feststellung war bei allen Gruppen nachweisbar: Es fehlten die bekannten und lästigen periläsionalen Dithranol-Hyperpigmentierungen (Abb. 3 a–c). Es ist zu vermuten, dass die deutlichen keratolytischen Effekte (Tazaroten!) diesen bekannten Dithranol-Effekt verhinderten.

Der hier vorgelegte klinische Ansatz zeigt, dass bei der chronisch-stationären Psoriasis (CSP) Kombinationstherapien die Therapie nicht nur deutlich variabler gestalten, sondern dass sich die antipsoriatische Effizienz der modernen topischen Präparate durch die Anwendung einer Dreifach-Kombinationstherapie weiter steigern lässt.

Die zur Zeit auf dem Markt erhältlichen Antipsoriatika haben zum Teil verschiedene Spektren an pharmakologisch wirksamen Mechanismen: Tazaroten wirkt normalisierend auf die pathologisch gesteigerte Keratinozytenproliferation und im Gefolge reduzierend auf die Akanthose. Es kommt zum Rückgang des entzündlichen Infiltrates im Epithel sowie subepidermal. Dithranol wirkt auf die gesteigerte Keratinozytenproliferation. Glukokortikoide wirken antientzündlich. Vitamin D₃-Derivate wirken antientzündlich und antiproliferativ. Da die Pathomechanismen bei der Psoriasis vulgaris sowohl in der entzündlichen als auch in der hyperproliferativen Komponente liegen, liegt die Vermutung nahe, dass mit Hilfe einer Kombinationstherapie verschiedener Präparate eine schnellere und effektivere Abheilung zu erzielen ist. Durch unsere Studie konnte diese Vermutung auch in vivo bestätigt werden.

Es sollte nicht verschwiegen werden, dass der von uns gewählte Therapieansatz zu einer erheblichen Mehrbelastung des nicht-ärztlichen Personals führt; ebenso steigen die sächlichen Therapiekosten gegenüber einer Monotherapie. Die erhöhte Effizienz der Kombinationstherapien hat eine erhebliche Konsequenz für die in Zukunft immer stärker in den Blickpunkt rückende Verweildauer sowie die Kosten der stationären Behandlung von Psoriatikern. In den Kollektiven **MDT** und **CDT** errechnete sich eine Verweildauer von rund 19,5 Tagen. Einem eigenen historischen Kollektiv mit der klassischen Dithranol-Monotherapie gegenübergestellt (30 Pat. des Jahres 1995; Verweildauer 28,5 Tage) ergab sich eine Reduzierung der Verweildauer von 9,0 Tagen.

Hinsichtlich der Gesundheitsökonomie der Psoriasis ist ein wesentlicher Teil des Gesamtbudgets der Psoriasisbehandlung für stationäre Therapiemaßnahmen anzusetzen. Somit wird das Ziel Reduktion der Verweildauer gesamtökonomisch zunehmend wichtiger. Eigene Statistiken belegen, dass sich die Verweildauer der Psoriatiker in unserer Klinik während der letzten Jahre deutlich reduzierte. 1990 betrug die durchschnittliche stationäre Verweildauer der Psoriatiker in unserer Klinik noch 34,6 Tage, 1995 durchschnittlich 28,5 Tage. Die damalige klassische Behandlung bestand in der Dithranol-Monotherapie sowie adjuvanter Balneophototherapie.

Der Reduktion der Verweildauer gegenüber den Zahlen von 1995 stand eine Erhöhung der externen Therapiekosten für die Kombinationstherapie gegenüber. Der Durchschnittsverbrauch wurde pro Patient/Tag auf etwa 30 g des jeweiligen Externums (Cignolin-Vaseline) Calcipotriol/Mometason/Tazaroten) angesetzt. 30 g Cignolin-Vaseline werden mit DM 6,- veranschlagt, 30 g Tazaroten (Zorac®) mit DM 38,-, 30 g Daivonex® mit DM 27,-, 30 g Ecural® mit DM 30,-. Die Kosten für die verwendeten Externa erhöhten sich von ca. DM 420,- für eine Dithranol-Monotherapie (2×täglich über 35 Tage) auf ca. DM 1500,- für eine 3fach-Therapie (Behandlungsdauer 20 Tage). Den erhöhten Medikamentenkosten stehen aber eine deutlich stärkere Reduktion der Kosten für die stationäre Verweildauer gegenüber. Insgesamt lässt sich aufgrund dieser Zahlen ein deutliches Einsparvolumen nachweisen, welches die Effizienz der Kombinationstherapien nachhaltig verdeutlicht. Unsere Untersuchungen zeigen, dass mit der Kombination mehrerer geeigneter Wirkstoffe ein Therapieprinzip generiert wird, das geeignet ist, die stationäre Behandlung von Psoriatikern sowohl klinisch als auch ökonomisch zu optimieren.

Literatur

- 1 Altmeyer P, Nüchel C. Systemtherapie der Psoriasis. *DMW* 1996; 121: 1605–1607
- 2 Altmeyer P, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, Wassilew SW, Horn T, Kreysel HW, Lutz G et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 977–981

- ³ Bacharach-Buhles M, Röchling A, el Gammal S, Altmeyer P. The effect of fumaric acid esters and dithranol on acanthosis and hyperproliferation in psoriasis vulgaris. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76: 190–193
- ⁴ Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Dermatol Venereol* 1981; 61: 344–346
- ⁵ Chandarata RAS. Tazaroten – first of a new generation of receptor-selective retinoids. *Br J Dermatol* 1996; 135: 18–25
- ⁶ Gloor M, Graf R, Wirth H. Untersuchungen zur Wirkungsweise einer Psoriasisbehandlung mit Dithranol im Vergleich zu einer Kombinationsbehandlung mit Dithranol und einem Kortikosteroid. *Hautarzt* 1983; 34: 500–503
- ⁷ Grattan CE, Christopher AP, Robinson M, Cowan MA. Double-blind comparison of a dithranol and steroid mixture with a conventional dithranol regimen for chronic psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 623–626
- ⁸ Sander P, Happe M, Stücker M, Hermes N, Hoffmann K, Altmeyer P. Tazaroten verstärkt den antipsoriatischen Effekt von Dithranol bei der chronisch-stationären Psoriasis (CSP). *Hautarzt* 1999; 50: 723–727
- ⁹ Sander P, Stücker M, Hermes N, Hoffmann K, Altmeyer P. Mometason und Calcipotriol optimieren den therapeutischen Initialeffekt von Dithranol auf die chronisch-stationäre Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1998; 49: 291–294
- ¹⁰ Weinstein GD. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of Tazaroten used in the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 32–36

Prof. Dr. P. Altmeyer

Klinik für Dermatologie und Allergologie
der Ruhr-Universität Bochum
im St. Josef-Hospital
Gudrunstraße 56
44791 Bochum