

Bedingungen (Trennsäule, Zusammensetzung und Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase, Probengröße, Temperatur) gleich groß. Zur qualitativen Identifizierung eines Peaks wurden die Reinsubstanzen injiziert und die Retentionszeiten verglichen. Die quantitative Bestimmung erfolgte nach der Anfertigung von Eichkurven von verschiedenen TMP- und 8-MOP-Lösungen mit bekannter Konzentration über die Messung der Peakfläche, welche proportional zur injizierten Substanzmenge war.

3. ERGEBNISSE

3.1. Dusch-PUVA vs. Berliner Schema

3.1.1. Patientenkollektive

Patienten. 50 Patienten mit Psoriasis vulgaris wurden in die Studie aufgenommen (39 Männer, 11 Frauen). Das Hauptmanifestationsalter lag zwischen 40 und 49 Jahren (Median 47,5 J.). Die durchschnittliche Bestandsdauer der Psoriasis lag bei 15 Jahren (½ J.-50 J.). Durch Randomisierung wurden die Patienten entweder der Dusch-PUVA-(DP)-Gruppe oder der Berliner-Schema-(BS)-Gruppe zugeordnet.

Die gleichmäßige Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen wurde statistisch überprüft (Altersverteilung: two-tailed unpaired t-Test, $p=0,112$; Geschlechtsverteilung: two-tailed unpaired t-Test, $p=0,191$) (siehe Abb.4 und 5).

Das Patientenprofil betreffend Alter, Geschlecht, Psoriasisstyp und Nebenerkrankungen ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Die meisten Patienten hatten in der Vergangenheit lokale und /oder systemische antipsoriatische Behandlungen erfahren: mit Steroiden (21 Patienten), Teer (11 Patienten), Dithranol (14 Patienten), Calcipotriol (9 Patienten), UVB (28 Patienten), Bade-PUVA (2 Patienten), systemischer PUVA (2 Patienten), oralen Retinoiden (5 Patienten), Methotrexat (2 Patienten), Fumarsäure (1 Patient), Mycophenolatmofetil (1 Patient) und Ciclosporin A (1 Patient).

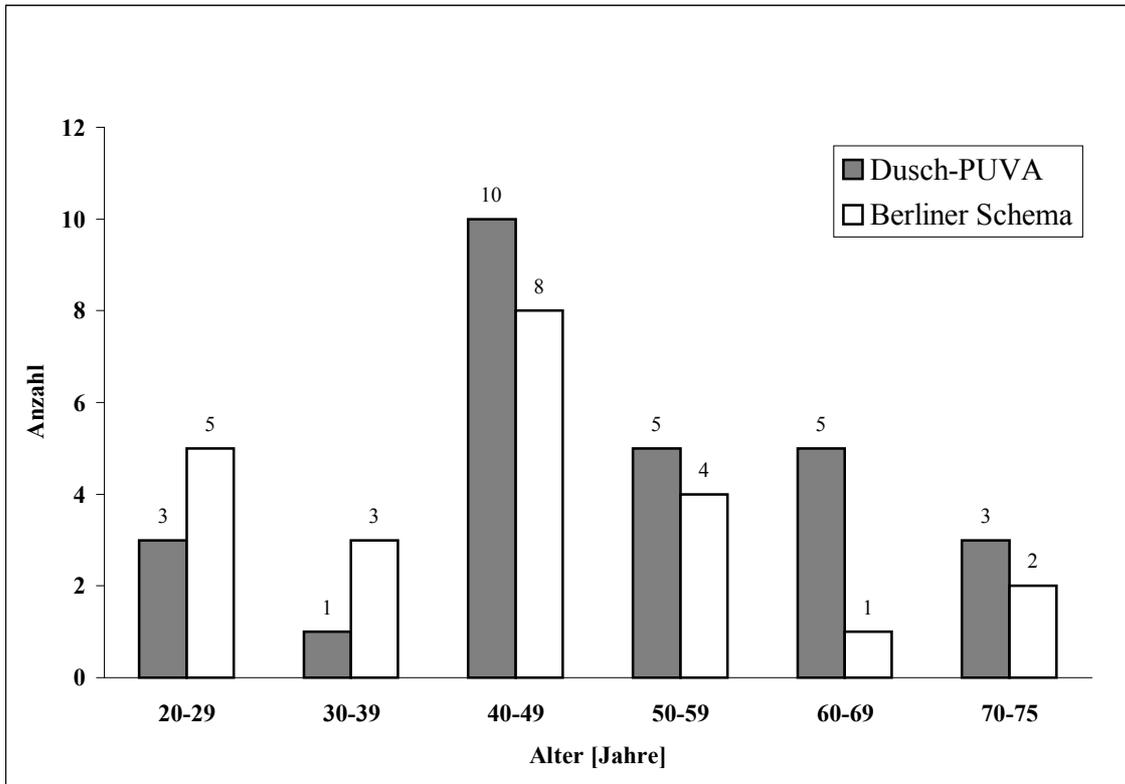


Abb.4: Altersverteilung (gesamtes Patientenkollektiv)

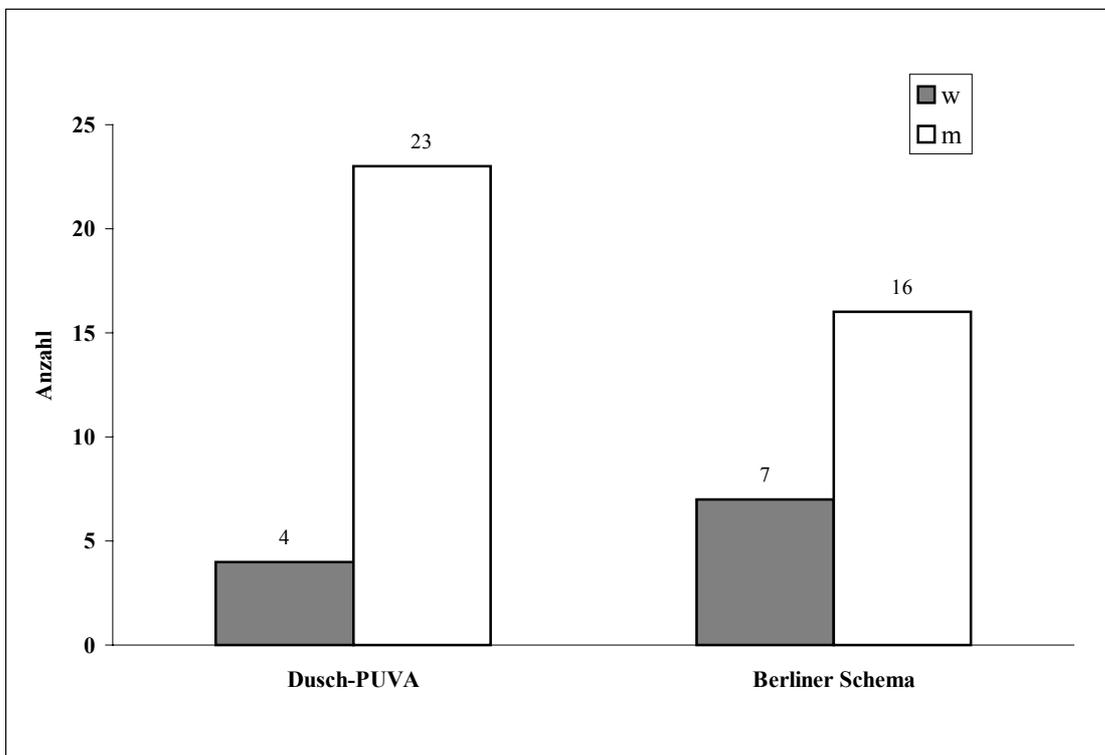


Abb. 5: Geschlechtsverteilung (gesamtes Patientenkollektiv)

	Dusch-PUVA	Berliner Schema
Anzahl	n=27	n=23
Alter (median)	52 J. (25-75 J.)	45 J. (24-74 J.)
Frauen : Männer	4 : 23	7 : 16
Guttata-Typ	n=9	n=7
Plaque-Typ	n=18	n=16
Nagelbeteiligung	n=17	n=9
Gelenkbeschwerden	n=5	n=7
Infektionen	n=4*	n=4*
Pruritus	n=11	n=15
Alkoholabusus	n=5	n=4

Tab. 4: Patientenprofil

*An Infektionen bestanden: Candidose, oral oder intertriginös (n=6), Streptokokkeninfektionen des oberen Respirationstraktes (n=2), Hepatitis C-Infektion (n=2), Diarrhöen (n=2), Harnwegsinfekte (n=2), HIV-Infektion (n=1).

PASI vor Therapie. Die Schwere der Psoriasis und der Erfolg der Psoriasistherapie wurden durch den PASI und dessen Abnahme jeweils vor sowie nach 3 Wochen maximal 6 Wochen nach Therapiebeginn, ermittelt. Der PASI wurde bei allen Patienten durch denselben Arzt erhoben.

Vor Beginn der Therapie unterschied sich der initiale PASI (Abb. 6) zwischen der DP-Gruppe [initialer PASI Median 17,0 (3,10-33,10)] und der BS-Gruppe [initialer PASI Median 13,2 (6,8-30,10)] nicht signifikant voneinander (two-tailed unpaired t-Test $p=0,453$). Die Patienten waren entweder an einer Psoriasis vom Guttata-Typ oder an einer Psoriasis vom Plaque-Typ erkrankt (Abb.7). Die gleichmäßige Verteilung des Psoriasisstyps in den beiden Behandlungsgruppen wurde ebenfalls statistisch überprüft (two-tailed unpaired t-Test, $p=0,586$).

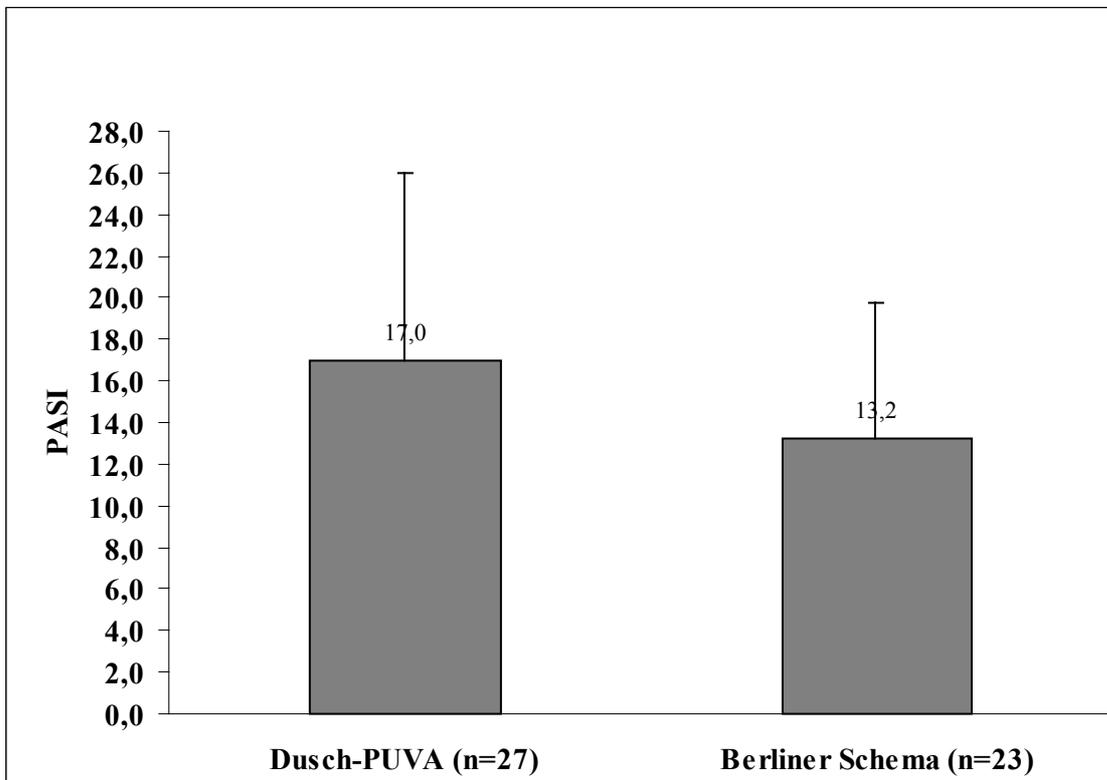


Abb. 6: Ausgangsbefund (initialer PASI, Patientenkollektiv ohne Studienabbrüche)

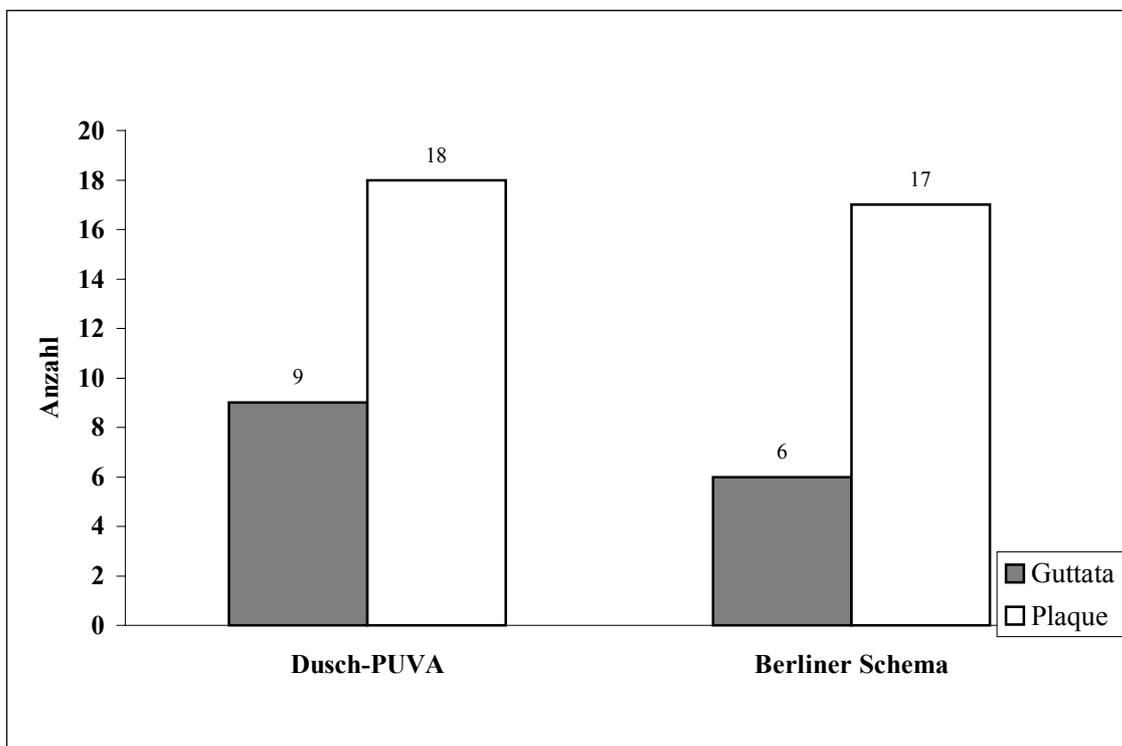


Abb. 7: Psoriasis Typ

Studienabbrüche und Therapieversager. Während des Behandlungszeitraums kam es in beiden Gruppen aus verschiedenen Gründen zu *Studienabbrüchen* (Tabelle 5). Als Studienabbrüche galten Patienten, bei denen vor der 15. Behandlung des jeweiligen Schemas das Schema durch Kombinationstherapien intensiviert oder komplett umgestellt wurde. Ein DP-Patient musste aufgrund von Schwindel in der UVA-Kabine die Behandlung abbrechen, ein weiterer aufgrund eines persistierenden Erythems nach 8 Behandlungen. Ein ambulant behandelter DP-Patient kam aufgrund privater Umstände so unregelmäßig, dass eine adäquate Auswertung nicht möglich war. Von den 50 randomisierten Patienten konnten 22 DP-Patienten und 17 BS-Patienten nach Ausschluss der insgesamt 11 Studienabbrüche die Studie beenden.

Als *Therapieversager* galten Patienten, bei denen nach mindestens 15 Behandlungen das Therapieschema aufgrund zögerlichen bzw. mangelnden Ansprechens oder Exazerbation der Erkrankung zugunsten einer systemischen Psoriasisstherapie verlassen wurde. Insgesamt gab es 5 Therapieversager, wobei 4 an der Psoriasis vom chronisch-stationären Typ erkrankt waren. Die DP-Gruppe enthielt einen Therapieversager, welcher einer systemischen Behandlung zugeführt werden musste. Sein PASI sank von 32,8 auf lediglich 19,9 innerhalb von 15 Behandlungen. Die BS-Gruppe enthielt 4 Versager, die nur zögerlich ansprachen, wobei bei zwei von diesen ein möglicher Zusammenhang mit Alkoholabusus bestand. Bei einem der beiden kam es zum Anstieg des PASI von 11,5 auf 13,6, bei dem anderen zu einer zögerlichen PASI-Abnahme von 30,1 auf 25,8 innerhalb von 3 Wochen. Ein weiterer Patient der 4 BS-Versager hatte eine PASI-Abnahme von 23,1 auf 19,9 und erhielt daraufhin orale Retinoide.

	Dusch-PUVA	Berliner Schema
Anzahl	n=5	n=6
mangelnde Compliance	n=1	n=2
zögerliches Therapieansprechen / Morbostase	n=1	n=4
Therapie-Unverträglichkeit	n=3	n=0

Tab. 5: Studienabbrüche (n =11): Ausschluss vor der 15. Behandlung

3.1.2. Therapieergebnisse

MPD und UVA-Dosis in der DP-Gruppe. Bei der Dusch-PUVA lag die durchschnittliche MPD bei $0,5 \text{ J/cm}^2$ ($0,25 \rightarrow 0,75 \text{ J/cm}^2$). Die Anfangsdosis der UVA-Bestrahlung betrug durchschnittlich $0,125 \text{ J/cm}^2$ ($0,06 \text{--} 0,375 \text{ J/cm}^2$). Die Enddosis der UVA-Bestrahlung war durchschnittlich $1,125 \text{ J/cm}^2$ ($0,375 \text{--} 3,375 \text{ J/cm}^2$). Die kumulative UVA-Dosis betrug durchschnittlich $11,188 \text{ J/cm}^2$ ($1,74 \text{--} 45,625 \text{ J/cm}^2$).

Vergleich beider Therapieschemata. Der PASI nach 3 Wochen (P_3) bzw. nach Abschluss der Therapie (P_E) zeigte eine signifikante Verbesserung für beide Therapieschemata:

Dusch-PUVA $P_0\text{-}P_{3/E}$ $p < 0,0001$

Berliner Schema $P_0\text{-}P_{3/E}$ $p < 0,0001$ (two-tailed paired t-Test)

In der DP-Gruppe heilten 10/22 Patienten (45%) nach 3 Wochen ab und 11/22 (50%) nach weiteren 6 bis 15 Behandlungen, was einer gesamten Clearance von 95% entspricht. In der BS-Gruppe heilten 9/17 Patienten (52%) nach 3 Wochen ab und 4/17 (23%) nach weiteren 5 bis 12 Behandlungen (Gesamtclearance von 75%).

In der DP-Gruppe kam es zu einer Abnahme des medianen PASI um 14,7 (von 17,0 auf 2,3) (Abb.8). Entsprechend sank der PASI in der BS-Gruppe um 10,4 (von 13,2 auf 2,8) (Abb.9).

Bei Betrachtung beider Therapieschemata ist die erhöhte PASI-Abnahme bei der Dusch-PUVA im Vergleich tendenziell dem Berliner Schema ($p=0,088$) überlegen. In der DP-Gruppe sank der mediane PASI um 86,5% im Vergleich zu 78,8% in der BS-Gruppe. Bei der Differenzierung der Patienten bezüglich beider untersuchter Psoriasisstypen, schnitt die DP-Gruppe für den Guttata-Typ besser ab mit 100% Abheilung (PASI 8,8 auf 0,0) im Vergleich zu 60% in der BS-Gruppe (PASI 10,5 auf 4,2) und die BS-Gruppe erzielte bessere Resultate für den Plaque-Typ mit 88,6% (PASI 14,0 auf 1,6) im Vergleich zu 71,5% (PASI 20,7 auf 5,9) in der DP-Gruppe (Abb. 10-11).

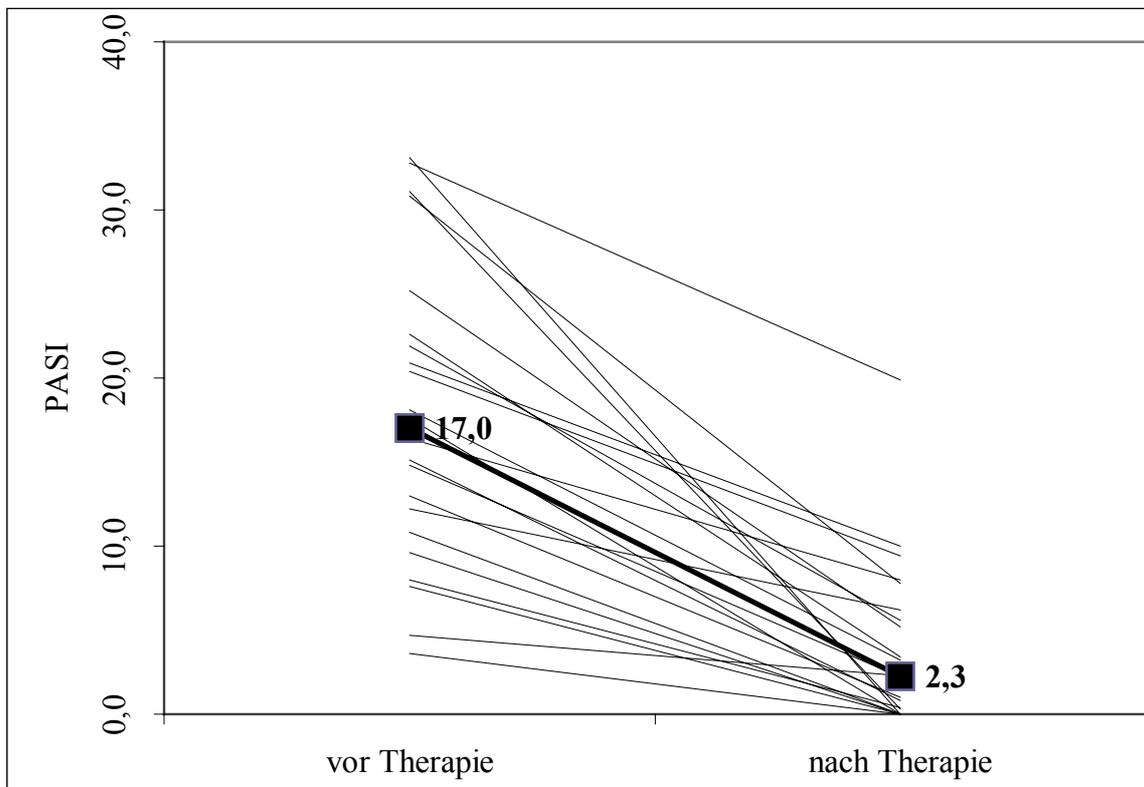


Abb. 8: PASI-Abnahme bei der Dusch-PUVA (Mediane fett markiert) um 14,7

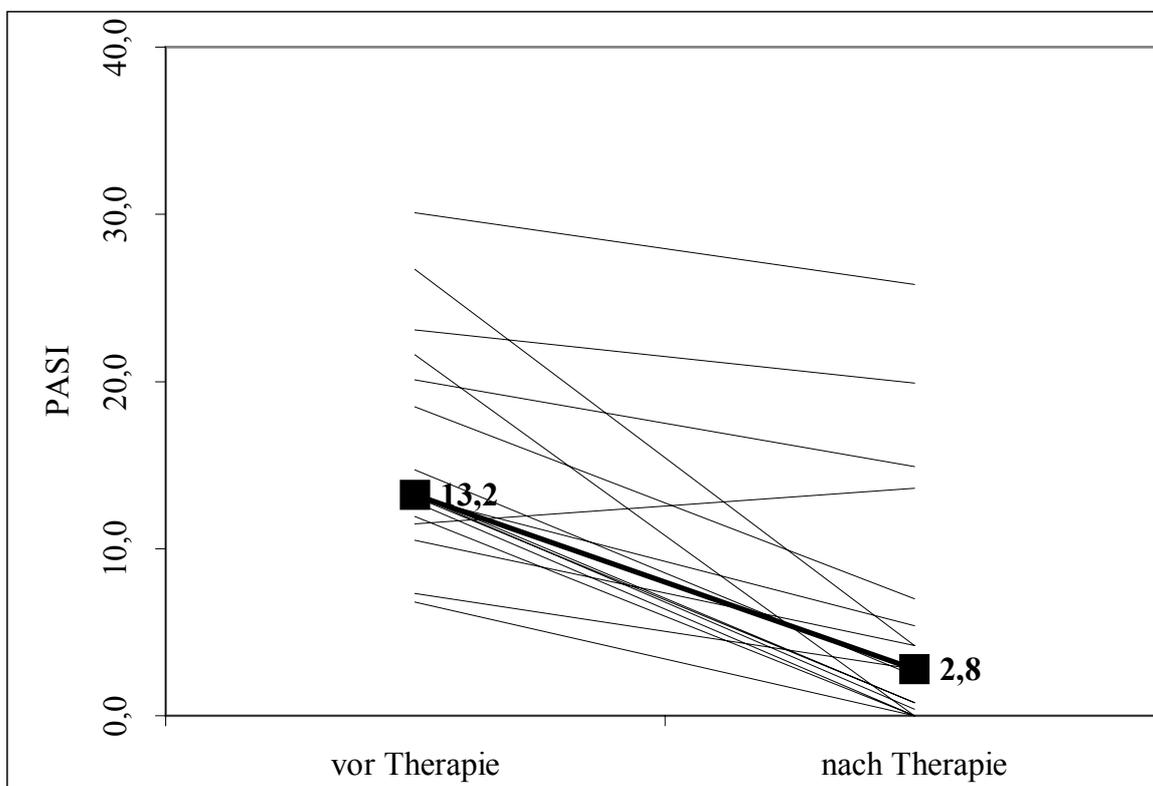


Abb. 9: PASI-Abnahme beim Berliner Schema (Mediane fett markiert) um 10,4

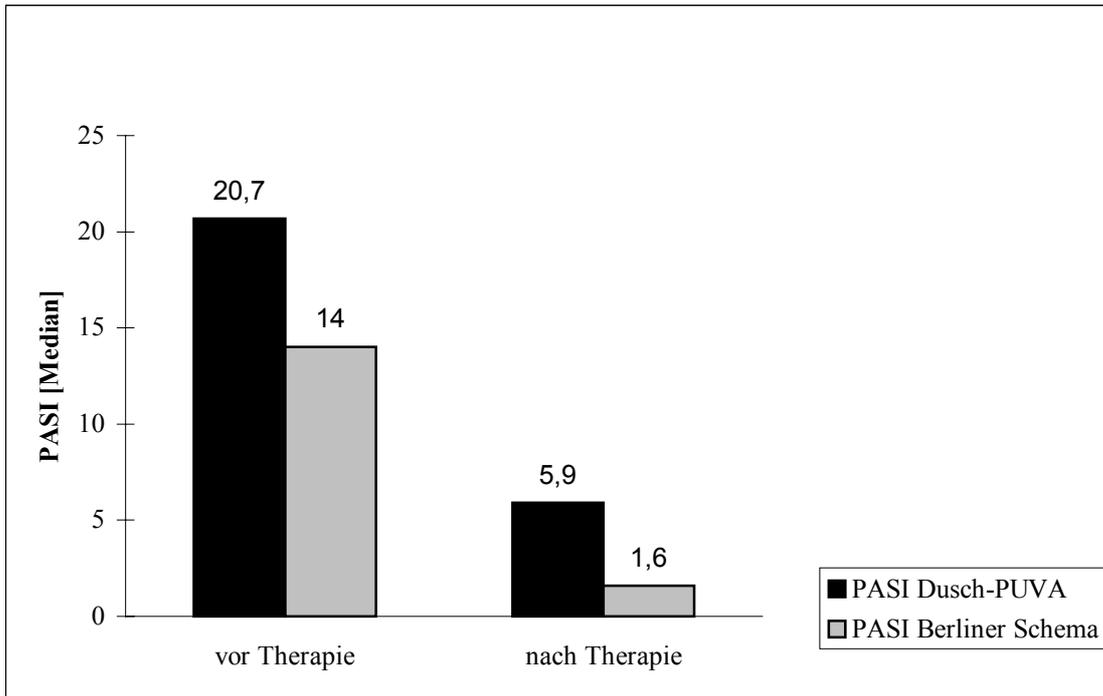


Abb. 10: Abheilung der Psoriasis vom Plaque-Typ

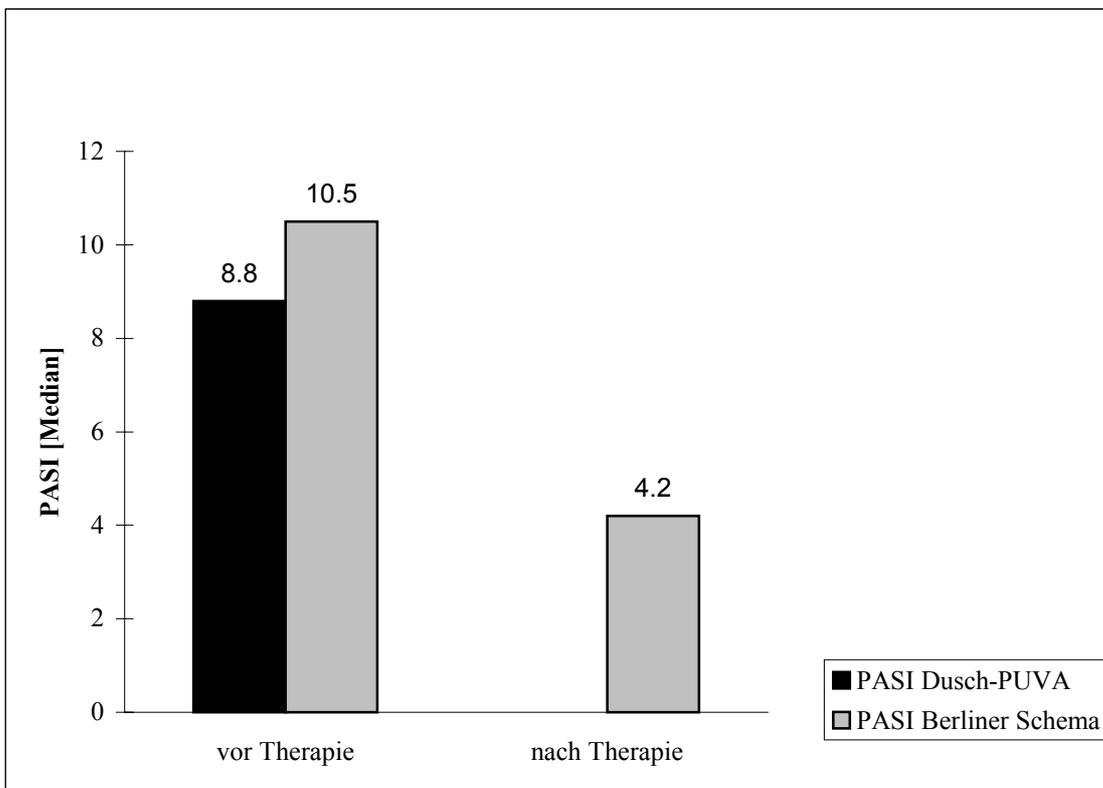


Abb. 11: Abheilung der Psoriasis vom Guttata-Typ

3.2. TMP-Nachweis in psoriatischen Hautschuppen

Die geeignete mobile Phasenzusammensetzung wurde bestimmt bei einem Methanol-Gradienten von 52-100% und Standard-Lösungen von 10 µg/ml 8-MOP und 2,5 µg/ml TMP. 64,96% Methanol wurde als geeignetes Mischverhältnis ermittelt, um 8-MOP und TMP gleichzeitig so trennen zu können, so dass deutlich voneinander differenzierbare Peaks sichtbar wurden. Die Retentionszeit von TMP in unserer analytischen Methode lag zwischen 11,5 und 13,5 min. 8-MOP wurde zwischen 3 und 4,5 min eluiert.

Die gewonnene Menge Schuppen pro Patient betrug zwischen 6,1 und 163,4 mg (Median 39,5 mg). TMP lies sich nachweisen in einer Konzentration von minimal 0,38 ng/mg Schuppe bis maximal 7,2 ng/mg (Median 2,03 ng/mg).

Es konnte keine Korrelation zwischen Menge der Schuppen und TMP-Quantität festgestellt werden (Tab.6).

Bei der Hälfte der Patienten, bei welchen die TMP-Konzentration bestimmt wurde, konnte eine Photosensitivitätstestung durchgeführt werden. Die ermittelte MPD lag zwischen 0,125 J/cm² und > 0,75 J/cm². Eine Korrelation zwischen individueller MPD und nachgewiesener TMP-Konzentration in den Hautschuppen (Abb.12) konnte nicht gesehen werden.

Patient	Schuppenmenge [mg]	TMP Gesamtmenge [ng]
1	6,1	20,0
2	19,9	68,0
3	48,9	70,4
4	23,6	46,4
5	89,9	111,6
6	56,8	115,2
7	69,9	26,8
8	41,7	39,6
9	163,4	192,0
10	19,1	76,0
11	8,2	33,0
12	52,3	93,0
13	26,7	18,0
14	39,5	133,0
15	69,5	139,0
16	101,4	198,0
17	13,1	28,0
18	57,5	151,2
19	17,1	122,4
20	26,9	69,0
21	22,6	122,0

Tab. 6: Schuppenmenge und TMP-Gesamtmenge

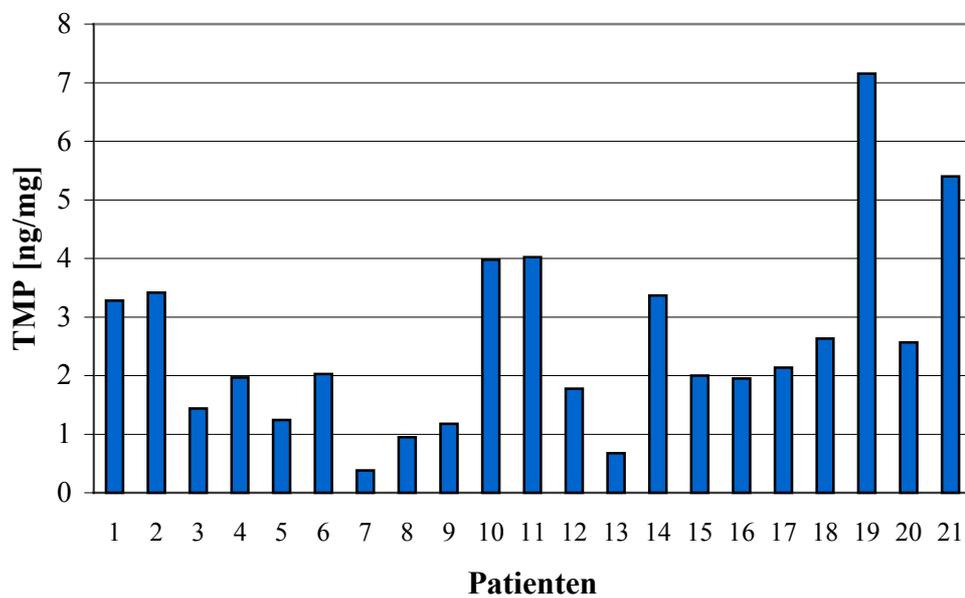


Abb. 12: TMP Konzentration in den Hautschuppen (ng/mg Hautschuppe)