

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Phototherapie bei Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronische, nicht-heilbare Erkrankung, aufgrund derer sich die betroffenen Patienten oftmals über viele Jahre in ärztliche Behandlung begeben müssen. Lokale Therapieverfahren, Phototherapie und systemische Therapieverfahren stehen zur Verfügung. Die lokalen Therapieformen finden als Monotherapie bei der Psoriasis milder Ausprägung Anwendung. Die systemische Psoriasisstherapie kommt bei Versagen lokaler Therapien und Phototherapien zum Einsatz und ist somit den schweren Krankheitsverläufen vorbehalten. Die Phototherapie kann als Intermediäroption gesehen werden, wenn die lokale Therapie versagt hat und noch keine Indikation für die mit unter Umständen durch beträchtliche Nebenwirkungen belastete systemische Psoriasis-Therapie besteht. Die Phototherapie nutzt verschiedene Wirkungen des UV-Lichtes auf die menschliche Haut aus (antiinflammatorische Wirkungen, Steigerung der Barrierefunktion der Hornschicht, Verminderung der Kontaktsensibilisierung, Beschleunigung der Zelldifferenzierung und Pigmentinduktion). Sie kommt als Monotherapie oder in Kombination mit lokalen Antipsoriatika, systemischen Retinoiden oder Photosensibilisatoren zum Einsatz.

Die *UVB-Monotherapie* ist die am häufigsten angewandte Phototherapie in der Psoriasisbehandlung. Sie wird bei mittlerer bis schwerer Psoriasis vom Guttata-Typ und vom chronisch-stationären Typ angewandt. Das *Goeckerman-Regime* und das *Ingram-Regime* sowie das in unserer Klinik angewandte *Berliner Schema* sind geeignete Kombinationstherapien, welche die Wirksamkeit der UVB-Bestrahlung optimieren können.

Seit den frühen 70er Jahren hat sich die *systemische Photochemotherapie* (Psoralene plus UVA) in der Behandlung der Psoriasis vulgaris vom Guttata-Typ, vom chronisch-stationären Typ sowie der pustulösen Psoriasisformen als äußerst effektives Behandlungskonzept erwiesen, was durch mehrere Studien weltweit demonstriert werden

konnte. Die Entwicklung der *Bade-PUVA-Therapie* stellt eine gute Alternative zur systemischen PUVA dar mit den Vorteilen einer wesentlich geringeren UVA-Belastung bei nebenwirkungsarmer Anwendbarkeit und vergleichbarer therapeutischer Wirksamkeit.

In der Klinik und Poliklinik für Dermatologie im Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin wurde die Dusch-PUVA-Therapie, eine innovative Art der lokalen PUVA-Therapie, klinisch erprobt.

#### **4.2. Dusch-PUVA bei Psoriasis vulgaris**

Bei der Dusch-PUVA-Therapie duschen Patienten in einem geschlossenen, rezirkulierenden Balneoplus<sup>®</sup>-Dusch-System mit 4,5',8-TMP-haltigem Wasser und erhalten anschliessend eine UVA-Ganzkörperbestrahlung. Vorteile dieser Hydrophototherapie im Vergleich zur Bade-PUVA sind Ersparnis von Raum, Zeit (5 min Duschen vs. 15 min Baden) und Kosten (4 l Wasser pro Duschgang vs. 150-180 l Wasser pro Ganzkörperbad; 100 ml Tripsor<sup>®</sup> für ca. 48 Dusch-Behandlungen vs. 100 ml Tripsor<sup>®</sup> bzw. 25-100 ml Meladinine pro Ganzkörperbad), geringe körperliche Belastung für die Patienten in der Dusch-Kabine, gleichmäßige Verteilung des psoralenhaltigen Wassers ohne Auflageflächen, eine konstante Wassertemperatur, verbesserte Compliance der Patienten und nicht zuletzt auch die einfachere Handhabung für das bedienende Personal. Eine der Fragen, die durch diese Arbeit beantwortet werden sollte war, ob die Dusch-PUVA auch in der therapeutischen Effektivität die Ergebnisse bei konventionellen erprobten Therapieschemata in der Behandlung der Psoriasis vulgaris erreicht.

Um diese Frage zu beantworten führten wir eine prospektive, randomisierte Studie durch und verglichen die Dusch-PUVA-Therapie mit einer gut bewährten Psoriasisstherapie, einer Kombinationstherapie bestehend aus Liquor carbonis detergens, selektiver UVB-Phototherapie und Dithranol, dem sogenannten Berliner Schema. 50 Patienten wurden randomisiert und dem jeweiligen Therapieschema zugeordnet. Beide Gruppen waren gut vergleichbar hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung, Nebenbefunden (Arthropathie, Nagelbeteiligung, Begleitinfektionen, Alkoholabusus) sowie Verteilung des Psoriasisstyps (Plaque-Typ und Guttata-Typ). Ausgangsbefund sowie Behandlungserfolg

wurden anhand des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) jeweils vor Therapieeinleitung sowie nach 3 und 6 Wochen erhoben. Die Schwere des Ausgangsbefundes, ermittelt anhand des PASI vor Therapiebeginn, unterschied sich nicht signifikant in beiden Patientenkollektiven. Von den 50 randomisierten Patienten mussten 11 als Studienabbrüche vorzeitig die Studie beenden. Dies war der Fall, wenn aufgrund von Begleitumständen (gleichzeitig zu behandelnde Arthropathie oder Nagelpsoriasis, Häufige Rezidive in der Anamnese, mangelnde Patientencompliance) eine Intensivierung des Therapieschemas (z. B. Kombination mit oralen Retinoiden) oder eine komplette Umstellung auf ein anderes Therapieschema erforderlich waren. Außer vom Patienten angegebener Therapie-Unverträglichkeit bei 3 Patienten des Dusch-PUVA-Kollektivs (Schwindel, persistierendes Erythem, Unwohlsein) zeichnete sich die Dusch-PUVA-Therapie insgesamt als besser tolerabel aus und wies aufgrund höherer Compliance und subjektiv empfundener Effektivität weniger Therapieabbrüche auf. Zu Therapieabbrüchen aufgrund fehlenden objektiven Ansprechens kam es in einem Fall in der Dusch-PUVA-Gruppe, während das Berliner Schema bei 4 Patienten verlassen werden musste. Insgesamt beendeten 22 Dusch-PUVA-Patienten und 17 Berliner Schema-Patienten die vorliegende Studie, an welchen die Effektivität beider Therapieverfahren anhand der PASI-Ermittlung 3 und 6 Wochen nach Therapiebeginn beurteilt werden konnte.

Ein Ansprechen der psoriatischen Hautveränderungen konnte in beiden Kollektiven deutlich gesehen werden. Der mediane PASI in der Dusch-PUVA-Gruppe zeigte eine Abnahme vom medianen Ausgangswert von 17,0 auf 2,3, was einer Abheilung um 86,5% entspricht. Entsprechend zeigte das Berliner Schema eine PASI-Abnahme von 13,2 auf 2,8 und somit eine 78,8%ige Abheilung. Diese bessere Effektivität der Dusch-PUVA bezieht sich auf das gesamte Patientenkollektiv. Bei Differenzierung der Resultate in Anbetracht des Psoriasisstyps erwies sich beim Plaque-Typ das Berliner Schema mit einer 88,6%igen Abnahme des medianen PASI von 14,0 auf 1,6 überlegen gegenüber der Dusch-PUVA, welche eine 71,5%ige Abnahme von 20,7 auf 5,9 zeigte. Diese geringere Effektivität der Dusch-PUVA bei den psoriatischen Plaques könnte in einer relativ kurzen Einwirkzeit des TMP während der Duschphase begründet sein. Eine Möglichkeit, diesen Wirkungseinbußen entgegenzuwirken, wäre eine Verlängerung der Duschzeit für dieses Patientenkollektiv mit Psoriasis vom Plaque-Typ. Die Vergleichsgruppe des Berliner

Schemas erhielt 2mal täglich cremehaltige Lokalthérapien, welche durch Hydratation und Abschuppung der Epidermis die nachfolgende SUP-Bestrahlung mit üblicherweise geringerer Eindringtiefe als UVA-Licht begünstigt, d. h. dass die durch die psoriatische Plaque produzierte künstliche Lichtschwiele durch die intensive Lokalthérapie reduziert wird. Bei der Behandlung der Psoriasis vom Guttata-Typ scheint die Dusch-PUVA eindeutig effektiver zu sein mit einer 100%igen Abheilung (PASI-Abnahme von 8,8 auf 0) im Vergleich zu 60% (von 10,5 auf 4,2) beim Berliner Schema. Eine Erklärung dafür könnte die gute gleichmäßige Verteilung des TMP-haltigen Duschwassers sein gegenüber der eher aufwendigen Auftragung von LCD und Dithranol auf die einzelnen Guttata-Läsionen. Das TMP-haltige Duschwasser kann ohne sehr lange Einwirkzeiten gut in die flacheren Guttata-Läsionen eindringen und so seine photosensibilisierende Wirkung entfalten.

Beim Berliner Schema erfolgte die gesamte Behandlung stationär, während ein Vorteil der Dusch-PUVA darin liegt, dass die Behandlung stationär eingeleitet und dann ambulant weitergeführt werden kann. Dieser Vorteil ist aus sozio-ökonomischer Sicht von nicht geringer Bedeutung, da der Psoriasis-Patient durch die Chronizität seiner Erkrankung bei ausschliesslich stationären Behandlungsformen in seinem Arbeits- und Familienleben stark beeinträchtigt wäre.

Die durchschnittliche initiale UVA-Dosis der Dusch-PUVA-Therapie von  $0,125 \text{ J/cm}^2$  ( $0,06\text{-}0,375 \text{ J/cm}^2$ ) richtete sich nach der vor Therapiebeginn ermittelten MPD. Diese lag in unserem Kollektiv zwischen  $0,25$  und  $> 0,75 \text{ J/cm}^2$ . Der Patient aus dem Kollektiv der Dusch-PUVA, welcher mit 31 die höchste Anzahl an Behandlungen mit der höchsten applizierten kumulativen UVA-Dosis ( $45,625 \text{ J/cm}^2$ ) benötigte, gehörte dem Hauttyp IV-V an und wies die höchste MPD von  $> 0,75 \text{ J/cm}^2$  auf. Bei einer starken konstitutionellen oder fakultativen Hautpigmentierung schützt der hohe Melaningehalt vor den UVA-Wirkungen, so dass auch nach ausreichender Photosensibilisierung durch TMP und hoher applizierter UVA-Dosis entsprechend der MPD, eine Wirkungssteigerung nur noch in geringem Maße möglich ist. Zwei weitere Patienten gehörten ebenfalls dem Hauttyp IV-V an, waren jedoch auf beide Behandlungsgruppen verteilt, so dass es zu keiner Verfälschung der Resultate durch den melaninbedingten UV-Schutz kommen konnte. Die übrigen Patienten entsprachen dem Hauttyp I-II.

Die durchschnittliche UVA-Enddosis der Dusch-PUVA-Therapie betrug 1,125 J/cm<sup>2</sup> (0,375-3,375 J/cm<sup>2</sup>). Die durchschnittliche kumulative UVA-Dosis der Dusch-PUVA-Therapie belief sich während der gesamten Behandlungsdauer auf 11,188 J/cm<sup>2</sup> (1,74-45,625 J/cm<sup>2</sup>). Tabelle 7 fasst die durch diese Arbeit ermittelten Ergebnisse zusammen und vergleicht sie mit veröffentlichten Ergebnissen aus Studien mit 8-MOP-Bade-PUVA, TMP-Bade-PUVA und systemischer PUVA mit 8-MOP.

	Dusch-PUVA (TMP)	Bade-PUVA (8-MOP)	Bade-PUVA (TMP)	Systemische PUVA (8-MOP)
Behandlungen	n=21*	n=16-21 <sup>1</sup> n=20,4 <sup>3</sup> .	n=18 <sup>1</sup> n=23,3 <sup>3</sup> .	n=13 <sup>2</sup>
Clearance	95%*	60-90% <sup>1</sup>	92% <sup>1</sup>	94% <sup>2</sup>
MPD (J/cm <sup>2</sup> )	0,5*	9,76 <sup>3</sup> .	0,86 <sup>3</sup> .	1-3 <sup>7,8</sup>
Kumulative UVA- Dosis (J/cm <sup>2</sup> )	11,188*	25-27 <sup>1,5,4</sup> . 70 <sup>3</sup> .	20 <sup>1,6</sup> 7,8 <sup>3</sup> .	62,9 <sup>2</sup> 120-132 <sup>5,4</sup> .

**Tab.7.:** Vergleich von Ergebnissen der Dusch-PUVA mit Ergebnissen anderer Studien

(Eigene Untersuchungsergebnisse\*, Hannuksela & Karvonen, 1978<sup>6</sup>; Turjanma et al., 1985<sup>4</sup>; Lowe et al., 1986<sup>5</sup>; Koulu & Jansen, 1988<sup>3</sup>; Stolk & Siddiqui, 1988<sup>7</sup>; Collins et al., 1996<sup>2</sup>; Degitz et al., 1996<sup>8</sup>; Halpern et al., 2000<sup>1</sup>)

Die Anzahl der bis zur Abheilung nötigen Behandlungen in der Dusch-PUVA ist mit Zahlen der Bade-PUVA vergleichbar und liegt wie die Bade-PUVA leicht über der durchschnittlichen Behandlungsanzahl bei der systemischen PUVA-Therapie.

Von den 22 Dusch-PUVA-Patienten konnten 21 als abgeheilt die Studie verlassen, was einer Clearance-Rate von ca. 95% entspricht. Dies korreliert gut mit den Ergebnissen der aufgeführten Studien.

Wie bereits besprochen ist ein wesentlicher Vorteil der lokalen PUVA-Therapie die deutlich niedrigere kumulative UVA-Dosis im Vergleich zur systemischen PUVA. Dies spiegelt sich in unseren Untersuchungen ebenfalls wieder, wobei bei gleichguter Clearance-Rate die kumulative UVA-Dosis in unserer Studie etwas niedriger als die durchschnittliche kumulative UVA-Dosis bei anderen Studien mit TMP-Bade-PUVA lag.

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die Dusch-PUVA eine effektive Therapieoption in der Behandlung der Psoriasis vulgaris ist, die dem bewährten klassischen Berliner Schema gleichwertig und in der Behandlung der Psoriasis vulgaris vom Guttata-Typ sogar überlegen ist. Der Wirkungsmechanismus beruht am ehesten auf der Bildung von Photoaddukten zwischen TMP und DNS-Basenpaaren unter UVA-Einwirkung.

#### **4.3. Nachweis von TMP in psoriatischen Hautschuppen**

Der Frage, inwiefern das TMP des Duschwassers in die Haut eindringt, sind wir mit der TMP-Detektion in den psoriatischen Schuppen nachgegangen. Dabei lies sich TMP erstmalig nach der Dusch-Anwendung dieses Photosensibilisators nachweisen, und zwar in einer durchschnittlichen Konzentration von 2,03 ng/mg Hautschuppe (0,38-7,2 ng/mg). Laut der uns vorliegenden Literatur ist es auch der erstmalige Versuch, TMP in psoriatischen Hautschuppen nachzuweisen. Der Vergleich mit bereits publizierten Daten erwies sich als äußerst schwierig aufgrund unterschiedlicher Nachweismethoden, unterschiedlichem Probenmaterial und abweichenden Messeinheiten. Während unsere Ergebnisse das parakeratotische Stratum corneum der Haut betreffen, erfolgten die vorherigen Nachweise an der gesamten Haut durch Biopsien bei Menschen und Tieren. Nach Bade-PUVA-Therapie liegen TMP-Konzentrationen von 1,65 pg/cm<sup>2</sup> Haut und 390 ng/mg Haut vor. Nach systemischer PUVA-Therapie liegen die TMP-Konzentrationen zwischen 85 und 176 ng/mg Haut, wobei alle Autoren über deutlich höhere (bis das 10-fache) TMP-Konzentrationen in der Epidermis im Vergleich zur Dermis berichten (Väätäinen & Taskinen, 1981; Chakrabarti et al., 1982; Ros et al., 1988).

#### **4.4. Kanzerogenität von UV-Licht und Photo(chemo)therapie**

Das kurzwellige UVB-Licht der Wellenlänge 280-320 nm wird von der DNS vollständig absorbiert und wirkt sowohl über direkte als auch indirekte Reaktionen. Für die Induktion von Hautneoplasien durch UV-Licht wird vor allem das UVB-Spektrum verantwortlich gemacht. Insbesondere die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen und Basaliomen wird auf chronischen Lichtschaden zurückgeführt. DNS-Defekte führen über Mutationen des Genoms zur malignen Zelltransformation. In 50% aller Malignome des Menschen (Basaliome, Plattenepithelkarzinome, Kolon-, Lungen- und Mammakarzinome) und in den meisten Melanomzellen konnten Mutationen des Tumorsuppressor-Gens p53 nachgewiesen werden.

Langwelliges UVA-Licht der Wellenlänge 320-400 nm wird von der DNS kaum absorbiert und wirkt indirekt über Nicht-DNS-Chromophoren. 80% der UVA-Strahlen gelangen in die Epidermis, 57% in die Dermis und 1% bis in die Subcutis. Bei Wellenlängen < 347 nm kann es zu DNS-Schäden mit Einzelstrangbrüchen und Proteinquervernetzungen kommen. Reines UVA-Licht findet kaum therapeutische Anwendung in der Dermatologie und wird vielmehr wegen seiner Sofortpigmentierung aus kosmetischen Gründen in den Sonnenbräunungsstudios angewandt. In Tierversuchen konnte auch nach alleiniger langfristiger UVA-Bestrahlung das Wachstum von Tumoren beobachtet werden. Das UVA-Licht hat vor allem als Photochemotherapie (Kombination UVA und Psoralen als Photosensibilisator) klinische Bedeutung und wird als lokale und systemische PUVA-Therapie in der Behandlung von Psoriasis vulgaris, Vitiligo, malignen kutanen Lymphomen etc. angewandt. Bei der systemischen PUVA wurde aus Studienergebnissen sowie in Tierversuchen die Induktion von Hauttumoren nachgewiesen, insbesondere von Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen. Jüngsten Berichten zufolge soll auch die Inzidenz des malignen Melanoms nach langfristiger systemischer PUVA-Therapie erhöht sein. Unabhängig von bisherigen Beweisen für eine Karzinogenese durch die PUVA muss bedacht werden, dass der Psoriasis-Patient unter einer chronischen Krankheit leidet, die ihn im Laufe der vielen Behandlungsjahre mit diversen Karzinogenen in Kontakt bringen kann (UVB, UVA, Teer, etc.). Die Indikationen für die jeweiligen Behandlungen müssen überprüft, Kokarzinogene berücksichtigt und der Patient muss regelmäßig auf suspekte Hautveränderungen untersucht werden. Für die PUVA selbst ist es empfehlenswert genau

zu dokumentieren, wie viele Behandlungen durchgeführt und welche kumulative UVA-Dosen dabei erreicht wurden.

Die Hinweise auf die kanzerogene Wirkung der systemischen PUVA-Therapie verdeutlichen die Notwendigkeit der Optimierung einer nebenwirkungsärmeren, aber dennoch effektiven lokalen PUVA-Therapie bei oft langjähriger Behandlung der Psoriasis vulgaris. Therapieoptionen, welche eine Phototherapie ausschließen, z. B. Zytostatika wie Methotrexat und Ciclosporin, sind in der Regel mit gravierenden Nebenwirkungen behaftet, so dass in jedem Falle eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte.

Die lokale Bade-PUVA mit 8-MOP oder TMP als Photosensibilisator wirkt am ehesten über die Bildung von Photoaddukten zwischen Psoralen und DNS unter Einwirkung von UVA-Licht. Weitere Wirkungsmechanismen werden diskutiert. Die bislang vorliegenden Studien haben keinen direkten Zusammenhang zwischen Bade-PUVA und erhöhter Hauttumor-Inzidenz zeigen können, obwohl im Tierversuch mit lokalem 8-MOP eine Induktion von Papillomen, Keratoakanthomen und Plattenepithelkarzinomen gesehen, und eine mutagene Wirkung auf Bakterien durch TMP festgestellt wurde.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris die Phototherapie sowie die Photochemotherapie unabdingbare Therapieformen sind, die allerdings mit einer erhöhten Inzidenz von Hauttumoren einhergehen können. Dabei ist davon auszugehen, dass das Risiko bei der Dusch-PUVA in Analogie zu den vorliegenden Studienergebnissen der Bade-PUVA, im Vergleich zur systemischen PUVA und zur UVB-Phototherapie, geringer erscheint. Zur Minimierung des Tumorrisikos durch die Phototherapie ist es erforderlich, die Indikation streng zu stellen sowie die Bestrahlungsdosierung und den gesamten Behandlungszeitraum optimal zu wählen. Bei der Indikationsstellung für jede phototherapeutische Maßnahme sollten weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von UV-induzierbaren Hauttumoren mitberücksichtigt werden, wie Hauttyp, Haarfarbe, Anzahl von Nävuszellnävi bzw. Vorhandensein von atypischen melanozytären Nävi, bereits erfolgte kumulative UV-Expositionen und akute Sonnenbrände sowie das Vorkommen von malignen Melanomen in der Familienanamnese. Eine erhöhte Inzidenz von malignen Melanomen nach systemischer PUVA-Therapie konnte beispielsweise nur an hellhäutigen, schlecht-bräunenden Individuen beobachtet werden (Stern, 2001). Während sowie nach erfolgter Phototherapie wird empfohlen, die

Patienten einer langjährigen regelmäßigen hautärztlichen Inspektion im Hinblick auf neu-aufgetretene, semimaligne und maligne Hautläsionen bzw. Veränderungen von bereits vorhandenen epithelialen oder melanozytären Tumoren zu unterziehen.