

# KLIMABEHANDLING AF PSORIASIS I ISRAEL

En aktuel status over den nyere kliniske forskning og  
behandlings position i forhold til andre terapiformer

*Kandidatspeciale og forskningsrapport udarbejdet til Det Sundhedsvidenskabelige  
Fakultet ved Københavns Universitet.*

*Maj 2019*

**Student:** Abdullah Mansouri, stud. med.

[Tdf190@alumni.ku.dk](mailto:Tdf190@alumni.ku.dk)

**Hovedvejleder:** Simon Francis Thomsen, Ledende overlæge, professor, dr. med, Dermato-Venerologisk Afdeling og Videncenter for sårheling, Bispebjerg Hospital

[simon.francis.thomsen.02@regionh.dk](mailto:simon.francis.thomsen.02@regionh.dk)

**Bivejleder:** Jørgen Serup, Overlæge, professor, dr. med, Dermato-Venerologisk Afdeling og Videncenter for sårheling, Bispebjerg Hospital

[joergen.vedelskov.serup@regionh.dk](mailto:joergen.vedelskov.serup@regionh.dk)

**Censor:** Peter Jensen, Afdelingslæge, ph.d, Gentofte Hospital

[peter.jensen@gmail.com](mailto:peter.jensen@gmail.com)

## INHOLDSFORTEGNELSE

|   |    |
|---|----|
| ABSTRACT .....  | 4  |
| RESUMÉ.....   | 5  |
| FORMÅL.....   | 6  |
| INTRODUKTION .....  | 6  |
| KLIMABEHANDLINGSSTEDER I ISRAEL OG BEHANDLINGENS UDFØRELSE PÅ STEDERNE.....   | 8  |
| LÆGELIG SUPERVISION OG KVALITETSSIKRING.....  | 9  |
| DEN LÆGELIGE VISITATIONEN AF PATIENTER TIL KLIMATERAPI.....   | 10 |
| KLIMATERAPI OG YDELSESSTATISTIK.....  | 11 |
| KVANTITATIV/SEMIKVANTITATIV VURDERING AF PSORIASIS ANVENDT SOM MÅLEREDSKAB I FORBINDELSE MED VISITATION TIL KLIMATERAPI OG TIL OPFØLGNING MED MÅLING AF REMISSIONPERIODE..... | 15 |
| <i>Metode til fremskaffelse og vurdering af medicinsk dokumentation .....</i>   | 15 |
| <i>PASI-score:.....</i>   | 16 |
| <i>DLQI og andre metoder til måling af livskvalitet:.....</i>   | 19 |
| <i>Remissionsperioden af psoriasis efter klimaterapi og måling heraf:.....</i>  | 23 |
| STUDIER AF EFFEKTEN AF KLIMATERAPI UD FRA DEN ÆLDRE LITTERATUR .....  | 24 |
| STUDIER AF EFFEKTEN AF KLIMATERAPI UD FRA DEN NYESTE LITTERATUR .....   | 27 |
| STUDIER AF EFFEKTEN AF KLIMATERAPIENS ENKELTE KOMPONENTER.....  | 28 |
| <i>Salt:.....</i>   | 28 |
| <i>Sollys:.....</i>   | 29 |
| <i>Ekperimentelle studier over effekt af klimaterapi, sol og salt på hudens biologi:.....</i>   | 30 |
| RISIKO VED KLIMATERAPI – SOLUDLØST HUDCANCER.....   | 30 |
| PSORIASIS, KOMPLIANS OG PLACEBO .....   | 31 |
| ETIK OG PATIENTENS RET TIL SELV AT BESTEMME SIN BEHANDLING .....  | 33 |
| <i>Den danske nationale retningslinje for behandling af psoriasis .....</i>   | 34 |
| DISKUSION.....  | 36 |
| KONKLUSION .....  | 37 |
| <i>Referencer: .....</i>  | 39 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>APPENDIX 1. Vejledende kriterier for udvælgelse af dermatologiske patienter til klimaterapi i Israel m.v.....</b> | <b>42</b> |
| <b>APPENDIX 2. PASI scoring af psoriasis. ....</b>   | <b>43</b> |
| <b>APPENDIX 3. Scoring af livskvalitet ved dermatologisk sygdom med DLQI.....</b>                                    | <b>44</b> |
| <b>APPENDIX 4. Rangstilling af dermatologiske effektstudier efter deres medicinske evidens [43].....</b>             | <b>46</b> |

## ABSTRACT

Climate therapy in Israel is a treatment of psoriasis which has been used by Danish psoriatic patients since the 1960's. Climate therapy builds on the special geographical and climatic conditions by The Dead Sea and is multimodal by combining phototherapy, balneotherapy (salt bathing), patient education, stress reduction as well as detecting and preventing comorbidities. The treatment stretches over four weeks by The Dead Sea in Israel and is supervised and controlled by skilled Danish health professionals.

Currently the referral of Danish psoriatic patients to climate therapy varies significantly between the five regional districts in Denmark. Therefore, the referral of patients to climate therapy conflicts with the requirement that all Danish patients should have the same therapeutic options regardless of residence. Deciding which patients to refer to climate therapy and the degree of psoriasis severity is determined by the use of tools such as PASI and DLQI which has severe methodological limitations. These tools are standardized and is limited in qualifying the individual patient to climate therapy. A qualitative approach is missing.

In former and recent literature, the scientific evidence for the treatment effectivity of climate therapy is based on evidence level II, III, IV (the majority of the studies), V and VI. Mostly these studies compare PASI-score before and after a four week stay. Climate therapy is highly effective as induction therapy in line with biological therapy. It is not possible to carry out double-blind, randomized, controlled studies with evidence level I because of the outer circumstances in the points of treatment and due to the multimodality of climate therapy as a treatment. The lack of comparative studies to illustrate whether climate therapy is better, equivalent to, or poorer than other therapies, therefore, involves a methodological issue. The Danish national clinical guidelines for Psoriasis from 2016 states consistently and misleading that phototherapy practiced at home should be preferred above climate therapy. Phototherapy practiced at home however is variable and poorly clarified and has not been scientifically studied recently. Climate therapy and phototherapy have differences and are not directly comparable. Climate therapy is in agreement with WHO's global report on psoriasis from 2016 which emphasizes flaws with current treatments available for psoriasis. WHO highlights better treatment as a strategic priority by aiming for more effective treatment based on the individual patients requirements.

## RESUMÉ

Klimabehandling eller klimaterapi i Israel er en behandlingsform af psoriasis, der har været anvendt til danske patienter siden 1960'erne. Terapiformen er betinget af de særlige geografiske og klimatiske forhold ved Det Døde Hav og er multimodal med sollys, saltbade, afstresning, patientundervisning samt opsporing af komorbiditeter. Behandlingen gives i fire uger i Israel ved Det Døde Hav og sker under fagkyndig supervision af dansk personale.

Aktuelt er visitation til klimaterapi i Danmark meget uens og forskellig fra region til region, og tildeling af klimaterapi opfylder ikke målsætningen om ensartet behandling af danske patienter uanset bopæl. Beslutningen om henvisning af patienter til klimaterapi samt vurderingen af sygdommens sværhedsgrad målt ved hjælp af scoringssystemer som PASI og DLQI har alvorlige metodologiske begrænsninger og er ikke tilstrækkelig patientnær i relation til kvalificering af den enkelte patient til klimaterapi. En mere kvalitativ tilgang savnes.

Der foreligger i den ældre samt nyere litteratur videnskabelig evidens for klimaterapiens behandlingseffektivitet baseret på evidensniveau II, III, IV (de fleste studier), V og VI med PASI-scoring før og efter et klimaterapiophold. Klimaterapi har høj effektivitet som induktionsbehandling, på linje med biologisk behandling. Klimaterapi kræver aktiv opfølgende behandling, hvilket ofte overses. Det er ikke muligt at foretage blinding af klimaterapi i Israel og udføre dobbeltblinde, randomiserede og kontrollerede studier på evidens niveau I på grund af de ydre omstændigheder på behandlingsstederne samt på grund af behandlingens multimodale karakter. Manglen på komparative studier til belysning af, om klimaterapi er bedre, ækvivalent til, eller dårligere end anden terapi involverer et forskningsmetodologisk problem. Den Nationale Kliniske Retningslinje for Psoriasis fra 2016 angiver konsekvent og misvisende, at hjemlig lysbehandling er at foretrække fremfor klimaterapi. Hjemlig lysbehandling af psoriasis er imidlertid varierende og dårligt belyst, ikke dokumenteret i noget aktuelt studie. De to behandlingsmetoder er forskellige, ikke direkte sammenlignelige, og supplementære. Klimaterapi er i god overensstemmelse med WHO's rapport fra 2016, der påpeger en række mangler i den gængse behandling af psoriasis. WHO angiver satsningsområder til forbedret terapi i fremtiden med sigte på mere effektiv og mere patientnær behandling.

## FORMÅL

Denne rapport har til formål at beskrive de aktuelle forhold omkring klimaterapi i Israel, anvendt af danske hudlæger i behandlingen af psoriasis. Den tidligere og seneste medicinske litteratur, der belyser behandlingens virkemåde og kliniske evidens, skal systematisk gennemgås. Det er samtidig et formål at belyse de målemetoder, der anvendes til at bestemme sygdommens sværhedsgrad, samt brugen af disse i visitation til klimaterapi, med vægt på scoringssystemer aktuelt anvendt til måling, primært PASI-målet af psoriasis sværhedsgrad og DLQI-målet af livskvalitet. Endvidere skal rapporten tage stilling til patientnære forhold set i et helhedsperspektiv herunder også med en stillingtagen til relevansen af kvantitative og kvalitative forskningsmetoder.

Rapporten tilsigter at supplere og opdatere en tidligere rapport fra 2008 om samme tema, udarbejdet af læge Christina Lings, Marselisborg Hospital, Århus. Rapporten skal desuden yde et bidrag i debatten om Sundhedsstyrelsens nationale retningslinje for behandling af psoriasis udgivet i 2016. Endelig skal rapporten forholde sig til WHO's "Global Report on Psoriasis" udarbejdet i 2016 og hvorvidt den nationale retningslinje og klimaterapikonceptet stemmer overens med WHO's vurdering af fremtidige behov og deficit i behandlingen, som den foregår i dag.

## INTRODUKTION

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk, immunmedieret hudsygdom med en prævalens på 2-3%. I Danmark har således op mod 150.000 sygdommen. Psoriasis manifesterer sig med velafgrænsede, erythematøse og skællende elementer på især ekstensorsiderne af ekstremiteterne, i hårbund og på kroppen som de væsentligste prædilektionssteder. Sygdommen rammer mænd og kvinder lige hyppigt. Sygdommens debuterer dels i barndom og tidlig ungdom, dels hos de midaldrende. [1] Psoriasis har genetisk baggrund, men sygdommen er også erkendt at være vidtgående afhængig af ydre forhold som social og psykisk belastning, og klimatiske forhold.

Psoriasis er forbundet med flere alvorlige følgesygdomme blandt andet psoriasisartrit, diabetes mellitus og hjertekarsygdom. Der ses også angst, depression og social isolation, hvilket påvirker patienternes sociale relationer, produktivitet og karriere [2]. Den fysiske, psykiske, sociale og

økonomiske indflydelse af psoriasis samt den medfølgende stigmatisering medfører forringelse af patienternes livskvalitet i bred forstand. Registeret af behandlinger af psoriasis er omfattende og spænder over lokale behandlinger med kortisoner og D-vitaminanalog til systemiske behandlinger med methotrexate, oralt retinoid, ciclosporin, fumarsyre og senest de biologiske midler. Der er stor variationsbredde i sygdommens sværhedsgrad og patienternes præference vedrørende behandling. Behandlingen skal tilpasses patienternes individuelle behov og de behandlingsmuligheder, der med udgangspunkt i patientens bopælsregion i praksis reelt kan tilbydes. Det er målet i dansk lovgivning og i det danske sundhedsvæsen, at patienter skal have samme behandlingstilbud uanset deres geografiske hjemsted.

Behandlingen af psoriasis var, før gennembruddet af kortisonprodukterne omkring 1960 og før fremkomst af de øvrige moderne farmakologiske behandlinger, ofte tjære og lysbehandling under forskellige former praktiseret på landets hudafdelinger. Det har længe været kendt, at sol og lys, især ultraviolet lys af type UV-B, bedrer psoriasis. Dette samt forståelsen af betydningen af stressfuldt liv ledte i 1960'erne frem til etableringen af klimaterapi i Israel, i Danmark introduceret med Statsminister Viggo Kampmann som drivkraft og med dermatologen Willy Avrach som igangsætter. Afsættet for klimabehandling hvilede således på de gamle terapiformer anvendt på hospital, men også på traditionen fra kurbadsæraen i 1800-tallet ind i 1900-tallet, hvor ophold ved kurbade i det sydlige Europa eller ved badehoteller og kursteder i den danske provins vandt frem. Klimaterapi var i en årrække en erstatning af, eller et supplement til hospitalsindlæggelse. 7-800 patienter blev i en lang periode årligt sendt afsted til et 4-ugers kurophold i Israel. Klimaterapi har siden starten undergået en udvikling og optimering med differentierede behandlingstilbud med forskellige modaliteter, der kan kombineres, som det sker i Israel. Behandlingen er i dag multimodal og mere end sol og salt.

*Helioterapi* betegner sygdomsbehandling med sollys og *balneoterapi* betegner sygdomsbehandling med bade eller bassiner med termalt, mineralholdigt vand. *Thalassoterapi* er badning i det saltholdige Døde Hav, imens *peloterapi* er varmepakninger af dødehavsmudder.

*Klimabehandling* eller klimaterapi er en mere overgribende betegnelse for en behandlingsform, som bygger på den erfaring, at naturlige helsebringende forhold knyttet til en bestemt geografisk lokalitet med et særligt klima, kan dæmpe symptomerne ved bl.a. hudsygdom. Man udnytter således gunstige forhold ved den geografiske lokalitet, herunder atmosfærens sammensætning, temperaturen, luftfugtigheden, lufttrykket, lyset, vandets art og tilgængelighed etc.

## KLIMABEHANDLINGSSTEDER I ISRAEL OG BEHANDLINGENS UDFØRELSE PÅ STEDERNE

Klimabehandling af i dag bygger på en holistisk tilgang og rækker ud over den af geografien givne forudsætning. Behandlingen kombinerer helioterapi og thalassoterapi og foregår i et afstressende miljø. Det sociale samvær med andre psoriasispatienter spiller en vigtig rolle, idet der opstår større accept af egen sygdom og læring fra patient til patient, ligesom der skabes grobund for opbygning af sociale interaktioner. Gennem de fysiske rammer, den konsekvente behandlingsdisciplin og gennem læring givet af specialuddannede danske sygeplejersker gives patienterne mulighed for at kontrollere deres hudsygdom, liv og livsstilsfaktorer også efter hjemkomst efter afsluttet kur. Der er adgang til fysisk træning samt en varieret kost. Der foregår patientundervisning under hele behandlingsforløbet både individuelt og i gruppe. I løbet af de seneste år er der blevet sat særligt fokus på forebyggelse af det såkaldte metaboliske syndrom omfattende hypertension, diabetes og kardiovaskulær sygdom, der er overrepræsenteret blandt psoriasispatienter.

Danske psoriasispatienter behandles to forskellige steder ved Det Døde Hav i Israel: *Helserejser* arrangerer rejser til Ein Bokek, mens *IBedreLiv* arrangerer rejser til Ein Gedi i Israel. Stederne ligger tæt på hinanden på den vestlige bred af havet. Et klimaterapiophold har en fast varighed på 28 dage.

Nedenfor gives en detaljeret beskrivelse af behandlingen, som den foregår i Ein Gedi. Patienterne befordres med direkte fly København-Tel Aviv og med bil herfra til stederne ved Det Døde Hav, afstand 250 km. Dagen efter ankomst til Ein Gedi afholdes et informationsmøde omkring behandlingsforløbet generelt, herunder praktiske oplysninger som spisetider, fridage, sygdom, motionsmuligheder og åbningstider. Selve behandlingen foregår i bureauets eget udendørsfacilitet direkte ved Det Døde Hav. Solkursområdet er et afskærmet område, hvor patienterne ligger nøgne og solbader. Der er adskilte områder til mænd og kvinder samt et fællesområde. Der solbades typisk mellem kl. 08.00 og 11.00 og igen fra kl. 13.30 til 16.30. Denne behandling gennemføres konsekvent hver dag i ugens 6 eller 7 dage superviseret af sygeplejerske. Patienterne bliver dagligt og enkeltvist tilset af sygeplejerske, som undersøger huden, vurderer hudtype og tager stilling til lokalbehandling. Derudover observeres, om der kommer tegn på solforbrænding, kritisk ved opholdets start, hvor der rutinemæssigt anvendes solcreme indtil huden har dannet melanin og opnået en passende grad af solhærdning. Sygeplejerskerne agerer desuden som moralsk støtte, da



behandlingen er hård at gennemføre konsekvent. Erfaringen er, at disciplin og konsekvent behandling giver bedst resultat i de 4 uger, der er til rådighed. Patienterne har et stort ønske om og ser det som unikt at opleve at blive fine i huden og komme ”glatte” hjem. Klimaterapi i forårssemesteret er mest populært, da opnået ”glat” hud muliggør et ekstrovert sommerliv i Danmark med yderligere sol og dermed fastholdelse af det opnåede behandlingsresultat.

Badningen i Det Døde Hav, der er obligatorisk, foregår to gange dagligt, mens behandlingen med dødehavsmudder, der er et individuelt tilvalg, foregår uden for solariet og består af smøring af huden med sediment, der er rig på salte, mineraler og alger. Mudderet har et højt indhold af svovl og middelhavssalt. Behandling med mudder er tilgængelig og et frivilligt tilvalg, og det benyttes kun af ret få.

I Ein Gedi arrangeres børn- og ungehold i aldersrammen 12-17 år. Psoriasisforeningen stiller hvert forår to uddannede pædagoger til rådighed til at organisere og ledsage børn- og ungeholdet. Pædagogerne laver lektier med de enkelte børn ud fra deres egne medbragte skolebøger. Behandlingstidspunktet er altid lagt omkring påsken for at minimere forsømmelsen fra deres hjemlige skole.

## LÆGELIG SUPERVISION OG KVALITETSSIKRING

Behandlingsstederne er ikke registrerede kliniske behandlingssteder i den danske Sundhedsstyrelse og dermed ikke underlagt de lovkrav, der gælder for hospitaler og lægeklinikker. Stederne er i princip underlagt Israels lov. Den formelle status af stederne er som et højtspecialiseret rejsetilbud organiseret af private bureauer. Men køberne af rejserne, dvs. de danske regioner, har forventning om at der sker sikring af den medicinsk-faglige kvalitet gennem regelmæssige tilsyn ved hudlæger.

Kvalitetssikringen i Ein Gedi og Ein Bokek foregår ved regelmæssige besøg af danske speciallæger i dermatologi, der foruden kvalitetssikringen med gennemgang af behandlingsstederne og deres rutiner monitorerer og underviser patientgruppen, inklusive interviews med patienterne om deres oplevelse af behandlingerne. Behandlingsstederne tilbyder desuden kostvejledning, motion og rygestopkurser, som også evalueres. En væsentlig del består i dialogen med sygeplejerskerne og

afklaring af spørgsmål om behandlingerne. Det er typisk de læger, som i hudafdelingerne visiterer patienter til terapiophold, som rejser ned til stederne og foretager kontrol.

## DEN LÆGELIGE VISITATIONEN AF PATIENTER TIL KLIMATERAPI

Psoriasisforeningen angiver, at cirka 300 patienter i 2018 blev henvist til klimabehandling. Dette udgør under antagelse af, at 75.000 patienter med psoriasis årligt er i aktivt behandlingsforløb hos en dermatolog, som et meget groft estimat 0.4% af behandlingsforløbene, altså en niche.

Alle dermatologer kan i princippet henvise eller indstille til klimabehandlingsophold, men det varierer fra region til region hvem der endeligt beslutter dvs. visiterer. De fleste regioner har tildelt den relevante dermatologiske universitetsklinik opgaven som visitator og ”gatekeeper”.

I *Region Hovedstaden* bliver patienterne visiteret af Bispebjerg og Gentofte Hospitalers dermatologiske afdelinger. På Bispebjerg Hospital er opholdene forbeholdt patienter med moderat til svær psoriasis. Alle henvist til klimabehandling tilses i hudambulatoriet af afdelingens visiterende læge, der ud fra klimaterapivisitationskriterier udarbejdet af klimaterapiudvalget under Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) i 2011 og lagt på selskabets hjemmeside, se appendix 1, afgør, hvem, der kan komme til Israel. Ved visitationen måles en deskriptiv score, Psoriasis Area and Severity Index også betegnet PASI score, se appendix 2. Målt PASI score er kun vejledende og visitationen er altid en helhedsvurdering, der også tager i betragtning, hvad virkningen af evt. tidligere ophold har været, graden af stressfuldt liv, behovet for læring herunder læring af behandlingsdisciplin, hvor mange der i øvrigt kandideret til at få ”pladserne” etc.

Visitationsrunderne afholdes typisk hver anden uge i januar og hver anden uge i august med henblik på klimabehandling henholdsvis forår og efterår. De praktiserende hudlæger henviser til disse visitationer. Dermatologisk afdeling på Gentofte Hospital visiterer efter en lignende procedure.

I *Region Sjælland* visiterer den dermatologiske afdeling ved Roskilde Sygehus. Princip og praksis er på linje med det ovenfor beskrevne for Region Hovedstaden og ud fra DDS kriteriet.

I *Region Syd*, der omfatter Fyn og det sydlige Jylland, er visitationsprincippet et helt andet: her er eller var visitationen og ”gatekeeping” ikke uddelegeret, men varetages administrativt af Regionsrådet i Vejle, ud fra egne regionale kriterier. Dermatologerne henviser således direkte til

regionsrådhuset, der visiterer efter en meget enkel retningslinje nemlig, at målt PASI på 10 og derover berettiger til klimaterapiophold. Det er de henvisende dermatologer som udregner PASI. Dette har været mødt med kritik fra flere sider. En holistisk behandling kan ikke afgøres ud fra en forenklet somatisk score, og en grænse på 10 sv.t. grænsen for moderat til svær psoriasis ved tildeling af biologisk behandling. En så høj grænse afskærer en del patienter med moderat psoriasis eller mildere grader, men stor belastning og særligt profileret behov for klimaterapi og medfører skævhed i tildeling i forhold til andre regioner. Region Syd drøfter p.t. at ændre visitationen med indførelse af central visitation ved dermatologisk afdeling, Odense Universitetshospital, indført i forår 2019 indført som en 2-årig forsøgsordning under fastholdelse af PASI 10 grænsen.

I *Region Midt* er visitationen centraliseret til dermatologisk afdeling i Århus. Dermatologerne sender indstillinger til dermatologerne i Århus, som uden undersøgelse af patienten og i tillid til henvisende dermatolog, godtager indstillingen, som så normalt effektueres. Afdelingen bruger egentlig ikke faste kriterier og ser det som metodologisk irrationelt, da klimabehandlingen ses som et individuelt nichetilbud for de få.

I *Region Nord* har der hidtil ikke været nogen hudafdeling og ingen central ”gatekeeping”. Visitation er udelukkende sket som en effektivering af de praktiserende hudlægers henvisning til klimaterapi. Hudlægerne har hidtil benyttet kriterierne fra DDS eller vurderet patienterne individuelt. Det er nyligt besluttet at oprette en dermatologisk afdeling i Ålborg knyttet til universitet der. Der vil gå flere år inden en ny afdeling vil kunne forestå visitationer.

Det samlede billede af visitation til klimaterapi i Danmark er således meget broget og geografisk forskelligt fra region til region, fjernt fra målsætningen om ensartet behandling af danske patienter uanset bopæl. De to regioner på Sjælland deler dog princip og praksis: central visitation ved visiterende dermatologer ved universitetsafdelingerne og efterlevelse af visitationskriterierne eller principperne i disse som udstukket af DDS’s klimaudvalg, kriterier der er balancerede i forhold til forskellige begrundelser og ikke baseret på et snævert PASI-tal.

## KLIMATERAPI OG YDELSESSTATISTIK

Dansk Psoriasisforening har oplyst de nedenfor viste estimerede ydelsestal for klimaterapi og biologisk behandling i Danmark for året 2017, se tabel 1 og 2.

Tabel 1. Ydelsesstatistik, klimaterapi i Israel og estimeret årlig udgift hertil i de forskellige regioner.

|                                 | <b>Estimeret<br/>antal<br/>patienter i<br/>2017</b> | <b>Befolkningstal<br/>i regionen</b> | <b>Klimaterapi<br/>per 100.000<br/>borgere, antal</b> | <b>Udgift for et<br/>terapiophold,<br/>årlig</b> | <b>Estimeret<br/>samlet<br/>udgift for<br/>regionen</b> |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|---|--|---|
| <b>Region<br/>Hovedstaden</b>   | 100   | 1.807.000                            | 5,5   | 35.000   | 3.500.000   |
| <b>Region<br/>Sjælland</b>      | 45  | 832.000                              | 5,4   | 35.000   | 1.575.000   |
| <b>Region Syd,<br/>Jylland</b>  | 40  | 1.217.000                            | 3,3   | 35.000   | 1.400.000   |
| <b>Region Midt,<br/>Jylland</b> | 35  | 1.304.000                            | 2,7   | 35.000   | 1.225.000   |
| <b>Region Nord,<br/>Jylland</b> | 65  | 587.000                              | 11,1  | 35.000   | 2.275.000   |
| <b>Ialt,<br/>gennemsnit</b>     | <b>285</b>  | <b>5.747.000</b>                     | <b>5,0</b>  | <b>35.000</b>                                    | <b>9.975.000</b>  |

Tabel 2. Ydelsesstatistik, biologisk behandling af psoriasis i Danmark i 2017 og estimeret årlig udgift hertil i de forskellige regioner.

|                             | <b>Estimeret antal patienter i 2017</b> | <b>Biologiske behandlinger per 100.000 borgere, antal</b> | <b>Pris i DKK</b> | <b>Estimeret samlet udgift for regionen til biologisk behandling per år, givet som et afrundet beløb</b> |
|-----------------------------|---|---|-------------------|--|
| <b>Region Hovedstaden</b>   | 1000                                    | 55  | 100.000           | 100.000.000  |
| <b>Region Sjælland</b>      | 300                                     | 36  | 100.000           | 30.000.000   |
| <b>Region Syd, Jylland</b>  | 400                                     | 33  | 100.000           | 40.000.000   |
| <b>Region Midt, Jylland</b> | 450                                     | 35  | 100.000           | 45.000.000   |
| <b>Region Nord, Jylland</b> | 150                                     | 26  | 100.000           | 15.000.000   |
| <b>Ialt, gennemsnit</b>     | <b>2300</b>                             | <b>40</b>   | <b>100.000</b>    | <b>230.000.000</b>   |

Ifølge denne opgørelse for 2017 er der i Danmark som estimat og i sammenligning med klimaterapi i Israel 8 gange så mange patienter med psoriasis i biologisk behandling, men udgiften hertil er 23 gange større. Det er helt undtagelsesvist, at patienter med psoriasis tildeles to kurophold om året. Ud fra estimatet er klimaterapiophold i Israel, hvad sundhedsvæsnets direkte udgift angår, væsentlig billigere end biologisk behandling. En del af de, der ønsker klimaterapi ville være berettiget til biologisk behandling men fravælger denne mulighed. Andre har tidligere prøvet biologisk behandling med utilstrækkelig effekt eller bivirkning, hvorved klimaterapi bliver 1. valg.

Biologiske lægemidler er særdeles effektive i mange tilfælde, og behandlingen sikrer helårskontrol af psoriasissygdommen. Men ikke alle har effekt og nogle får bivirkning. Introduktionen af biologisk behandling af psoriasis er den sandsynlige årsag til den væsentlige nedgang de seneste år i antal patienter givet klimaterapi. Årligt antal behandlinger er siden introduktionen af biologisk behandling faldet fra et niveau på omkring 700 årligt til 285 i 2017.

Dansk Dermatologisk Selskab og Regionerne så formentlig helst, at der var en fælles retningslinje for visitation til klimaterapi gældende for hele Danmark som baggrund for ligestilling af borgernes adgang til denne terapiform uanset bopæl svarende til sundhedslovens målsætning. Erfaringen har imidlertid været, at regionerne fastholder individuelle regler, der er divergerende under hensyn til regionale forskelle i ambitionsniveau og den i regionen tilbudte dermatologiske service til borgerne. Men forskellen er også udtryk for væsentlige forskelle i regional opfattelse af, hvordan klimaterapi skal positioneres i forhold til andre tilbud. Region Nord har en lokal særinteresse i at Læsø kur tiltrækker flest behandlinger, ud fra et hensyn til at opretholde aktive erhverv på Læsø. Der er ikke på kortere sigt forventning om, at de forskellige dele af landet får et forenet syn på klimaterapi uanset sygdommen og behovet objektivt må være ens i hele landet, Grønland og Færøerne ikke omhandlet.

Det er ønskeligt, at visitation er fagligt kvalificeret og begrundet, og det er ønskeligt at visitationen tager hensyn til patienterne individuelle behov herunder det uddannelsesmæssige aspekt og den sociale situation. Som udgangspunkt har enhver speciallæge i dermatologi faglig kvalifikation til at foretage visitation. I Region Syd og Region Nord og til dels i Region Midt har de enkelte praktiserende speciallæger hidtil fungeret som visitatorer, hvorimod visitationen på Sjælland har været centraliseret til hudafdelingerne i Roskilde, Gentofte og på Bispebjerg. Ved central visitation må det formodes, at udvælgelsen til terapi bliver mere ensartet. Men central visitation bliver også mere personafhængig og sårbar med hensyn til den visiterende læges faktiske kvalifikation til opgaven, herunder visitators personlige holdning til terapiformen, en tilgang der kan være positivt eller negativt ladet – der kan konstateres stor variation i opfattelse blandt danske dermatologer. Visitatorerne på Roskilde Sygehus og Bispebjerg Hospital har lige som et større antal praktiserende speciallæger, besøgt stederne i Israel og derved uddannet sig i klimaterapi og sat sig ind i det holistiske koncept, som denne terapi har. Andre visiterende har ikke opsøgt denne kvalificering.

## KVANTITATIV/SEMIKVANTITATIV VURDERING AF PSORIASIS ANVENDT SOM MÅLEREDSKAB I FORBINDELSE MED VISITATION TIL KLIMATERAPI OG TIL OPFØLGNING MED MÅLING AF REMISSIONPERIODE

### Metode til fremskaffelse og vurdering af medicinsk dokumentation

Søgningen af litteratur var bredt anlagt og fulgte forskellige veje. I litteratursøgningen blev primært de medicinske databaser PubMed.gov og Cochrane anvendt. I søgefeltet blev følgende ord indtastet: climatherapy, climatotherapy, balneotherapy, thalassotherapy, heliotherapy, psoriasis, scoring, PASI, DLQI quality of life. DLQI scoringssystemet vises i appendix 3. For at fokusere søgningen blev MeSH-funktionen anvendt.

Studier omhandlet i Christina Lings rapport er alle inkluderet i den opdaterede rapport. Yderligere referencer blev søgt i lærebøger samt nyere litteratur, herunder kliniske guidelines.

Professor, Lars Iversen, Århus Universitet blev interviewet om klimaterapi som behandlingstilbud til danske psoriasis patienter i dag, samt om forløbet af visitation til klimaterapi i Region Midt.

Klimabehandlings-rejsearrangøren 1BedreLiv bidrog med enkelte antal publikationer vedrørende den nyeste litteratur om klimaterapi. Et stort antal referencer og informationer, som fandtes irrelevante og uegnede til at indgå i rapporten blev filtreret fra, uden at et præcist antal af disse kan angives.

De i denne rapport inkluderede studier er med hensyn til medicinsk evidens vurderet på en skala fra I-VII, se appendix 4. Der er et antal forskellige skalaer til vurdering af evidens af medicinsk litteratur. Den i denne rapport anvendte skala er anbefalet til dermatologiske studier.

Det er rationelt og ideelt at have objektive, kvantitative, reproducerbare og relevante mål for den somatiske udbredelse af psoriasis, ideelt målt observatør-uafhængigt på et givet tidspunkt med mulighed for followup status under brug af samme målemetode. Psoriasis har som hovedtræk og grundelement det velafgrænsede psoriasis plaque med hævelse, skæl og rødme.

## PASI-score:

PASI-score (Psoriasis Area and Severity Index) tilsigter kvantitativ klinisk vurdering af sygdommens sværhedsgrad og synlige arealmæssige udbredelse [3]. Den inddrager en let-moderat-svær graduering af erythem, skæl, infiltration/elevation samt et skøn over størrelsen af involveret kropsareal for regionerne hoved, arme, ben og krop. Metoden tildeler forskellig vægtning til de indgående anatomiske regioner. Score er rent visuelt og har ydergrænserne 0 – 72. Udover at kvantitere sværhedsgraden af psoriasis på et enkeltstående tidspunkt, er PASI internationalt anvendt standardmetode i kliniske studier af effekt af lægemidler anvendt til forløbsmonitorering under behandling. Målet muliggør sammenligning af resultater på tværs af studier. Scoret er en slags klinisk fotografi af den afficerede hud, uden hensyn til andre forhold omkring personen og sygdommen. Selvom at PASI-score er en af de mest benyttede metoder til at bedømme sværhedsgrad af psoriasis, har scoringssystemet alligevel væsentlige begrænsninger centreret omkringreproducerbarhed og akkurathed.

PASI-score inddeler for det første kroppen i fire store regioner; PASI tager således ikke højde for involvering af særligt kritiske steder som ansigt, hænder og genitalier. Der er derfor ingen automatisk korrelation mellem PASI og patienternes sygdomsoplevelse, der er det egentlige fokus for behandling. For det andet er der, afhængig af de konkrete forhold, en evt. reduceret eller direkte dårlig overensstemmelse mellem forskellige observatører. Dette implicerer både inter- og intraobservatørvariation. De enkelte målekomponenter er i bund og grund subjektivt opgjorte af en enkelt person, der kan have forskellig baggrund, erfaring og akkuratelse. PASI er et semikvantitativt bedømmelsesscore og limiteret i akkurathed af subjektive bias [4, 5]. PASI opgjort mellem 0 og 72 er næppe lineært, idet grænsen for moderat til svær psoriasis ofte sættes ved PASI 10, vel sagtens blot fordi, at det er et bekvemt og rundt tal. PASI-10 grænsen er ikke en klinisk valideret grænseværdi men blot en for så vidt ret tilfældig historisk konsensus, der er groet frem i litteraturen de seneste år, drevet af bl.a. introduktionen af biologisk medicin. Tallet 10 ligger lavt på skalaen, der som nævnt går til 72. PASI-scoring er dermed i udgangspunktet non-lineær, og dette vil især gælde ved bedømmelse af mildere psoriasis og grænsen til moderat aktiv sygdom. Der er for få trin under 10 at fingradere med, sat i forhold til måleusikkerheden. PASI-målet har som nævnt fokus på de rent somatiske manifestationer i huden og tager ikke højde for associerede medicinske følgesygdomme herunder affektion af led. Psyke og livsstilsfaktorer er ikke medtaget.



Erythem, fortykkelse og dannelse af skæl måles som 1-2-3 og sidestilles uden videre, selvom disse tre måleobjekter næppe er simpelt parallelle eller lineære på et måletidspunkt. Erythem er formentlig udtalt tidligt i det aktive plaque, og elevation og skæl følger efter hen i et forløb. Når skællene er udviklede og dækker et plaque er graden af erythem ikke længere synlig, da skællaget skygger. I den situation bør erythem rates "not applicable", hvad PASI scorerer ikke rummer mulighed for. Observatørens vurdering af afficeret areal er unøjagtig og systematisk upræcis, idet planimetrisk undersøgelse viser, at observatører systematisk angiver afficeret areal til ca. 30% større, end det objektivt kan måles at være [6]. Arealvurdering har desuden den vanskelighed, at hudens overflade er en krum flade med et parallakseproblem. Dette får især betydning, hvis areal bedømmes ud fra almindelige fotos. Kliniske bedømmere vil være tilbøjelige til at se huden todimensionalt og især forfra, og det kræver særligt initiativ at inspicere inverse affektioner i hudens foldninger, forandringer på genitalier og forandringer under fødder og at få sådanne affektioner inddraget i en arealmæssig vurdering.

Nøjagtigheden af PASI i praktisk brug er belyst i flere studier. Et studie [7, evidens svarende til III] undersøgte inter- og intraobservatørvariation mellem erfarne og ikke-erfarne klinikere, som gjorde brug af PASI-scoring, ligesom studiet sammenlignede med andre scoringssystemer. Resultatet var, at der var betydelig variation i PASI-scoring mellem erfarne og ikke-erfarne klinikere. Studiet fandt også en betydelig variation mellem erfarne klinikere indbyrdes, især ved PASI-scoring af svær psoriasis (der jo udgør et langt stræk på skalaen, fra 10-72).

Flere nyere studier [5, 8, evidens svarende til 5 for begge studier] viste i modstrid med forrige studie, at variationen mellem forskellige dermatologer ved scoring af de samme patienter kun var mindre. Der var signifikant korrelation mellem PASI scoring af patienterne. Studiet skal dog tolkes med reservation, da dermatologerne umiddelbart inden scoringen var blevet undervist og instrueret i, hvordan PASI-scoringen skulle udføres. Scenariet svarer til træning af dermatologer i PASI før et lægemiddelstudie. Der er desuden i studiet et selektionsbias, idet kun større og kendte hudafdelinger med særlig interesse i psoriasis var valgt. Studierne illustrerer ikke variationen af PASI scoring i almindelig rutinebrug.

Harari et al. sammenlignede PASI-scoring af 147 patienter, der havde modtaget klimaterapi i Ein Bokek i Israel, med en såkaldt PASS-score [9, evidens svarende til III]. Alle patienter fik foretaget både PASI- og PASS-score før og efter 4 ugers klimaterapi. PASS-score er udviklet som et mere simpelt og hurtigere redskab til at vurdere sværhedsgrad af psoriasis. Evalueringen foregår i to dele:

først vurderes hvor stor en del af kroppen, som er involveret. Dernæst vurderes graden af erythem, infiltration og afskalning på en trepunktskala. Til sidst udregnes scoren som ligger i intervallet 0 – 140, hvilket muligvis gør PASS score mere diskriminativ end PASI ved mindre sværhedsgrad. PASS score vægter i modsætning til PASI infiltration højere end erythem. PASS-scoren er søgt kvalificeret gennem sammenligning med det etablerede PASI som komparativ teknik. Studiet fandt at inter-observatørvariationen var lavere ved PASS score, sammenlignet med PASI score. Konklusionen i dette studie, såvel som en litteraturoversigt [10], hvor man gennemgik og sammenlignede brugen af de mest benyttede kliniske måleredskaber til at vurdere psoriasis sværhedsgrad, var: der findes ikke en ideel klinisk målemetode til at vurdere sværhedsgraden af psoriasis.

Den lægefaglige somatiske vurdering af en patient med psoriasis bør ideelt altid være individuel, da sygdommen, selvom der er karakteristiske hovedtræk, alligevel hos mange har et antal manifestationer, der afviger fra ”prototype psoriasis”. Det kan dreje sig om inverst angreb, affektion af hårbund, ansigt, hånddrygge, genitalier, negle og led. Dertil kommer de pustuløse meget plagsomme former med angreb i hånd- og fodsåler, alt sammen variationer af psoriasis, der ikke fanges med tilstrækkelig vægtning i PASI score. Ideelt set burde man – selv i den rent somatiske måling - i gradering og forløbsmonitorering gøre brug af et scoringssystem, som er tilpasset den enkelte patient og personens særlige form for psoriasis.

PASI har den fordel, at dette score, som nævnt – på en historisk baggrund og under vinding af hævde - er de facto internationalt brugt både af lægemiddelindustri og myndigheder til måling af klinisk effekt af nye lægemidler. PASI anses for at være ”guldstandard” inden for kliniske lægemiddelforsøg især fordi dette pragmatiske score kan anvendes på et stort antal klinikker af gennemsnitlige kliniske investigatører. PASI scoring er derfor trods mangler ikke et dårligt mål, brugt i lægemiddeldokumentation. Men for at reducere inter- og intra-observatør variationer under PASI-scoring, kræves der introduktion og oplæring. En sådan oplæring har almindelige dermatologer og visiterende læger normalt ikke fået. Populariteten af PASI i lægemiddelstudier kan let føre til, at begrænsningerne ved PASI overses, når PASI anvendes i forbindelse med f.eks. klimaterapi, uden at det erkendes. Talmæssige mål har en indbygget ”magi” og et forførende skær af præcision.

Da sygdommen i sit grundproblem er den subjektivt oplevede byrde hos den ramte, er det rationelt at have objektive, reproducerbare og relevante mål for sygdommens belastning af den enkelte

patient i dennes private og sociale liv, herunder jobmæssigt. Parametrene, der kan indgå i måling af dette, er stærkt individuelle og primært egnet til kvalitative målemetoder, der afdækker den enkeltes livssituation. Højest på stigen står det individuelle interview – det er faktisk det, lægen bruger i konsultationsrummet. I forhold hertil forsimplerede metoder til semikvantitativ måling af kvalitative forhold er indført i dermatologien i form af standard spørgsmål om livskvalitet formuleret på et spørgeskema med standardspørgsmål af varierende individuel relevans.

#### DLQI og andre metoder til måling af livskvalitet:

Til at vurdere psoriasispatienters livskvalitet kan anvendes det internationalt udbredt spørgeskema betegnet *Dermatological Quality of Life Index* (DLQI) [11, ikke tilgængelig for standard evidensrating]. DLQI har 10 standardspørgsmål, der er ens for alle sygdomme, de fleste med 4-punkt graduering. Summen af afkrydsningerne giver en totalscore (uanset om nogle punkter for den enkelte er helt irrelevante). DLQI er oversat til 85 forskellige sprog og valideret i forhold til sprogforståelse i et antal befolkningsgrupper og lande. Scorets talmæssige resultat kan således med en vis ret benyttes internationalt og give sammenlignelige måletal. DLQI bruges nu og da som måleredskab til brug i visitationen til klimabehandling og senere opfølgning. Det er velkendt at psoriasispatienter oplever nedsat livskvalitet i en grad svarende til andre sygdomme som diabetes, hjertekarsygdomme, cancer og depression. Et review [12] fra 2013 viste signifikant korrelation mellem fald i PASI-score og forbedret DLQI, hos patienter med moderat til svær psoriasis, som var i behandling med biologisk medicin. PASI vurderes af lægen eller af en anden observatør; DLQI er patientens egen scoring af den oplevede livssituation spejlet i forhold til sygdommen. DLQI stiller som nævnt patienten i alt 10 spørgsmål, der udløser points på en 4-punkt skala, 0-1-2-3-4. Ved 8 af de ti spørgsmål er der ud for 0 en boks til angivelse af, at spørgsmålet ikke er relevant, men 0 indgår alligevel i sammentællingen. Points lægges sammen ved simpel addition, variationsbredde af score er fra 0-30 (0-1, ingen effekt; 2-5 lille indvirkning; 6-10 moderat indvirkning; 11-20 stor indvirkning; 21-30 særdeles stor indvirkning på patientens livskvalitet). Et enkelt af de to spørgsmål omhandler subjektiv oplevelse af somatisk sygdom (kløe, smerte, svie) mens de øvrige 9 spørgsmål relaterer sig til forhold i relation til omgivende personer, job, sport partner/sexliv, ulempe ved behandling.

Det er en svaghed ved DLQI, at spørgsmål, der opleves som ikke relevante, indgår som 0 i additionen, på linje med relevante spørgsmål, der scorer 0. I den ideelle brug af DLQI skal alle

spørgsmål være relevante i relation til elementerne i livskvaliteten hos den pågældende patient. Irrelevante spørgsmål trækker således score nedad i forhold til den i scoret indeholdte skala til oversættelse af målt slutresultat i form af et tal oversat til en i tekst formuleret konklusion af livskvalitet.

Ud fra DLQI's konstruktion og til belysning af før-og-efter situationer er *det er en forudsætning for brug af DLQI, at de ydre forhold ikke undergår ændring, der væsentlig influerer på spørgsmålets relevans eller besvarelse*. Væsentlige ændringer i ydre forhold og væsentlig influens på livskvalitet, af andre grunde end hudsygdommen (f.eks. et familiemedlems død) kan overtone betydningen, af at have en hudsygdom, der har undergået en eller anden ny behandling. Under klimaterapiophold i Israel er jobforhold, personer i omgivelserne, sportsfaciliteter og mulighed for sportslig udfoldelse, mulighed for sex etc. helt anderledes end i den hjemlige rutine. DLQI er derfor omend teknisk set målbar, dog ikke brugbar til sammenligning af livskvalitet umiddelbart før, under og kort efter et klimaterapiophold. Selve rejsen, afrejse fra Danmark til Israel, hjemrejse og gensyn med familien har en sandsynlig "forventningskomponent", der er en ukendt "confounder" i en DLQI måling.

DLQI er benyttet i flere studier i forbindelse med klimaterapi.

Et norsk studie [13. evidens IV] undersøgte i 2002 livskvaliteten hos psoriasispatienter, som har modtaget klimaterapi. 559 psoriasispatienter udfyldte DLQI-spørgeskemaet før og efter klimaterapi og blev undersøgt af dermatolog før og efter behandlingen. Resultatet var en betydelig klinisk forbedring i livskvaliteten efter klimabehandlingen, og denne forbedring var signifikant forbundet med forbedring i sygdommens sværhedsgrad. Der rapporteres dog ikke om nogen langvarig forbedring, hvorfor den forbedrede livskvalitet må anses for at være kortvarig, dersom DLQI tegner et retvisende billede.

Et andet studie [14, evidens IV] undersøgte 286 psoriasispatienter, som fik klimabehandling i 2001. Her fandt man, at patienterne oplevede større accept af eget udseende to uger efter endt behandling i forhold til en uge før behandling. Denne accept af eget udseende var desuden størst to uger efter behandlingen, sammenlignet med henholdsvis fire og otte måneder efter. I samme studie fandt man, at score var højest to uger efter behandlingen sammenlignet med noget andet tidspunkt (1 uge før, 4 og 8 måneder efter behandlingen). Præcis hvad denne livskvalitetsscore indebar bliver ikke beskrevet i artiklen. Klimabehandlingen resulterede således i en umiddelbar forbedring i

patienternes vurdering af sygdomssværhedsgrad og livskvalitet. Der kunne dog ikke påvises nogen langvarig forbedring.

Andre mål end DLQI er anvendt i flere nyere studier.

I et nyere studie [15, evidens IV] fra 2013 undersøgte det mentale helbred hos 254 psoriasispatienter, som havde fået klimaterapi og samtidig modtaget undervisning i egen sygdom under behandlingsforløbet. Det mentale helbred blev målt ud fra tre grundlæggende parametre: patienternes emotionelle, psykologiske og sociale velbefindende. Det emotionelle og psykologiske velvære fokuserede på patienternes generelle tilfredshed, om de følte sig lykkelige, oplevede selvaccept eller gjorde personlige fremskridt. Patienternes sociale velvære berørte deres funktion i samfundet herunder om de følte sig accepteret og integreret i samfundet. Patientundervisningen bestod af undervisning i sygdomslære, manifestationer, følgesygdomme, livskvalitet og behandling. Derudover blev der sat fokus på vigtigheden af sund livsstil herunder fysisk aktivitet og kost. Der foregik desuden diskussioner i grupper, som fokuserede på at finde metoder til at håndtere psoriasis i det daglige liv. Man fandt, at patienterne, som havde modtaget klimaterapi, havde en forbedring i deres mentale helbred dvs. forbedringer svarende til deres emotionelle, psykologiske og sociale velbefindende. Forbedring i alle tre parametre er et udtryk for den enkelte parameters vigtige betydning, men også at det overordnede resultat ikke opstår som konsekvens af forbedring af blot en enkelt parameter med influens på de øvrige. Desuden fandt man signifikant forbedring i patienternes følelsesmæssige bekymring ("emotional distress") efter klimabehandlingen. Begrebet dækker over, om patienten føler sig deprimerede, oprevet, agiteret, bekymret eller oplever håbløshed. Studiet fandt således, at klimabehandling og tilhørende undervisning af psoriasispatienter, resulterede i en umiddelbar, kortvarig forbedring af livskvaliteten, vurderet ud fra patienternes mentale helbred og de heri bestående parametre. Dog kan der, som i de andre studier, ikke påvises nogen langvarig forbedring af livskvaliteten. Til forskel fra tidligere studier, har man dog ved dette studie fundet en signifikant forbedring i følelsesmæssige bekymring ("emotional distress"). Højt "emotional stress" er forbundet med øget risiko for selvmord [16]. Denne forbedring viste sig at have en længere remissionsperiode end remissionsperioden for psoriasis.

Eran Kopel et al. [17, evidens IV] undersøgte livskvaliteten hos 119 tyske psoriasis- og psoriasisarthritispatienter, som havde modtaget klimaterapi ved Det Døde Hav i Israel. Patienterne udfyldte et spørgeskema (Skindex-29) på ankomstdagen, afrejsedagen samt 3 og 6 måneder efter

endt behandling. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i livskvaliteten på 45% og 20% på henholdsvis afrejsedagen og 3 måneder efter behandlingen, sammenlignet med ankomstdagen. Der fandtes også en mindre forbedring efter 6 måneder, som dog ikke var statistisk signifikant, måske på grund af deltagerfrafald. Studiet viste også, at de patienter som havde den dårligste livskvalitet samtidig led af overvægt eller var over 40 år.

Livskvalitet i relation til klimaterapi kan også opgøres eller udforskes ud fra en kvalitativ tilgang.

Hvis man vil opsøge det kvalitative input fra den enkelte patient, kan det ske ved et ikke-ledende interview med patienten om udbyttet/indvirkningen af opholdet eller ved at patienten på et blankt papir udfærdiger et essay om udbyttet/indvirkningen. Patientoplevelsen vil formentlig både have positive og negative elementer. Sådanne metoder vil kunne sætte præcise ord på indvirkninger, positive som negative, der fylder meget i den pågældendes livskvalitet. Kvalitativ information vil også kunne opnås ved samtale med grupper, der rummer mulighed for interaktion og sortering af emner, der er helt individuelle eller fremtræder som generelle. Møde i gruppe kan organiseres i studieøjemed som fokus gruppe interviews. Kvalitative informationer fra den enkelte og fra gruppe kan bruges til bedømmelse af den enkeltes situation men også som inspiration til udbyderne af klimaterapi om forhold, der bør justeres eller som kan udbygges og forbedre kvaliteten af klimaterapiophold fremover. Kvalitativ forskning kan danne grundlag for sygdomsspecifikke spørgeskemaer, der i evaluering af effekt af klimaterapi har større akkuratehed, end DLQI har.

Brugerundersøgelser i form af tilfredshedsmåling er vidt udbredte i kommercielle sammenhænge, men der er mærkeligt nok ikke tradition for at benytte sådanne opgørelsesmetoder i forbindelse med klimaterapi. Det kan være et simpelt spørgsmål om generel tilfredshed med opholdet scoret på VAS skala fra 0-10 og om effekten på sygdommen scoret tilsvarende. Der kan også være spørgsmål om tilfredshed med sygeplejerskernes undervisning, læring fra medpatienter, værelsesstandard (standard er indlogering på dobbeltværelse med en medpatient), madens kvalitet etc. Alt sammen spørgsmål, der kan give et konkret svar på enkle problemstillinger om sygdom og leverance på en enkelt måde, der kan udløse en praktisk forbedring. Et enkelt eller få velvalgte brugerspørgsmål om sygdom og effekt af ophold, kan potentielt være mere oplysende og retvisende end DLQI alene grundet førstnævntes højere relevans.

Og hvad er så konklusionen om livskvalitet og klimaterapi, og måling heraf?

- DLQI er *ikke* velegnet, eller ligefrem dårligt egnet til måling af livskvalitet (og forbedring heraf) i forbindelse med klimaterapi, da klimaterapi er en speciel nichebehandling af sammensat modalitet og idet ændring i de ydre omstændigheder kan eller vil invalidere metoden appliceret på klimaterapi med måling før, under og efter. Studier, der alligevel har benyttet DLQI, har dog samstemmende vist forbedring af livskvaliteten under opholdet og i et antal måneder efter.
- Måling med andre metoder, psykologisk opgørelse af ”emotional distress” og måling med Skindex-29 viste også en forbedring af livskvalitet af klimaterapi, under behandlingen og i måneder efter.
- Der savnes studier baseret på kvalitative metoder (se ovenfor)
- Der savnes opgørelser baseret på simple brugerevalueringer (se ovenfor)

En kvalitativ tilgang kan være mere relevant ligesom egentlig brugerundersøgelse, selvom der ikke er tradition for disse metoder appliceret på klimaterapien.

#### Remissionsperioden af psoriasis efter klimaterapi og måling heraf:

Remissionsperioden efter kur for psoriasis er ofte usikkert som måleobjekt. Remissionsperioden til psoriasisrecidiv oplyst i konsultationssituationen er meget varierende og upræcist angivet af patienterne, der har fået klimaterapi. Der findes typisk et tidsrum på uger til måneder mellem fremkomst af det helt første recidiv og til udvikling af det fulde recidiv til samme status som forud, eller deromkring.

Remissionsperioden indeholder tre tidsmæssige afstande: 1. tiden til første fremkomst af remitterede element(er); 2. tiden til fremkomst af et større antal elementer der indikerer aktiv behandling (f.eks. brug af hormoncreme); 3. tiden til ”fullblown” recidiv hvor psoriasis er returneret til fuld udstrækning som før rejse, tæt på dette, eller af endnu større aktivitet.

Den forskellige angivelse af hvornår der opstår recidiv belyses i en tabel over 8 patienter udspurgt herom i hudambulatoriet ved Bispebjerg Hospital ved visitationen i januar 2019.

| Patient | Tid til første nye element | Tid til første behandlingskrævende element | Behandling | Tid til full blown recidiv | Aktuel PASI |
|---------|----------------------------|--|------------|----------------------------|-------------|
|         |                            |  |            |                            |             |

|        |         |         |                                |         |    |
|--------|---------|---------|--------------------------------|---------|----|
| 1 NA   | 2 mdr   | 2,5 mdr | Tjæresalve,<br>vaselin         | 3 mdr   | 15 |
| 2 MPRS | 6,5 mdr | 7,5 mdr | Dermovat,<br>Locoid            | 8 mdr   | 14 |
| 3 KS   | 1,5 mdr | 1,5 mdr | Dermovat                       | 3 mdr   | 8* |
| 4 BDU  | 6 mdr   | 6,5 mdr | Enstilar                       | 7,5 mdr | 8  |
| 5 KM   | 6 mdr   | 6,5 mdr | Daivobet                       | 7 mdr   | 28 |
| 6 LJ   | 6 mdr   | 7 mdr   | Daivobet                       | 9 mdr   | 32 |
| 7 MTR  | 2 mdr   | 3 mdr   | Daivobet                       | 7 mdr   | 15 |
| 8 JOS  | 7 mdr   | 7 mdr   | Elocon,<br>Daivobet,<br>Locoid | 8 mdr   | 21 |

\* Stress på grund af tab af job

Denne pilotopgørelse illustrerer, at usikkerhed om, hvad der præcist forstås ved tid til recidiv, afgørende influerer på det resultat, som studier med måling af tid til recidiv når frem til. Det er almindeligt, at undersøgere ikke har gjort det klart, hverken i interviewsituationen, eller i rapporteringen, hvilket tidsinterval det nøjagtigt drejer sig om. Forskellige studier over remissionsperiode er derfor ikke direkte sammenlignelige og heller ikke til at fortolke nøjagtigt.

Ud fra en bred erfaring og ud fra den litteratur der findes, ligger recidivperioden for psoriasis efter klimaterapi sandsynligvis inden for grænserne 3-8 måneder, hvilket understreger, at klimaterapi i hovedsagen er en induktionsbehandling. Det åbner for nytænkning i retning af at sætte øget fokus på kontrol hos hudlæge i den tidlige remissionsperiode, med henblik på at aktiv behandling startes inden sygdommen kommer i ny fase med fuld aktivitet, hvor behandlingen bliver vanskeligere og patientbelastningen større.

## STUDIER AF EFFEKTEN AF KLIMATERAPI UD FRA DEN ÆLDRE LITTERATUR



Et ”pionerstudie” blev udført i perioden 1971-1973, hvor de første 577 danske psoriasispatienter blev behandlet ved Det Døde Hav i Israel. Efter 4-6 uger oplevede 26% symptomfrihed, 68% forbedring, mens 4,5% ikke havde gavn af behandlingen; 1,5% afbrød opholdet før tid [18, evidens IV]. På baggrund af spørgeskemaer og en objektiv undersøgelse, der foregik tre måneder efter endt behandling, fandtes, at 45% af patienterne oplevede recidiv inden for en måned og yderligere 29% oplevede recidiv inden for tre måneder efter hjemkomsten. Hertil angav 70% af patienterne, som oplevede recidiv, at dette var mildere end efter tidligere behandling på hospital. De fleste patienter havde tidligere været indlagt på hospital pga. deres psoriasis og angav, at et klimaophold var mindre ”deprimerende” end en hospitalsindlæggelse samt at klimabehandlingen øgede deres psykiske velvære til at tackle fremtidige udfordringer. Patienterne beskriver det endvidere som positivt at møde andre patienterne med samme lidelse.

I perioden 1975-1993 [18, evidens IV] blev 192 tilfældigt udvalgte danske psoriasispatienter behandlet ved Det Døde Hav. Man fandt, at 73% oplevede komplet eller næsten komplet remission samt at 20% af 163 patienter ved senere kontrol havde betydelig bedring. 55% af patienterne oplevede recidiv efter 1-3 måneder. Man konkluderede, at klimabehandling er et alternativ til lokalbehandling, da det kunne måle sig med dette i effekt og virkede på hele hudorganet.

Det er i begge de ovennævnte studier uklart, hvordan forekomst af recidiv er defineret.

I et studie fra 1997 [19, evidens IV] var formålet, udover at undersøge effekten af klimaterapi ved Det Døde Hav, at belyse, om forskellige faktorer kunne have indflydelse på behandlingsresultatet. Man fandt at 70% af 740 tyske psoriasis patienter opnåede komplet afglatning af huden efter fire ugers klimabehandling. Resultaterne viste også, at tidligere klimaterapi ved Det Døde Hav, moderat til svær hudinvolvering samt samtidig arthritis, øgede chancen for et godt resultat. Denne forbedring viste sig ens for begge køn.

I et studie fra 1995 [20, evidens svarende til II eller III] er effekten af sollys, salt og kombinationen heraf undersøgt af David et al. Her undersøgte effekten af de enkelte komponenter af klimaterapi ved Det Døde Hav. I studiet deltog 81 psoriasispatienter, som blev inddelt i tre grupper. Den første patientgruppe modtog kun helioterapi, som foregik ca. 5,5 timer dagligt fordelt over formiddag og eftermiddag. Den anden gruppe modtog kun balneoterapi, i tildækkede, indendørs badebassiner med vand fra Det Døde Hav. Den tredje patientgruppe modtog en kombination af begge behandlingsformer. Forbedringen i PASI-score hos de tre grupper var henholdsvis: 73%, 28% og

83%. Konklusionen var, at den vigtigste terapeutiske faktor var solbadning, men bad i saltvand havde også effekt, med synergi mellem de to behandlingsmodaliteter. Det var ikke teknisk muligt at etablere en placebo-gruppe.

I et studie [21, evidens IV] primært rettet mod psoriasis arthritis undersøgte effekten af sollys på led og hud hos 373 patienter med psoriasis, hvoraf 129 havde ledsymptomer. Man fandt signifikant forbedring af hud og ledsymptomer efter fire ugers klimabehandling på De Kanariske Øer. Desuden fandt man behandlingen mere effektiv ved guttat psoriasis end ved plaque psoriasis og erythrodermisk psoriasis. Både behandlingsbehov og morbiditet var betydeligt reduceret i de efterfølgende seks måneder. Der kunne ikke påvises sammenhæng mellem hudtype og behandlingseffekt.

Samme forfattere undersøgte langtidseffekten af helioterapi i et toårigt follow-up studie [22, evidens IV] af 95 patienter med psoriasis, som modtog fire ugers helioterapi i De Kanariske Øer. Her fandt man, at cirka halvdelen af patienterne stadig havde effekt efter seks måneder, og 25% havde stadig reduktion i PASI-score efter et år. Effekten var statistisk signifikant. Der viste sig desuden stadig effekt i det andet år efter behandlingen, og bedringen viste sig også som reduktion i brugen af anden behandling.

I 2007 blev varigheden til recidiv efter klimabehandling hos 64 tyske psoriasispatienter, der havde modtaget fire ugers klimabehandling, undersøgt [23, evidens IV]. Patienterne blev efter hjemkomsten kontaktet per telefon hver tredje måned og fik derudover besked på at opsøge dermatolog, når eller hvis der opstod recidiv. Middel PASI før og efter behandlingen var 31,7 hhv. 1,42 svarende til en forbedring i PASI-score på 95%. Middelvarigheden af remission var 23,1 uger mens middelvarigheden af den terapeutiske effekt var 33,6 uger. En multivariationsanalyse viste at yngre, alder på tidspunktet for klimaterapi var associeret med længere varighed af remission.

Christina Lings foretog i 2008 som nævnt et systematisk review af den omfattende litteratur om effekt af klimaterapi og foretog også egne beregninger. Lings data viser, at der hos 94% af 442 gennemførte klimabehandlinger opnås en PASI-75% forbedring, og perioden til recidiv af psoriasis var i gennemsnit 2,7 måneder. De fleste patienter havde plaque-psoriasis, nummulat/småpletet psoriasis eller en blanding heraf, mens enkelte havde invers eller erythrodermisk psoriasis. På baggrund af disse data konkluderes, at klimabehandling resulterer i en hurtig og effektiv forbedring af huden for næsten alle psoriasistyper. Til sammenligning "overgår" klimabehandlingen

tilsyneladende selv et af de hurtigst virkende biologiske lægemidler, Remicade® (infliximab), hvor 88% efter 10 uger opnår PASI-75 forbedring. Klimaterapi overgår hvad angår hurtig effekt og vurderet på basis af grupper sandsynligvis også andre systemiske lægemidler som ciclosporin og methotrexat.

Ud fra den ældre litteratur, regnet fra Christina Lings' rapport fra 2008 og bagud i tid, er klimaterapi effektiv med hurtigt indsættende virkning med også (som forventeligt) med recidiv i et eller andet omfang efter et antal måneder. Et studie blandt den refererede ældre litteratur har vist selvstændig virkning af sollys og af bad i det salte hav, med synergi af de to modaliteter.

## STUDIER AF EFFEKTEN AF KLIMATERAPI UD FRA DEN NYESTE LITTERATUR

I 2011 undersøgte et studie [24, evidens III] effekten af klimabehandling ved Det Døde Hav hos 605 patienter med plaque-psoriasis, som inddeltes i to grupper, type I og II, efter hvorvidt sygdomsdebut havde indtruffet henholdsvis inden eller efter 40-års alder. Type-I psoriasis, sammenlignet med type-II, beskrives i litteraturen som mere udtalt og mere ustabil og behandlingsrefraktær med hyppigere og større involvering af negle, led og tillige større påvirkning af livskvaliteten. Resultaterne viste, at 94% af patienterne i begge grupper opnåede PASI-75% forbedring og at 73% af patienterne opnåede PASI-95% forbedring. Desuden viste klimabehandlingen sig mere effektiv hos type-I patienter, da 74% af disse opnåede PASI 95 sammenlignet med 62% hos type II patienter. Man opdelte yderligere patienterne efter alder og fandt, at sandsynligheden for at opnå PASI 95 var størst for de yngste patienter. Middelvarigheden til remission for de to grupper var på samme niveau og lå på henholdsvis 7,06 og 6,36 måneder for type-I og type-II patienter.

Ben-Amitai et al. [25, evidens VI] observerede i 2009 i et prospektivt, ikke-randomiseret studie, at 17 børn i alderen 10-18 år med plaque-psoriasis fik hudafglatning og langvarig forbedring (i flere tilfælde mere end 6 måneder) efter kortvarig klimaterapi ved Det Døde Hav. 35,5% af patienterne opnåede PASI 75 og 29,4% opnåede en PASI-score mellem 50 og 75. Behandlingen fandt sted over 14 dage og ikke 28 dage som normalt.

De to studier begrundet anvendelse af klimaterapi til børn og helt unge ligesom de begrundet terapivarighed 4 uger.

Klein et al. publicerede i 2011 resultaterne af et prospektivt randomiseret studie, [26, evidens II]] hvor 367 patienter med moderat til svær psoriasis blev behandlet med UVB fototerapi alene, eller fototerapi kombineret med badning i en opløsning med 10% dødehavssalt (synchronous BalneoPhotoTerapi, sBPT). Behandlingen blev gentaget over 35 sessioner eller indtil at der opstod symptomfrihed. Begge behandlinger viste sig klinisk effektive bedømt ud fra PASI-score før og efter. Behandlingen med sBPT kombineret med lys viste sig signifikant mere effektiv både efter behandlingen, men også efter 6 måneders follow-up. Studiet dokumenterede virkning af bad i saltvand i tillæg til sol/UVB.

## STUDIER AF EFFEKTEN AF KLIMATERAPIENS ENKELTE KOMPONENTER

I den forudgående litteraturgennemgang er to studier gennemgået, hvor virkning herunder synergistisk effekt af sol/UVB og bad i salt vand er vist [20, 26].

Det Døde Hav er med sin placering næsten 420 meter under havets overflade det lavest beliggende naturområde i verden. Søen med sine to bassiner strækker sig over næsten 80 km i længde og er godt 17 km i bredde. Beliggenheden resulterer i nogle unikke klimatiske forhold. Den høje og konstante middeltemperatur ligger omkring 32°C om sommeren og 20°C om vinteren.

Luftfugtigheden er lav, omkring 30-40%, præget af sparsom nedbør. Ilttensionen i atmosfæren er ca. 10% højere og barometertrykket er omkring 800 mm Hg. Til sammenligning har Jerusalem et gennemsnitligt tryk på 696 mm Hg. Området omkring Det Døde Hav er stort set pollenfrit, hvilket gavner astmatikere, allergikere og patienter med atopisk dermatitis. Atmosfæren er rig på mineraler herunder brom, som findes i næsten 20 gange højere koncentration i luften i forholdt til måling i Danmark. Brom har ry for at virke sedativt og beroligende.

### Salt:

Det Døde Hav er den salteste sø i verden. Saltindholdet er 31,5% - næsten 10 gange højere end i Middelhavet. Havet er fuldmættet eller overmættet med NaCl og med ændret vægtfylde, der

bevirker en opdrift på de badendes kroppe, hvorved personer passivt kan flyde i havets overflade uden at gøre svømmebevægelser. Den meget høje saltkoncentration giver massive udfældninger af hvide saltkrystaller på havets bund og ved dets bred. Saltkrystallerne er skarpkantede og Det Døde Hav må forceres med badesko. Det høje saltindhold skyldes, at søen ikke har et afløb, og derved mistes vandet kun gennem fordampning, som koncentrerer saltet. Der er i den sydlige ende af havet et stort område med industriel udvinding af ”dødehavssalt”. Foruden NaCl findes høje koncentrationer af  $MgCl_2$ ,  $CaCl_2$ , KCl, og  $CaCl_2$ . Vandtemperaturen er typisk mellem 28,5 og 44,5°C.

NaCl i høj koncentration er en lokal hudirritant. Gradienten over Stratum Corneum mellem saltkoncentration 0,9% i den vitale epidermis og i dermis og saltkoncentration 31,5% i havet er voldsom, og må have en voldsom fysiologisk effekt på huden. Især Stratum Corneum, der er bestemmende for hudens barriere for kemisk passage og for indtrængning af lys. Det er almindeligt observeret, at patienter med aktiv dermatitis får øjeblikkelig kraftig svie og smerte ved badning i havet, og raske personer får samme i områder af huden, der er barberet med el-shaver eller med rasekniv. Smårifter føles også sviende eller smertende.

Effekten af højkoncentreret salt på psoriasis er belyst i enkelte studier, se kliniske studier gennemgået ovenfor. Disse studier peger på en selvstændig effekt af den høje saltkoncentration foruden en synergistisk effekt i forhold til sollys og lysbehandling. Effekten af salt bidrager mindre til den terapeutiske forbedring af psoriasis end sollys gør.

*Kasus BC, Bispebjerg Hospital: Kvinde med mangeårig moderat til svær psoriasis. Bedste behandling har været klimaterapi i Israel. Inspireret heraf har hun anskaffet et opvarmet bad med høj saltkoncentration opstillet udendørs. Dette benyttes hver dag året rundt. Hendes psoriasis holdes herved i ro, og hun er tilfreds med behandlingen. Hun har ikke behov for hudlægekontrol eller medicinering. Især er huden blevet mere glat og uden skældannelse, og den inflammatoriske fortykkelse er også væsentlig mindsket grænsende til afglatning.*

Saltbade tilbydes i Frederiksberg Svømmehal og af et behandlingssted i Hillerød. Saltbade kombineret med UVB lysbehandling tilbydes af Læsø Kur. I Sverige er der er kurbad med saltbade i Ystad, Ystad Saltsjöbad.

Sollys:

I naturligt sollys forekommer UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) og UVC (100-280 nm). Ved Det Døde Hav er bestrålingen af UVA og UVB reduceret med henholdsvis 8% og 18% sammenlignet med havets overflade. UVB-bestrålingen ved Det Døde Hav er overvejende mellem 300 og 315 nm, hvilket ses som effektivt over for psoriasis og andre hudsygdomme.

Som tidligere angivet, undersøgte Evan-Paz et al. [20] i 1995 effekten af helioterapi og balneoterapi isoleret set, samt kombinationen heraf hos 81 psoriasispatienter, hvor man konkluderede at den vigtigste terapeutiske faktor var solbadning. På linje med disse resultater er det blevet påvist, at hud som eksponeres for en saltvandsopløsning, bliver mere følsom for UVB-bestråling [27, ikke evidens klassificeret]

#### Eksperimentelle studier over effekt af klimaterapi, sol og salt på hudens biologi:

Biopsier fra psoriasispatienter før og efter klimaterapi ved Det Døde Hav, viser reduktion i aktiverede T-celler (CD3+ og CD25+) i epidermis og dermis samt en signifikant reduktion i HLA-DR-ekspression af epidermale keratinocytter [28, evidens IV]

Studier fra De Kanariske øer viser at eksponering af psoriasispatienter for naturligt sollys inducerer reduktion i aktiverede T-celler (CD4+ og CD8+) i epidermis og dermis [29, ikke evidensvurderet]. Man fandt også en systemisk reduktion i cytokinproduktion fra mononukleære celler efter soleksponering. I denne sammenhæng er det især de kortbølgede UVB-stråler vurderes at have den bedste effekt mod psoriasis.

## RISIKO VED KLIMATERAPI – SOLUDLØST HUDCANCER

Et dansk kohortestudie [30, evidens IV] fandt øget antal af non-melanom hudcancer, især spinocellulært karcinom, hos 1738 klimabehandlede psoriasispatienter behandlet ved Det Døde Hav. Studiedesignet gjorde det imidlertid ikke muligt at konkludere om klimaterapiens og sollysets havde betydning i udviklingen af cancer.

Shani et al. [31, evidens ikke klassificerbar, men klinisk relevant studie] gennemgik bivirkninger hos 502 af psoriasispatienter over 65 år og godt 4500 yngre psoriasispatienter, som havde modtaget

klimateterapi. Studiet var deskriptivt. Der var ingen forskel i bivirkningsprofilen hos de to grupper. Følgende bivirkninger blev fundet: solskoldning 8,2 %, solallergi 5,0 %, forkølelse 3,4 %, ødemer 2,0 %, gastroenterit 1,4 %, herpes labialis 0,8 %, andre infektioner 0,8 %, cirkulatoriske problemer, øjeninfektioner, og øreinfektioner alle under 0,8 %. 24 % af patienterne oplevede en eller flere af disse bivirkninger.

Paltiel et al. [32, evidens IV] sammenlignede 460 psoriasispatienter der modtog klimaterapi med 738 kontroller og fandt, at elastose, solare lentiginer, poikiloderma og ansigtsrynker var signifikant hyppigere hos patienter behandlet med klimaterapi end hos kontrollerne. Der var dosis-responssammenhæng mellem antal klimabehandling og forekomsten af disse solskader. Der var ved objektiv undersøgelse af patienterne ingen forskel i hyppigheden af non-melanom hudcancer, og der var ikke ingen tilfælde af malignt melanom i nogen af grupperne.

Christina Lings resumerer i sin rapport over studier af klimaterapi før 2008 risikoen for cancer relateret til klimaterapi som flg.: ”For UVB er den hyppigst beskrevne bivirkning erythem, men der kan ses sværere forbrændinger med blæredannelse i huden. På længere sigt giver UVB anledning til aktiniske skader og præmatur aldring af huden. Den potentielle karcinogene virkning af UVB er uafklaret, men formodes at være lav.”

Studierne af risici ved klimaterapi er sporadiske og giver ikke et helt præcist svar på graden af risiko, som dog synes lav. Der er en i det mindste potentiel risiko for, at klimaterapi kan bidrage til udvikling af non-melanom hudcancer og til udvikling af anden aktinisk skade af huden. Den potentielle risiko skal ses i sammenhæng med, at klimaterapi i 4 uger gives en gang om året, evt. gentaget nogle gange. Lyseekspositionen må, set i forhold til personers livstidseksponering for sol og lys under hjemlige forhold eller i andre klimaer i forbindelse med ferieophold, udgøre en lille ”overdosis” af lys i forhold til anden mere vedvarende eksposition op gennem livet. På klimaterapistederne behandles med solfaktorcremer de første dage indtil huden får en grad af initial melanose og hærkning mod sol.

## PSORIASIS, KOMPLIANS OG PLACEBO

Psoriasispatienter tilhører en gruppe af dermatologiske patienter, som typisk er dårligere til at efterleve og gennemføre medicinske behandlinger. [33] De danske studier ved Bispebjerg Hospital har vist, at 1/3 af patienterne i hudambulatoriet ikke henter førstegangsordineret medicin på apoteket og blandt de, der henter medicinen, underdoserer 95%, endda groft [34]. Fra et adherence-perspektiv er klimaterapi et specielt terapeutisk scenarie, der sikrer usædvanlig høj kompliance. Behandlingsforløbet er under nøje daglig kontrol af erfarent sundhedspersonale, som derved efterligner rammerne ved hospitalsindlæggelse.

Stram behandlingskontrol på klimaterapistederne resulterer i bedre compliance, der leder til bedre terapeutiske resultater. Hospitalsindlæggelser og klimaterapi må anses for at være den form for behandling af psoriasis, hvor flest gennemfører behandlingen. Det er et vigtigt formål med klimaterapi, at udvikle patienternes forståelse af deres sygdom og ophjælpe deres aktive medvirken til konsekvent gennemførelse af behandling ud fra en strategi og et mål. Der sker oplæring i at blive compliant og at være det hver dag.

Resultaterne illustrerer desuden effektiviteten af fototerapi med sollys ved Det Døde Hav, når denne administreres konsekvent 6-7 dage om ugen. Fototerapi på hospitalsafdelinger og hos privatpraktiserende hudlæger i Danmark tilbydes højst 5 dage og typisk et mindre antal dage om ugen, desuden med fradrag ved helligdage, kliniklukning grundet ferie og kursus samt ved et antal personligt begrundede drop outs. Lysterapi og solterapi har en dosis-effekt kurve, og konsekvent behandling 6-7 dage om ugen bringer patienten op i et niveau, hvor behandlingen bliver optimal doseret. Under 3 behandlinger om ugen vurderes ikke at have effekt (Hans Chr. Wulf, personlig meddelelse).

Klimaterapi er formentlig influeret af en række elementer af type placebo: positiv forventningseffekt, ”varm hånd” effekt betinget af positivt fokus og attitude fra personalet, ”kontekst effekt” betinget af behageligt skift til et middelhavsland [35]. Disse trækker i retning af bedre virkning af klimaterapi som placebo respons med forbedring i forhold til baseline på eller før udrejsetidspunktet. Da aktivering af psoriasis erkendes at være stress og kontekstrelateret er det egentlig en terapigevinst, dersom placebo knyttet til klimaterapi er med til at flytte sygdommen i retning af mindre aktivitet. Ud fra den synsvinkel er placebo knyttet til klimaterapi en brugbar og nyttig modalitet på linje med sollys og salt. Man kan ikke blinde ophold i Israel, og placebo kontrollerede studier er derfor ikke mulige at gennemføre i praksis. Studier med randomiserede ubehandlede kontroller med sammenlignelig sygdomsgrad, enten helt ubehandlede eller i



behandling som rutinemæssigt for den enkelte er principielt mulige, men næppe realistisk gennemførlige ligesom denne type af studie næppe vil være konklusive og bidrage med væsentlig ny viden. I realiteten indebærer enhver konsultation og ethvert studie et placeboelement, der ikke kan frasorteres og som kan bruges som et aktivt redskab af lægen.

## ETIK OG PATIENTENS RET TIL SELV AT BESTEMME SIN BEHANDLING

Både i forhold til det danske lægeløfte og den danske sundhedslov, der giver mulighed for frit sygehusvalg, og i forhold til internationale konventioner som International Code of Medical Etiks og Declaration of Geneva, der begge afspejler den oprindelige Hippokratiske kodex for god lægeskik, er det patienten og ikke lægen der bestemmer behandlingen. Lægen kan for patienten fremlægge de relevante og tilgængelige behandlingsmuligheder inden for den ramme, som samfundet afstikker og pege på en præference. Patientens ret til selvbestemmelse gælder også i forbindelse med visitation til klimaterapi, inden for den ramme som den pågældende region afstikker. Det er i konflikt med sundhedsloven, dersom patienter i forskellige regioner visiteres til klimaterapi efter forskellige standarder og ud fra individuelle lægeopfattelser, og den ideale situation er, at der praktiseres ens kriterier i hele landet, hvilket ikke er tilfældet i dag.

En stor gruppe af danske patienter med psoriasis, herunder patienter med moderat og svær psoriasis, får i dag sandsynligvis ikke den tilstrækkelige behandling. Dette underbygges af WHO rapporten Global Report on Psoriasis [36]. Et tysk studie viser, at 77% af alle psoriasis patienter og 55% af patienter med PASI over 20 aldrig har været behandlet med et systemisk lægemiddel [37]. Disse forhold er bekræftet i et amerikansk studie [38]. Det er sandsynligt at mange patienter, også i Danmark, uanset en national opgørelse ikke findes, er unddraget eller ikke efterspørger relevant behandling ud fra tidens standard. Der vil være nogle patienter, som aktivt fravælger behandling, og som er i ret til at gøre dette. Der er patienter, som har ”medicinskræk”. Nogle tyr til alternativ terapi eller paramedicin. Der vil også være en gruppe, som ikke er tilstrækkeligt oplyste eller tilskyndet i det lokale miljø. Endelig er der patienter, som bremses af barrierer i sundhedsvæsenet. Klimaterapi imødekommer nicher af patienter med en særlig og helt personlig opfattelse af hvilken terapi, de kan acceptere. Et klimaterapiophold kan uddanne patienters og motivere patienter til at modtage terapi, som de hidtil har afvist.

*Kasus HG, Bispebjerg Hospital: Slink vellejet og moden kvinde med moderat psoriasis især på krop og i hårbund. Hun ønsker behandling ikke mindst fordi sygdommen gør hende sky og hindrer hende i at finde en mandlig partner. Hun glatter på klimaterapi og oplever glæden ved at få en normal hud, men der kommer recidiv efter 5-6 mdr. Hun tager imod et nyt klimaterapiophold, og glattes igen, men denne gang er det aftalt, at hun skal prøve methotrexate ved recidiv. Dette startes, og hun er i flere år uden psoriasis på dosis 7,5mg/uge, som tåles. Det overvejes, da hun oprindeligt var mod medicin at stoppe med methotrexate for at se "hvor sygdommen er henne". Hun tager en tænkepause i venteværelset, og beslutter så at fortsætte med methotrexate. Klimaterapi og oplevelse af "glat hud" og uddannelse på behandlingsstedet brød hendes barriere mod medicin og ledte til, at hun fik relevant og effektiv behandling. Forløbet var respektfuldt over for patientens ret til selv at bestemme behandlingen.*

## Den danske nationale retningslinje for behandling af psoriasis

Sundhedsstyrelsen udgav i 2016 en national retningslinje for psoriasisbehandling [39].

Retningslinjen omhandler ikke biologisk behandling, der er omfattet af en retningslinje fra Dansk Dermatologisk Selskab.

Lysterapi med UVB-lys fortrinsvis givet som smalspektret behandling, men nu og da som bredspektret behandling, er ud fra den internationale medicinske litteratur en accepteret og i systematiske studier dokumenteret behandlingsform ved psoriasis. Men behandlingens effekt vil være afhængig af lokale forhold og de enkelte lægers præference og rutine herunder doseringen af behandling. I praktisk brug vil der være uregelmæssigheder i behandlingen grundet helligdage, ferier, drop outs etc., der underminerer effekten, og det er ikke muligt under danske forhold og i hudlægeregi at praktisere lysbehandling konsekvent i 6 eller 7 af ugens dage i en 4-ugers periode, som det sker i Israel. Der findes *ikke* studier af lysbehandling af psoriasis, som det foregår i dag i Danmark i speciallægepraksis og på hospitalsafdelinger, og det vides ikke hvordan behandlingen faktisk udføres, doseres og i øvrigt praktiseres. Lysbehandling af psoriasis under aktuelle danske forhold er ikke understøttet af studier, der konkret viser, at behandlingen, som den praktiseres, har evidens. Det må antages, at lysbehandling gennemført med uregelmæssig dosering og drop outs i forløbet har mindre effekt end vist i studier med konsekvent og systematisk gennemført lysbehandling. Der findes ikke studier af PASI før og efter lysbehandling af psoriasis i Danmark, studier der beskriver den de facto givne behandling i studiet. Der er således *ikke* evidens for at sætte lysbehandling i Danmark foran klimaterapi, og retningslinjen er i dette forhold forkert og

fejlvisende. Den omtaler heller ikke komplianceproblemet og anbefaler ukritisk lokalbehandling med kortikoider som basisbehandling til enhver form for psoriasis, uanset udbredelse og sværhedsgrad af sygdommen. Der må være en øvre grænse for, hvor mange plaques en patient kan klare at smøre med creme hver dag og hvad tilgængeligheden af plaques rent anatomisk betyder for manuel påføring af creme. Dette er vistnok aldrig studeret udover i to svenske studier der viste, at selv velmotiverede personer ”misser” 1/3 af hudoverfladen især på ryg, i hudfolder, i genitalregion og under fødder dvs. steder hvor bl.a. invers psoriasis manifesteres [40, 41]. Retningslinjen overser de mange reservationer knyttet til lokalmidler. Fastholdelse af lokalbehandling kan fastholde patienter i en situation med underbehandling, især i de sværere tilfælde, som kræver systemisk behandling. WHO’s rapport peger på underbehandling af psoriasis som et stort problem ligesom den peger på, at dermatologer ikke er tilstrækkeligt aktive i at opsøge bedst mulig behandling.

Sammenfattende kan det vurderes, at det af doseringsmæssige grunde samt ud fra sikring af patienternes compliance er sandsynligt, at sol/lysbehandling i Israel er mere effektivt end lysbehandling givet i hudlægepraksis i Danmark under brug af lamper, de øvrige effekter af klimaterapi ej omtalt. Det er sandsynligt at irregulær UVB lysdosering under hjemlige forhold medfører en ringere medicinsk effektivitet, analogt til irregulær indtagelse af oral medicin. Den nationale retningslinje indeholder en alvorlig nedtoning af klimaterapi, og det negligeres helt, at denne terapi er evidensbaseret. Retningslinjen ser hjemlige lysbehandling og klimaterapi som ren lysbehandling og fuldt komparativ i forhold til klimaterapi, hvilket er en misforståelse. Det er forskellige behandlingsformer, der udmærket kan bruges på skift og supplerende hinanden afhængig af den enkelte patients forløb og behov. Behandlingerne er forskellige.

Der er p.t. publiceret i alt 23 retningslinjer om behandling af psoriasis udarbejdet af kompetente nationale interessenter fra overvejende store lande. For nylig er en retningslinje nr. 24 publiceret fra Frankrig [42]. Disse guidelines er oftest på et meget højt fagligt niveau og funderet i den medicinske litteratur og i fagmedicinsk konsensus. Retningslinjerne er gennemgående dækkende for det danske behov for overblik, og der er egentlig ikke et behov for en dansk retningslinje, idet dansk dermatologi i klinisk praksis vidtgående følger international standard. Der er ikke i forhold til Europa og den vestlige verden en væsentligt afvigende etnicitet i Danmark, og den nationale tilpasning af behandling vil altid være omskiftelig betinget af fremkomst af ny viden og nye behandlinger.

## DISKUSION

Klimabehandling kritiseres ofte for, at der ikke er udført randomiserede kliniske studier på evidens niveau I og at dokumentationen primært baseres på evaluering før og efter. Klimaterapi er en multimodal behandlingsform, der består af en række komponenter ud over sol og salt.

Komponenterne sol, salt, undervisning ved personale, herunder dermatologer på inspektionsvisit, undervisning og dialog med andre patienter, intens behandling 6 eller 7 dage om ugen, afstresning og fravær fra job m.v., opsporing af metabolisk syndrom m.v. lader sig ikke dechiffrere og studere i forenklet form ved kontrollerede randomiserede studier efter tidens ideale standard for afprøvning af nye lægemidler. Alene det at opholde sig i Israel kan ikke blindes.

Men der foreligger som refereret i denne rapport et større antal studier baseret på evidensniveau II, III, IV og V, helt overvejende niveau IV med på før- og efterevaluering, som kommer til det samme resultat: *klimaterapi af psoriasis er en højeffektiv behandling til induktion af et terapeutisk respons*, der ud fra PASI-mål ligger på niveau med effekten af moderne biologiske midler. Udfordringen er, at klimaterapi er en temporær behandling af en kronisk sygdom, og der vil oftest komme recidiv af sygdommen efter en månedlang periode. Det er derfor betydningsfuldt at følge op på patienterne efter hjemkomst og få startet effektiv og relevant behandling på det tidspunkt, hvor et recidiv toner frem. Betydningen af opfølgning overses ofte fra lægeside. Manglende opfølgning er med til at stille klimabehandling i et dårligt lys uanset manglende opfølgning kan ses som et behandlingssvigt, hvor lægen har ansvar. For mange patienter er det en stor oplevelse at få ”glat hud”, og det kan lede til et paradigmeskift i den enkeltes opfattelse, så hidtil afvist systemisk behandling nu accepteres.

Videnskabelig litteratur rangeres på en skala fra I (højest effekt af intervention) til VII (lavest effekt af intervention) med hensyn til studiernes kvalitet, dvs. medicinske evidens, appendix 4 [43].

Vurderingen af klimaterapi er i det faglige og sundhedspolitiske rum skæmmet af ”expert opinions” og politisering influeret af økonomisk tænkning, selvom opinions i evidenssammenhæng har laveste vægtning, kategori VII. I politiseringen, der er uden for rammen af evidens, overses, at klimaterapi er solidt funderet i et større eller sort antal studier af vægtning kategori IV. Der er behov for kritisk nytænkning omkring studier af effekt af klimaterapi og tolkningen i det faglige og politiske milieu, med respekt for det samlede resultat af disse studier. Forbeholdene omkring brug af PASI og især omkring brug af DLQI er omtalt i den forudgående tekst, ligesom behovet for klar og objektiv

definition af remission af psoriasis efter terapi. Trods forbehold vedrørende disse måls egnethed falder resultaterne entydigt ud og angiver gavnlig effekt af klimaterapi.

Da klimaterapi er holistisk og har til formål både at bedre sygdom og livskvalitet, er det relevant at anvende kvalitative forskningsmetoder, hvilket aldrig synes at være forsøgt. Denne videnskabsform baseres på systematiske personlige interviews, fokusgruppe interviews af grupper og spørgeskemaer med validerede og relevante temaer i spørgsmålene. Dertil kan komme simple brugerundersøgelser med relevante spørgsmål ligeledes formuleret ud fra forudgående interviews. Den type af forskning vil være patientnær og individorienteret, og forskningen har mulighed for mere præcist at afdække både det somatiske, psykiske og psykosociale resultat af klimaterapi i Israel som behandling af psoriasis.

WHO-rapporten fra 2016 tegner et klart billede af de aktuelle mangler i psoriasisbehandlingen som udgangspunkt for forbedringer i fremtiden. Klimaterapi af psoriasis i Israel er i god overensstemmelse med fremtidskravene og på flere områder forud for den behandling, der kan tilbydes i hjemligt og regionalt regi. Klimaterapi er af mange grunde en nichebehandling for patienter med et særligt behov – klimaterapi nævnes direkte i rapporten som et særligt tilbud på national baggrund. WHO-rapporten angiver også, at dermatologerne og den måde gængs rutine er indrettet på ikke fungerer optimalt med hensyn til at give patienter med psoriasis den bedst opnåelige behandling med de tilstedeværende ressourcer.

## KONKLUSION

1.

Klimaterapi i Israel er en særlig terapiform betinget af de særlige geografiske og klimatiske forhold ved Det Døde Hav. Terapiformen er multimodal med sollys, saltbad, patientundervisning og -interaktion, afstresning og opsporing af komorbiditet som væsentlige komponenter. Det er et væsentligt særkende, at behandlingen gives i 4 uger på 6-7 af ugens dage, under fagkyndig supervision hver dag og med sikring af høj kompliance.

2.

Behandlingen har høj effektivitet og gunstig risikoprofil, og behandlingen er evidensbaseret ud fra et større antal kliniske studier, der er på evidensniveau II, III, IV, V og VI, helt overvejende niveau IV baseret på PASI-scoring før og efter klimaterapi.

3.

Behandlingen har en induktionseffekt på psoriasis, der er på højde med effektiviteten af moderne biologisk behandling, og mange patienter oplever glæden ved at få en ”glat hud”. Effektens varighed er inden for rammerne 3-8 måneder, men oplysninger om recidiv og recidivfri periode er usikre, da studierne ikke præcist definerer, hvad der måles som recidiv.

4.

Det er i klinisk praksis undervurderet eller overset, at opfølgende kontrol hos hudlæge efter nogle måneder er vigtigt for at indlede aktiv behandling medens sygdomsaktiviteten er mindre og dermed generelt mere traktabel. Opfølgning er også en mulighed for at motivere patienter for systemisk terapi, især methotrexate, der kan sikre langtidskontrol af sygdommen. Patienter, der tidligere har afvist systemisk terapi, kan under indtryk af oplevelsen af klimaterapi og ”glat hud” være åbne for et ændret syn på behandling.

5.

Det er ikke muligt at foretage en perfekt blinding af klimaterapi i Israel og udføre dobbeltblinde, randomiserede og kontrollerede studier på evidens niveau I på grund af de ydre omstændigheder på behandlingsstederne og på grund af behandlingens multimodale karakter. Der foreligger dog enkelte randomiserede og kontrollerede (udført uden blinding) studier, der sammenligner effekt af sollys, saltbad og kombinationen heraf, med rangstilling som flg.: sol og salt > sol > salt > baseline. Salt antages især på grund af den voldsomt store osmotiske gradient over hornlaget at påvirke hornlaget og hudens skælsætning, og den fysiske og kemisk barrierefunktion knyttet til hornlagets tilstand.

6.

Det savner belæg og er en akademisk fejlslutning når den Nationale Kliniske Retningslinje for Psoriasis fra 2016 konsekvent, udokumenteret og insisterende, sætter hjemlig lysbehandling foran klimaterapi. De to behandlingsmetoder er egentlig ikke direkte sammenlignelige og snarere komplementære. De to behandlingsformer er forskellige og kan udmærket anvendes alternerende. Den nationale retningslinje står for revision i 2019.

7.

I WHO's rapport om psoriasis fra 2016 betones vigtigheden af et overgribende syn på psoriasis sygdommen under vægtning af de mange forhold, som påvirker sygdommens sværhedsgrad og resultatet af behandling, herunder forhold som associerede sygdomme, psykisk og mental lidelse, social integration, behandlingskomplians m.v. Klimaterapi indfrier mange af de formål, som WHO-rapporten stiller op og angiver som forsømte i konventionel ambulant terapi fokuseret på farmakologisk monoterapi, der – trods de store fremskridt affødt af biologisk behandling - er snævert rettet mod den inflammatoriske hudaffektion. Farmakologisk monoterapi er vidtgående begrænset af dårlig complians, der reducerer realisering af effekten i den praktiske behandling.

#### Referencer:

1. William D. James, T.G.B., Dirk M. Elston eds., *Andrew's Diseases of the Skin*. Elsevier, 2016. **12**: p. 185-198.
2. Sampogna, F., S. Tabolli, and D. Abeni, *Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life*. *Acta Derm Venereol*, 2012. **92**(3): p. 299-303.
3. Fredriksson, T. and U. Pettersson, *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid*. *Dermatologica*, 1978. **157**(4): p. 238-44.
4. Youn, S.W., et al., *Reduction of Inter-Rater and Intra-Rater Variability in Psoriasis Area and Severity Index Assessment by Photographic Training*. *Ann Dermatol*, 2015. **27**(5): p. 557-62.
5. Cabrera, S., et al., *Inter-observer reliability of the PASI in a clinical setting*. *Australas J Dermatol*, 2015. **56**(2): p. 100-2.
6. Chil Hwan On, S.J., Jemec G, Grove G, eds., *Instrumental and computer-based methods for measurement of surface area afflicted with disease*. *Handbook of Noninvasive Methods and the Skin*, 2005. **2**: p. 957-966.
7. Langley, R.G. and C.N. Ellis, *Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment*. *J Am Acad Dermatol*, 2004. **51**(4): p. 563-9.
8. Fink, C., et al., *Intra- and interobserver variability of image-based PASI assessments in 120 patients suffering from plaque-type psoriasis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018.
9. Harari, M., et al., *Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Assessment Severity Score (PASS), and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI), before and after climatotherapy at the Dead-Sea*. *Int J Dermatol*, 2000. **39**(12): p. 913-8.
10. Spuls, P.I., et al., *How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review*. *J Invest Dermatol*, 2010. **130**(4): p. 933-43.
11. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use*. *Clin Exp Dermatol*, 1994. **19**(3): p. 210-6.
12. Mattei, P.L., K.C. Corey, and A.B. Kimball, *Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. **28**(3): p. 333-7.
13. Mork, C. and A. Wahl, *Improved quality of life among patients with psoriasis after supervised climate therapy at the Canary Islands*. *J Am Acad Dermatol*, 2002. **47**(2): p. 314-6.
14. Wahl, A.K., et al., *No long-term changes in psoriasis severity and quality of life following climate therapy*. *J Am Acad Dermatol*, 2005. **52**(4): p. 699-701.

15. Langeland, E., et al., *Mental health among people with psoriasis undergoing patient education in climate therapy*. Scand J Psychol, 2013. **54**(6): p. 508-14.
16. Picardi, A., I. Lega, and E. Tarolla, *Suicide risk in skin disorders*. Clin Dermatol, 2013. **31**(1): p. 47-56.
17. Kopel, E., et al., *Effect of the Dead Sea climatotherapy for psoriasis on quality of life*. Isr Med Assoc J, 2013. **15**(2): p. 99-102.
18. Knudsen, E.A. and A.M. Worm, [*Psoriasis treatment at the Dead Sea*]. Ugeskr Laeger, 1996. **158**(45): p. 6440-3.
19. Harari, M. and J. Shani, *Demographic evaluation of successful antipsoriatic climatotherapy at the Dead Sea (Israel) DMZ Clinic*. Int J Dermatol, 1997. **36**(4): p. 304-8.
20. Even-Paz, Z., et al., *Dead Sea sun versus Dead Sea water in the treatment of psoriasis*. Journal of Dermatological Treatment, 1996. **7**(2): p. 83-86.
21. Snellman, E., et al., *Effect of heliotherapy on skin and joint symptoms in psoriasis: a 6-month follow-up study*. 1993. **128**(2): p. 172-177.
22. Snellman, E., et al., *Supervised four-week heliotherapy alleviates the long-term course of psoriasis*. Acta Derm Venereol, 1993. **73**(5): p. 388-92.
23. Harari, M., et al., *The percentage of patients achieving PASI 75 after 1 month and remission time after climatotherapy at the Dead Sea*. Int J Dermatol, 2007. **46**(10): p. 1087-91.
24. Harari, M., et al., *Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(5): p. 554-9.
25. Ben-Amitai, D. and M. David, *Climatotherapy at the dead sea for pediatric-onset psoriasis vulgaris*. Pediatr Dermatol, 2009. **26**(1): p. 103-4.
26. Klein, A., et al., *A randomized clinical trial in psoriasis: synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea salt solution plus narrowband UVB vs. narrowband UVB alone (TOMESA-study group)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(5): p. 570-8.
27. Schempp, C.M., et al., [*Effect of various salt solutions on ultraviolet B-induced erythema and pigmentation*]. Hautarzt, 1998. **49**(6): p. 482-6.
28. Hodak, E., et al., *Climatotherapy at the Dead Sea is a remittive therapy for psoriasis: combined effects on epidermal and immunologic activation*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(3): p. 451-7.
29. Soyland, E., et al., *Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis*. Br J Dermatol, 2011. **164**(2): p. 344-55.
30. Frenzt, G., J.H. Olsen, and W.W. Avrach, *Malignant tumours and psoriasis: climatotherapy at the Dead Sea*. Br J Dermatol, 1999. **141**(6): p. 1088-91.
31. Shani, J., et al., *Indications, contraindications and possible side-effects of climatotherapy at the Dead-Sea*. Int J Dermatol, 1997. **36**(7): p. 481-92.
32. Paltiel, O., et al., *Are patients with psoriasis susceptible to the classic risk factors for actinic keratoses?* Arch Dermatol, 2004. **140**(7): p. 805-10.
33. Storm, A., et al., *A prospective study of patient adherence to topical treatments: 95% of patients underdose*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(6): p. 975-80.
34. Storm, A., et al., *One in 3 prescriptions are never redeemed: primary nonadherence in an outpatient clinic*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(1): p. 27-33.
35. Felholt, L., *Placeboens dilemmaer: Skal vi genindføre lægens røde pille?* Ugeskriftet for læger, 2019. Blad nummer 8/2019 p. 181:740-745.
36. Organization, W.H., *Global Report on Psoriasis ISBN 978 92 4 1565189*. Buch | Softcover, 2016.
37. Augustin, M., et al., *Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany*. Dermatology, 2008. **216**(4): p. 366-372.
38. Lebwohl, M.G., et al., *Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(5): p. 871-81.e1-30.



39. Sundhedsstyrelsen, *National klinisk retningslinje for psoriasis*. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~media/8A7C8C59AD5249C2B433530466C1EDB6.ashx>, 2016.
40. Ulf, E., M. Maroti, and J. Serup, *Fluorescent cream used as an educational intervention to improve the effectiveness of self-application by patients with atopic dermatitis*. *J Dermatolog Treat*, 2013. **24**(4): p. 268-71.
41. Ulf, E., et al., *Single application of a fluorescent test cream by healthy volunteers: assessment of treated and neglected body sites*. *Br J Dermatol*, 2007. **156**(5): p. 974-8.
42. Amatore, F., et al., *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. **33**(3): p. 464-483.
43. Maibach, I.H., et al. , *Secondary publications: Systematic Review Articles, Clinical Practice Guidelines, and Economic Analyses (ISBN: 1-55009-172-7)*. *Evidence-based Dermatology*, 2002: p. 57-86.

## APENDIX 1. Vejledende kriterier for udvælgelse af dermatologiske patienter til klimaterapi i Israel m.v.

Udarbejdet af Klimaudvalget under Dansk Dermatologisk Selskab, godkendt ved selskabets medlemsmøde i 2011.

### Positive kriterier:

Hovedkriterier:

- moderat til svær psoriasis med betydelig udbredelse i huden eller af særlig skæmmende karakter
- mangelfuld virkning af velafprøvet systemisk behandling, bivirkning heraf eller kontraindikation herimod.

Bikriterier:

- socialt belastet situation, herunder familiært eller jobmæssigt, med væsentlig påvirket livskvalitet eller særlig risiko for forringede forhold begrundet i svær psoriasis
- tidligere god effekt af klimaterapi med mindst 3 mdr. frihed for recidiv
- virkning af lysbehandling givet af dermatolog

### Negative kriterier:

- mangelfuld effekt af tidligere klimaterapiophold eller særlig hurtigt recidiv
- resistent for regelret TL-01 lysbehandling givet af dermatolog
- særlig disponeret for non-melanom hudcancer eller tidligere opereret for mal. melanom
- lysoverfølsomhed med risiko for forbrænding
- langvarig behandling med potent lokalsteroid med risiko for rebound fænomen
- ikke kooperativ til gængs dermatologisk behandling
- alkoholmisbrug, narkomani eller medicinmisbrug, som ikke kan kontrolleres
- psykisk lidelse, der ikke kan kontrolleres og evt. kræver specialistbehandling
- adfærdsproblem, tidligere hjemsendelse fra klimaterapi før tid begrundet i adfærd
- patienter med andet højt prioriteret behandlingsbehov som eksempelvis hæmodialyse eller onkologisk behandling
- tidligere tildeling af et større antal klimabehandlinger, hvor muligheden for mere effektiv langtidskontrol ikke er tilstrækkeligt eksploreret eller efterprøvet, under respekt for patientens individuelle præference vedr. behandlingsmetode

### Vægtning:

Vurderingen er individuel og balanceret. Normalt kræves som et minimum et hovedkriterium eller to bikriterier opfyldt. PASI måling kan vejlede og tjene til graduering af sværhedsgrad af psoriasis før og efter klimabehandling, men et PASI tal kan ikke stå alene og anvendes som et strikt udvælgelseskriterium. Opfyldt negativt kriterium, et eller flere, kan være prohibitivt for klimarejse, dersom det vurderes at have en så afgørende betydning, at det retfærdiggør, at evt. opfyldte positive

kriterier overrules. I den samlede vurdering indgår også et hensyn til medpatienter på behandlingsstedet.

## APPENDIX 2. PASI scoring af psoriasis.



### PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI) WORKSHEET

HOSPITAL NO.: .....

PATIENT NAME: .....

DATE OF VISIT: .....

The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is a quantitative rating score for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance.

| Plaque characteristic   | Lesion score               | Head | Upper Limbs | Trunk | Lower Limbs |
|---|----------------------------|------|-------------|-------|-------------|
| Erythema  | 0 = None<br>1 = Slight     |      |             |       |             |
| Induration/Thickness  | 2 = Moderate<br>3 = Severe |      |             |       |             |
| Scaling   | 4 = Very severe            |      |             |       |             |
| Add together each of the 3 scores for each body region to give 4 separate sums (A). |                            |      |             |       |             |
| <b>Lesion Score Sum (A)</b>   |                            |      |             |       |             |

| Percentage area affected   | Area score  | Head         | Upper Limbs  | Trunk        | Lower Limbs  |
|--|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Area Score (B)</b><br><i>Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region with score between 0-6)</i>                                       | 0 = 0%<br>1 = 1% - 9%<br>2 = 10% - 29%<br>3 = 30% - 49%<br>4 = 50% - 69%<br>5 = 70% - 89%<br>6 = 90% - 100% |              |              |              |              |
| Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B), for each body region, to give 4 individual subtotals (C).   |   |              |              |              |              |
| <b>Subtotals (C)</b>   |   |              |              |              |              |
| Multiply each of the Subtotals (C) by amount of body surface area represented by that region, i.e. x 0.1 for head, x 0.2 for upper body, x 0.3 for trunk, and x 0.4 for lower limbs. |   |              |              |              |              |
| <b>Body Surface Area</b>   |   | <b>x 0.1</b> | <b>x 0.2</b> | <b>x 0.3</b> | <b>x 0.4</b> |
| <b>Totals (D)</b>  |   |              |              |              |              |
| Add together each of the scores for each body region to give the final PASI Score.   |   |              |              |              |              |

PASI Score =

## APPENDIX 3. Scoring af livskvalitet ved dermatologisk sygdom med DLQI

### DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)

**Hospital No:** .....

**Date:** .....

**Name:** .....

**Score:** .....

**Address:** .....

**Diagnosis:** .....

.....

**The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick (✓) one box for each question.**

- |   |                                     |                                       |  |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| 1. Over the last week, how <b>itchy, sore, painful</b> or <b>stinging</b> has your skin been?   | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> |                                       |  |
| 2. Over the last week, how <b>embarrassed</b> or <b>self conscious</b> have you been because of your skin?  | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> |                                       |  |
| 3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going <b>shopping</b> or looking after your <b>home</b> or <b>garden</b> ?            | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| 4. Over the last week, how much has your skin influenced the <b>clothes</b> you wear?   | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| 5. Over the last week, how much has your skin affected any <b>social</b> or <b>leisure</b> activities?  | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| 6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any <b>sport</b> ?  | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| 7. Over the last week, has your skin prevented you from <b>working</b> or <b>studying</b> ?   | Yes <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|   | No <input type="checkbox"/>         | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| If "No", over the last week how much has your skin been a problem at <b>work</b> or <b>studying</b> ?   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> |                                       |  |
| 8. Over the last week, how much has your skin created problems with your <b>partner</b> or any of your <b>close friends</b> or <b>relatives</b> ?       | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| 9. Over the last week, how much has your skin caused any <b>sexual difficulties</b> ?   | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |
| 10. Over the last week, how much of a problem has the <b>treatment</b> for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time? | Very much <input type="checkbox"/>  |                                       |  |
|   | A lot <input type="checkbox"/>      |                                       |  |
|   | A little <input type="checkbox"/>   |                                       |  |
|   | Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |  |

**Please check you have answered EVERY question. Thank you.**

## DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI) - INSTRUCTIONS FOR USE

The Dermatology Life Quality Index questionnaire is designed for use in adults, i.e. patients over the age of 16. It is self explanatory and can be simply handed to the patient who is asked to fill it in without the need for detailed explanation. It is usually completed in one or two minutes.

### SCORING

The scoring of each question is as follows:

|  |          |
|--|----------|
| Very much                                | scored 3 |
| A lot                                    | scored 2 |
| A little                                 | scored 1 |
| Not at all                               | scored 0 |
| Not relevant                             | scored 0 |
| Question 7, 'prevented work or studying' | scored 3 |

The DLQI is calculated by summing the score of each question resulting in a maximum of 30 and a minimum of 0. The higher the score, the more quality of life is impaired.

### HOW TO INTERPRET MEANING OF DLQI SCORES

|         |  |
|---------|--|
| 0 – 1   | no effect at all on patient's life       |
| 2 – 5   | small effect on patient's life           |
| 6 – 10  | moderate effect on patient's life        |
| 11 – 20 | very large effect on patient's life      |
| 21 – 30 | extremely large effect on patient's life |

### REFERENCES

Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**:210-216.

Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS and Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; **159**:997-1035.

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS and Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; **125**:659-64.

*There is more information about the DLQI, including over 85 translations, at [www.dermatology.org.uk](http://www.dermatology.org.uk). The DLQI is copyright but may be used without seeking permission by clinicians for routine clinical purposes. For other purposes, please contact the copyright owners.*

## APPENDIX 4. Rangstilling af dermatologiske effektstudier efter deres medicinske evidens [43]

### Levels of evidence.

#### Rating studies of therapy, prevention, and quality improvement

I.

A randomized, controlled trial (RCT) that demonstrates a statistically significant difference in at least one important outcome – e.g., survival or major illness, or, if the difference is not statistically significant, a RCT of adequate sample size to exclude a 25% difference in relative with 80% power, given the observed results.

II.

An RCT that does not meet level I criteria.

III.

A nonrandomized trial with contemporaneous controls selected by some systematic method (i.e. not selected by perceived suitability for one of the treatment options for individual patients) or subgroup analysis of an RCT.

IV.

A before-and-after study or case series (of at least 10 patients) with historical controls or controls drawn from other studies.

V.

Case series (at least 10 patients) without controls.

VI.

Case reports (fewer than 10 patients).

VII.

Expert opinions.