

# **Diplomarbeit**

## **Die Wirkung von UVB 311nm Phototherapie unter Alltagsbedingungen bei Psoriasis vulgaris**

eingereicht von

**Martin Wiedenbauer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Peter Wolf

ao.Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Angelika Hofer

Mag.rer.nat. Dr.techn. Franz Quehenberger

Graz am 02.08.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, August 2017*

*Martin Wiedenbauer eh.*

## Vorwort

Diese Diplomarbeit entstand im Zeitraum von Juni 2015 bis Juni 2017 und wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz verfasst.

Die Vielseitigkeit der Erkrankungen der Haut sowie ihre Verbundenheit mit der Psyche und der Umwelt weckten schon früh mein Interesse. Besonders die Lichttherapie als nichtinvasive und trotzdem effektive Behandlungsmöglichkeit der Psoriasis vulgaris beeindruckte mich sehr. Ich bin sehr froh darüber, dass ich mit dem Team der Ambulanz für Phototherapie/PUVA Graz der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie zusammenarbeiten durfte und diese Diplomarbeit schreiben konnte.

Die Analyse des Therapieerfolges und die Ergebnisse dieser Arbeit stellen einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser Krankheit und insbesondere deren Therapie dar. Für die Zukunft wären besonders weitere Studien von großem Interesse, welche die Wirkung wiederholter Phototherapien hinsichtlich Nebenwirkungen und Wirkungsverlust untersuchen.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen dieser Diplomarbeit begleitet haben. Insbesondere möchte ich meinem Betreuer Univ. Prof. Peter Wolf für seine fachliche und persönliche Unterstützung danken, sowie meiner Mitbetreuerin Univ. Prof. Angelika Hofer für Ihre Hilfe bei der Erhebung der Daten für die statistische Analyse.

Vielen Dank möchte ich auch meinem zweiten Mitbetreuer Dr. Quehenberger für seine Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten aussprechen.

Auch möchte ich mich im Besonderen bei meinen Eltern bedanken, durch deren finanzielle Unterstützung es mir möglich war zu studieren und die immer ein großes Interesse an meiner Arbeit zeigten und mich stets so gut es ging unterstützten.

## Abkürzungsverzeichnis

HLA-CW6 = Humanes Leukozyten Antigen CW6

HLA-DR7 = Humanes Leukozyten Antigen DR7

PASI = Psoriasis Area Severity Index

PUVA = Psoralen plus UV-A

CR = Complete Remission

UVB = Ultraviolettes Licht Typ B

HIV = Humanes Immundefizienz Virus

CD8+ = Cluster of Differentiation

TNF  $\alpha$  = Tumor Nekrose Faktor alpha

IL- = Interleukin

UVA = Ultraviolettes Licht Typ A

ICD-Code = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Th- = T-Helfer

DC = Dendritische Zelle

VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

PSORAR = Psoriasis Registry Austria

## Glossar

Akanthose 5

Allel 3

Apoptose 7

Autoantigen 1

Autoimmundermatose 1

Chemokine 7

Chemotaxis 5

Effloreszenzen 1, 4, 9

Epitop 3

Erythemato-squamöse Plaques 4

Genlokus 2

Goekerman 6

Heliotherapie 6

Homöostase 5

Köbner-Phänomen 2

Langerhans Zelle 7

Papillomatose 5

Polygenetisches Muster 2

Psoriatische Arthritis 4

Wiskeman 6

Zytokine 7

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Klassifizierung der Psoriasis .....                             | 3  |
| Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung der Studienpopulation; .....      | 10 |
| Abbildung 3: Familienanamnese .....  | 12 |
| Abbildung 4: Verteilung der PASI-Reduktionen .....                           | 16 |
| Abbildung 5: Verteilung der Altersgruppen .....                              | 17 |
| Abbildung 6: Verteilung der PASI-Reduktionskategorien der Geschlechter ..... | 18 |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Patientencharakteristika .....   | 11 |
| Tabelle 2: Eckdaten der Phototherapie .....   | 12 |
| Tabelle 3: PASI-Reduktion bei Abschluss des ersten Zyklus einer UVB 311nm-Therapie;<br>.....  | 13 |
| Tabelle 4: Gegenüberstellung der Eckdaten der Phototherapiezyklen .....   | 14 |
| Tabelle 5: PASI-Reduktion bei Abschluss des zweiten Zyklus einer UVB 311nm-Therapie;<br>.....   | 15 |
| Tabelle 6: Rangkorrelationsanalyse der Nebenzieleparameter .....  | 17 |
| Tabelle 7: Studienübersicht PUVA   UVB .....  | 21 |
| Tabelle 8: Demographische Aspekte des Patientenkollektivs dieser Diplomarbeit im<br>Vergleich zu ausgewählten internationalen Studien ..... | 22 |

**Hintergrund und Fragestellung:** Die Phototherapie ist eine der wichtigsten und effektivsten Therapiemöglichkeiten der Psoriasis vulgaris. Inhalt dieser Diplomarbeit ist die Analyse der Wirksamkeit der UVB 311nm Phototherapie bei Patientinnen und Patienten, die einen oder mehrere Phototherapiezyklen erhalten hatten. Des Weiteren wurde der Therapieerfolg in Bezug zu dem Alter, dem Geschlecht und dem Ausgangs-Psoriasis Area Severity Index (PASI) der Patientinnen und Patienten untersucht.

**Patientinnen und Patienten /Methodik:** In die Analyse wurden die Daten von 70 zu Patientinnen und Patienten einbezogen, welche im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Juli 2015 in der Ambulanz für Phototherapie/PUVA der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz mit einer UVB 311nm Monotherapie behandelt worden waren. Im Besonderen wurden die nachfolgenden Daten bei der Analyse berücksichtigt: Patientenalter, Geschlecht, Familienanamnese, Krankheitsdauer, Psoriasisstyp, PASI-Ausgangswert, PASI-Werte vor und nach Therapie sowie Phototherapieart und Phototherapiekenndaten einschließlich UV-Anfangsdosis, UV-Enddosis, kumulative Dosis und Anzahl der Bestrahlungen.

**Ergebnisse:** Die 70 Patientinnen und Patienten erreichten im Durchschnitt eine Reduktion des PASI-Ausgangswertes nach dem ersten Therapiezyklus um 80,5% (komplette Remission/PASI95 [Reduktion des PASI-Wertes um 95%] 25,7%, PASI90 61,4%, PASI70 81,4%, PASI50 98,6%, PASI<50 1,4%). Ein zweiter Therapiezyklus bei 18 Patientinnen und Patienten führte zu einer durchschnittlichen PASI-Reduktion von 72,3% (CR/PASI95 38,9%, PASI90 66,7%, PASI70 94,4%, PASI50 94,4%, PASI<50 5,6%). Im direkten Vergleich der Therapiezyklen der 18 Patientinnen und Patienten, die zwei Zyklen erhalten hatten, ergab sich eine durchschnittliche PASI-Reduktion um 74,3% nach dem ersten Zyklus und 72,3% nach dem zweiten Zyklus. Ein Zusammenhang zwischen Alter/PASI-Reduktion ( $p=0,626$ ), Alter/PASI-Ausgangswert ( $p=0,980$ ), PASI-Reduktion/PASI-Ausgangswert ( $p=0,288$ ) und PASI-Reduktion/Geschlecht ( $p=0,178$ ) lag nicht vor.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend betrachtet ergibt die vorliegende Analyse, dass die UVB 311nm Phototherapie, angewendet unter Alltagsbedingungen, eine effiziente first-line Therapie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris ist. Auch bei mehrmaliger Anwendung blieb die Therapie effektiv. Unabhängig von dem Patientenalter, dem Geschlecht oder dem Ausgangs PASI-Wert, kam es durch eine Phototherapie mit UVB 311 nm zu PASI70-Reduktion bei 81% der behandelten Patientinnen und Patienten, ein Prozentsatz, der kaum

mit einer anderen Therapieform, einschließlich Biologika der jüngsten Generation, zu erzielen ist.

**Introduction:** Phototherapy is one of the most important and effective therapeutic modalities of psoriasis vulgaris. The purpose of this thesis is to analyse the efficacy of UVB 311nm phototherapy in patients who had received one or more phototherapy cycles. In addition, the success of the therapy was examined in relation to the age, sex and the initial Psoriasis Area Severity Index (PASI) of the patients.

**Patients/Methods:** The analysis included the data from 70 patients who had been treated with UVB 311nm monotherapy at the out-patient clinic for phototherapy/PUVA of the Department for Dermatology and Venereology Medical University of Graz between January 2010 and July 2015. The following data were taken into account for the analysis: age, sex, family history, duration of psoriasis, PASI initial value, PASI values before and after therapy, phototherapy type and phototherapy characteristics, including initial UV dose, UV end dose, cumulative dose and number of radiation treatments.

**Results:** The 70 patients achieved an average reduction of the initial PASI value after the first therapy cycle of 80.5% (complete remission/PASI95 [reduction of the PASI value by 95%] 25.7%, PASI90 61.4%, PASI70 81.4%, PASI50 98.6%, PASI <50 1.4%). A second therapy cycle in 18 patients resulted in an average PASI reduction of 72.3% (CR/PASI95, 38.9%, PASI90 66.7%, PASI70 94.4%, PASI50 94.4%, PASI <50 5.6%). In a direct comparison of the therapy cycles of the 18 patients who received two cycles the average PASI reduction was 74.3% after the first cycle and 72.3% after the second cycle. There was no relationship between age/PASI reduction ( $p = 0.626$ ), age/PASI initial value ( $p = 0.980$ ), PASI reduction/PASI initial value ( $p = 0.288$ ) and PASI reduction/sex ( $p = 0.178$ ).

**Conclusion:** The present analysis shows that UVB 311nm phototherapy, used under everyday conditions, is an efficient first-line therapy for the treatment of psoriasis vulgaris. The treatment kept its efficacy even after repetitive administration. Independent of age of the patient, sex or initial PASI value, phototherapy with UVB 311 nm lead to PASI70 reduction in 81% of the treated patients, a percentage hardly achieved by any other therapies, including biologics of the recent generation.

# Inhalt

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | Einleitung.....  | 1  |
| 1.1   | Definition Psoriasis.....  | 1  |
| 1.2   | Geschichte der Psoriasis .....   | 1  |
| 1.3   | Epidemiologie .....  | 2  |
| 1.4   | Ätiologie .....  | 2  |
| 1.5   | Genetik.....   | 2  |
| 1.6   | Klassifikation.....  | 3  |
| 1.7   | Klinik .....   | 4  |
| 1.7.1 | Chronische Plaque Psoriasis .....  | 4  |
| 1.8   | Pathophysiologie.....  | 5  |
| 1.9   | Therapie mit UVB 311 nm .....  | 6  |
| 1.9.1 | Wirkmechanismen der Phototherapie mit UVB 311 nm .....                   | 7  |
| 2     | Material und Methoden.....   | 8  |
| 2.1   | Studiendesign.....   | 8  |
| 2.2   | Studienaufbau .....  | 8  |
| 2.3   | Hauptzielparameter .....   | 8  |
| 2.4   | Nebenzielparameter .....   | 9  |
| 2.5   | Statistische Analyse .....   | 9  |
| 2.6   | Einschlusskriterien.....   | 9  |
| 3.    | Ergebnisse .....   | 11 |
| 3.1   | Eckdaten der Phototherapie .....   | 12 |
| 3.2   | Wirksamkeit des ersten UVB 311 nm- Therapiezyklus .....                  | 13 |
| 3.3   | Wirksamkeit eines zweiten UVB 311 nm- Therapiezyklus .....               | 13 |
| 3.4   | Zusammenhänge zwischen Alter, PASI-Reduktion und PASI-Ausgangswert... 16 |    |
| 3.5   | Zusammenhänge zwischen Geschlecht und PASI-Reduktion.....                | 18 |
| 4.    | Diskussion.....  | 19 |

|     |                          |    |
|-----|--------------------------|----|
| 4.1 | Limitationen.....        | 23 |
| 4.2 | Schlussbetrachtung ..... | 23 |

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition Psoriasis

Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche, nicht infektiöse, in Schüben verlaufende Erkrankung der Haut. Sie zählt zu den Autoimmundermatosen mit noch unbekanntem Autoantigen.

## 1.2 Geschichte der Psoriasis

Die ersten schriftlichen Aufzeichnungen und eine Klassifikation über die Erkrankungen der Haut wurden in Hippokrates' „Corpus Hippocraticum“ (460-377 v. Chr.) gefunden. Unter dem Begriff „lopoi“ wurden in der Antike trockene und schuppene Effloreszenzen zusammengefasst. Es gilt als wahrscheinlich, dass es keine Unterscheidung zwischen der Lepra und der Psoriasis gab und daher diese auch oft miteinander verwechselt wurden (1,2).

Der Begriff „Psoriasis“ wurde von Galen zwischen 129-99 v. Chr. geprägt. Er führte den Begriff „psora“ (schuppig, juckend) ein, um ein juckendes Hautbild zu beschreiben. Allerdings geht aus den Aufzeichnungen hervor, dass Galen doch eher ein seborrhoisches Ekzem beschrieb (1,2). In den darauffolgenden Jahrhunderten entstanden zahlreiche Einteilungen und Klassifikationen, doch es dauerte bis zum Beginn des neunzehnten Jahrhunderts bis Robert Willan (1757-1812) die Psoriasis vulgaris als eigenständiges Krankheitsbild definierte. Willan gelang es, 12 detaillierte Subtypen zu beschreiben, welche er nach morphologischen Aspekten einteilte (1). Diese Einteilung beruhte im Wesentlichen auf der Morphologie der Art der Effloreszenzen (Schuppe, Pappel und Pustel), was der heutigen modernen Klassifikation nahekam. Jedoch trennte auch seine Einteilung der Hautkrankheiten die Lepra nicht vollständig von der Psoriasis. So bezeichnete Willan auch weiterhin die häufigste Form der Psoriasis (chronische Plaque-Psoriasis) als Lepra (1,3). Es dauerte weitere 30 Jahre bis der österreichische Dermatologe Ferdinand Hebra 1841 die „psoriasis lepra vulgaris“ in „lepra vulgaris“ und „psoriasis“ teilte und so die Eigenständigkeit der beiden Krankheitsbilder etablierte (1,2)

### **1.3 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Psoriasis vulgaris beträgt auf globaler Ebene etwa 2%. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit kaukasischem Hauttyp (I-IV) ist dabei wesentlich höher, als jener mit dunkleren Hauttypen (V-VI) (2,4,5). Auf globaler Ebene herrschen bemerkenswerte Unterschiede. So beträgt die Prävalenz in Asien nur etwa 0,1 % und auch in Afrika tritt die Psoriasis nur äußerst selten auf (4).

Bedingt durch ihren chronischen und rezidivierenden Krankheitsverlauf, ist die Psoriasis in allen Altersgruppen vertreten. Unterschieden wird bei der häufigsten Form, der Psoriasis vulgaris, Typ 1 und Typ 2 (4). Der Typ 1 betrifft 60 – 70% aller Psoriasis vulgaris Patientinnen und Patienten und tritt in einer früheren Lebensphase, meistens vor dem 40. Lebensjahr auf. Damit verbunden sind oft eine positive Familienanamnese und eine Assoziation der Gene HLA-CW6 und HLA-DR7 (4,6). Als Typ 2 (30 – 40%) wird ein Krankheitsverlauf mit späterem Auftreten, meist nach dem 40. Lebensjahr, ohne positive Familienanamnese und ohne Koppelung an HLA-CW6 und HLA-DR7 bezeichnet. Eine geschlechterspezifische Verteilung liegt nicht vor (4).

### **1.4 Ätiologie**

Die Entstehung der Psoriasis kann durch viele unterschiedliche Faktoren begünstigt werden. Dabei wird zwischen externen und internen Auslösefaktoren unterschieden. Als bekannt gilt das Hervorrufen eines Schubs durch eine Infektion, z.B. der oberen Atemwege, durch Streptokokken der Gruppe A und Staphylococcus aureus sowie das Auftreten in Assoziation mit HIV-Infektionen. Weitere mögliche auslösende Faktoren sind diverse Medikamente (Chloroquin, Lithium, Betablocker, Chinidin, Indometacin) (5,7), Mechanische Reizungen (Köbner-Phänomen), Jahreszeit (Wintermonate wegen niedriger UV-Lichtintensität), Alkohol, Rauchen und psychischer Stress (6).

### **1.5 Genetik**

Die Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ hat als genetische Komponente ein multifaktorielles polygenetisches Muster. In den 1990er Jahren wurden im Zuge von Studien erstmals die Genome von Familien mit familiärer Häufung von Psoriasis untersucht. Es konnten 6 Genloci identifiziert werden, PSORS1 bis PSORS6, die in Zusammenhang mit dem

Auftreten der Krankheit gebracht wurden. Besondere Bedeutung kommt dem sich auf Chromosom 6p21 befindenden PSORS1 zu, da dieses zu der Ausprägung des HLA-CW6 Allels führt. Dieses Allel konnte bei 30% - 50% der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden. Nach heutigen Annahmen führt die Ausprägung dieses Allels zu der Präsentation eines besonderen Epitops im Typ-1-Keratin. Durch Kreuzreaktionen mit dem Streptokokken-Protein M kommt es zu einer Chronifizierung der Immunreaktion, ausgelöst durch CD8 + Zellen. Weitere genetische Komponenten sind PSORS7 – PSORS9 sowie die codierenden Gene für Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin (IL)-12/23, p40 und der IL-23 Rezeptor (6,8-10). Insgesamt wurden bis zum heutigen Zeitpunkt mittels GWAS zumindest 36 Genloci identifiziert (11).

### 1.6 Klassifikation

Anhand des ICD-Codes (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) werden zehn Untergruppen unterschieden (siehe Abbildung 1).

#### L40-L45 PAPULOSQUAMÖSE HAUTKRANKHEITEN

|               |  |
|---------------|--|
| <b>L40.-</b>  | Psoriasis  |
| <b>L40.0</b>  | Psoriasis vulgaris, einschließlich: Psoriasis nummularis   |
| <b>L40.1</b>  | Generalisierte Psoriasis pustulosa, einschließlich:<br>Impetigo herpetiformis, Psoriasis pustulosa, Typ Zumbusch |
| <b>L40.2</b>  | Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]  |
| <b>L40.3</b>  | Psoriasis pustulosa palmoplantaris   |
| <b>L40.4</b>  | Psoriasis guttata  |
| <b>L40.5+</b> | Psoriasis-Arthropathie (M07.0-M07.3*) ( <u>M09.0-*</u> )   |
| <b>L40.8</b>  | Sonstige Psoriasis, einschließlich: Psoriasis inversa  |
| <b>L40.9</b>  | Psoriasis, nicht näher bezeichnet  |

Abbildung 1: Klassifizierung der Psoriasis (Quelle: <http://www.icd-code.de/icd/code/L40.-.html>)

## **1.7 Klinik**

Aus klinischer Sicht kann eine Psoriasis eine ausgeprägte Polymorphie aufweisen. Verschiedene morphologische Subtypen können gleichzeitig in verschiedenen Schweregraden das Hautbild prägen. Trotz dieser Varianz haben alle Effloreszenzen der Psoriasis das Erythem, die Verdickung der Epidermis und eine mehr oder minder ausgeprägte Schuppung gemeinsam (2).

Psoriatische Läsionen variieren in ihrer Größe von einzelnen stecknadelkopfgroßen bis hin zu über 20 cm im Durchmesser großen Läsionen. Als Ausgangsläsion findet man oft ein rundes, ovales oder polyzyklisches Erythem. In diesem Anfangsstadium treten nicht selten Juckreiz und ein brennendes Hautgefühl auf. Bei 6-39% der Patientinnen und Patienten tritt zusätzlich eine psoriatische Arthritis auf, welche mit dem Vorhandensein des HLA 1 Antigens assoziiert ist (2,12).

### **1.7.1 Chronische Plaque Psoriasis**

Als Effloreszenzen treten bei der häufigsten chronischen Form der Psoriasis vulgaris, erythemato-squamöse Plaques mit silbrigweißer, grober Schuppung auf scharf begrenzten erythematösen Hautbezirken auf. Diese Plaques sind typischerweise an Kopfhaut, Ellbogen, Knien und Steißbein zu finden. Sie besitzen eine relativ symmetrische Verteilung und können über Monate bis Jahre an derselben Stelle persistieren (2,5).

Als Sonderformen gelten die Psoriasis inversa mit Befall der Beugen und intertriginösen Areale und die Psoriasis guttata, welche in der akuten Phase der Erkrankung durch leicht schuppende, tropfen große und disseminierte Herde auffällt. Zu den schwersten chronischen Formen zählt die Psoriasis geographica mit Befall des gesamten Integuments.

## 1.8 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Psoriasis besteht aus einem komplexen Zusammenspiel einer Vielzahl an Zytokinen und Chemokinen. Ging man vor 30 Jahren noch von einer fast reinen Keratinozytenstörung aus, so betrachtet man durch Erkenntnisse der letzten Jahre die Psoriasis als chronisch-entzündliche Dermatose mit Fokus auf genetischen und immunologischen Vorgängen.

Im Zentrum des sogenannten „immun-pathogenetischen Konzepts“ stehen dysregulierte T-Lymphozyten, vor allem die Subgruppen Th17 und Th1. Bestätigung findet diese These in der Tatsache, dass die gängigsten und wirksamsten Therapeutika durch Suppression des Immunsystems wirken (13).

Am Anfang der Entstehung einer psoriatischen Läsion stehen dendritische Zellen, welche durch einen externen oder systemischen Triggerfaktor aktiviert werden. Daraufhin beginnt eine Entzündungskaskade, die mit der Sekretion von Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-12 und IL-23), sowie Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF) und VEGF/VPF beginnt. Diese Botenstoffe führen zur Aktivierung von T-Zellen, vor allem der CD4<sup>+</sup>-T-Helfer-Zellen (14), welche durch Vorhandensein dieser immunologischen Botenstoffe die Ausreifung naiver T-Zellen zu Th1- und insbesondere den Th17-Zellen fördern. Das für die Pathogenese der Psoriasis wichtige Interleukinprofil (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 und TNF) der Th17-Zellen führt schließlich zur Infiltration der Haut mit neutrophilen Granulozyten und reaktiven Proliferation der Keratinozyten in der Epidermis. Histologisch führt diese Entzündungsreaktion zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Zellentstehung und Apoptose. Ein verkürzter Zellteilungszyklus sowie eine Ausschaltung der Apoptose bewirken ein rasches Entstehen einer Akanthose (Verdickung aller Hautschichten der Epidermis) und Papillomatose der Epidermis (5,13,15).

Eine weitere Rolle in der Entstehung des psoriatischen Phänotyps spielt das Angiopoetin-System und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor). Die dermalen Endothelzellen reagieren auf diese Botenstoffe mit einer verstärkten Zellteilung und daraus resultierender Vergrößerung des Gefäßlumens. Durch erhöhte Durchlässigkeit des Gefäßlumens verstärkt sich auf Grund einer erhöhten Chemotaxis die Infiltration durch T-Lymphozyten und Zellen der unspezifischen Immunabwehr (13,14). Weitere Faktoren, die in die Entstehung der Entzündungsreaktion miteinfließen, sind neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen (16).

## 1.9 Therapie mit UVB 311nm

Der positive Effekt des Sonnenlichts auf diverse Hauterkrankungen ist seit tausenden Jahren bekannt. Beginnend im alten Ägypten wurden verschiedene Dermatosen mit Hilfe des Sonnenlichtes (Heliotherapie) behandelt (17). Der therapeutische Effekt des Sonnenlichts ist größtenteils dem ultravioletten Anteil des Lichts zuzuschreiben. Das Spektrum des UV-Lichts wird in 3 Gruppen nach Wellenlänge aufgeteilt: UVC (100-290nm), UVB (290-320nm) und UVA (320-400nm) (17). Physikalisch ergeben sich für jede Gruppe Besonderheiten, die insbesondere für die Therapie eine wesentliche Rolle spielen. Der UVB Anteil des UV-Lichts eignet sich am besten für die Phototherapie. Längere Wellenlängen (UVA) dringen tief bis in die Dermis ein, wobei kürzere Wellenlängen (UVB) nur bis in die Epidermis gelangen. Deutlich gemacht wurde dies durch Untersuchungen, die UV-Licht der Wellenlänge 290nm bis 341nm an menschlicher Haut in vivo auf ihre Eindringtiefe testeten. So verhielt sich die Eindringtiefe exponentiell zur Wellenlänge. Es konnte gezeigt werden, dass UVB 314nm 14-mal häufiger die untersten Schichten der Epidermis erreichte als UVB 290nm (17,18).

Die prinzipielle Wirkungsweise der Wellenbanden des ultravioletten Lichts ergibt sich einerseits aus den Wellenlängen (nm) und andererseits aus der Photonenenergie der Teilchen (eV). Mit abnehmender Wellenlänge steigt die Energie elektromagnetischer Wellen. Daraus resultieren die unterschiedlichen Hauteindringtiefen der Wellenbanden. Die UVC-Strahlung ist auf Grund dessen für therapeutische Zwecke ungeeignet, da ihre Photonenenergie zu hoch ist. Einen Nutzen findet sie jedoch in der Forschung (19).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden mit den ersten künstlichen UV-Lichtquellen Dermatosen behandelt. Goekerman erfand 1925 die manchmal noch heute in der Behandlung von Psoriasis verwendete Goekerman Methode, die eine Kombination aus UV-Licht und Teer als Photosensitivator beinhaltet. Wiskeman entwickelte 1978 eine Breitband UV-Lichtquelle. Es handelte sich dabei um eine Lampe, die ein breites Spektrum verschiedener UVB Wellenlängen und teils auch noch UVC Wellenlängen emittierte (17).

Der wichtigste Schritt in der Weiterentwicklung der modernen Phototherapie war die Etablierung des therapeutischen Aktionsspektrums bei Psoriasis (20). Monochromatische Wellenlängen-Studien ergaben, dass ultraviolette Strahlung zwischen 311nm und 313nm verstärkte antipsoriatische Aktivität bei relativ geringer erythematogener Wirkung

aufweisen. Aufbauend auf diese Erkenntnis entwickelte Philips spezifische UV-Fluoreszenzröhren mit einem Peak zwischen 311nm und 313nm, deren Verwendung die Phototherapie revolutionierte.

### **1.9.1 Wirkmechanismen der Phototherapie mit UVB 311nm**

Die Wirkmechanismen der ultravioletten Strahlung bei Psoriasis sind nicht genau bekannt. Ultraviolette Strahlung weist proapoptotische und immunsuppressive Effekte auf. In Kombination dürften diese für die therapeutische Wirkung der ultravioletten Strahlung bei Psoriasis vulgaris verantwortlich sein. Ultraviolette Strahlung führt zur Apoptose von Keratinozyten der Epidermis und T-Zellen der Dermis. Des Weiteren führt die Einwirkung ultravioletter Strahlung auf die Haut zur Emigration der Langerhans-Zellen (21). Neuere Studien belegten zudem, dass sich das Zytokin-Profil der Psoriasis nach Phototherapie verändert. So ergaben Studien, dass Phototherapie die Th-17Achse hinunterregulieren und gleichzeitig regulatorische T-Zellen, die eine antiinflammatorische Wirkung aufweisen, induzieren kann (22).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Dieser Diplomarbeit liegt eine retrospektive Datenanalyse zu Grunde. Die Daten der Patientinnen und Patienten wurden aus dem elektronischen Patientenverwaltungssystem der Ambulanz für Phototherapie/PUVA entnommen, in Tabellenform gebracht und analysiert. Das Ausführen der Datenanalyse wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (Ethikgenehmigung: 25-294ex12/13: "Deskriptive Analyse der Patientenverteilung sowie der photodiagnostischen und therapeutischen Ergebnisse der Daten eines photodermatologischen Patientendokumentationssystems"). Die extrahierten Patientendaten wurden in die webbasierende Datenbank des Österreichischen Psoriasis-Registers (Psoriasis Registry Austria, PsoRA) aufgenommen (Ethikgenehmigung: 21-094ex09/10).

### **2.2 Studienaufbau**

Die Datenextraktion und Analyse wurde auf Patientinnen und Patienten begrenzt, welche im Zeitraum zwischen Jänner 2010 und Juli 2015 in der Ambulanz für Phototherapie/PUVA der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz behandelt worden waren. Im Besonderen wurden die nachfolgenden Daten bei der Analyse berücksichtigt: Patientenalter, Geschlecht, Familienanamnese, Krankheitsdauer, Psoriasistyp, PASI-Ausgangswert, PASI-Werte vor und nach Therapie sowie Phototherapieart und Phototherapiekenndaten einschließlich UV-Anfangsdosis, UV-Enddosis, kummulative Dosis und Anzahl der Bestrahlungen.

### **2.3 Hauptzielparameter**

Zur Quantifizierung des Therapieerfolges wurde in dieser Diplomarbeit die Reduktion des PASI (Psoriasis Area Severity Index) nach erfolgter Phototherapie als Hauptzielparameter gewählt. Wie in internationalen Studien üblich, wurde die Reduktion des PASI in 5 Kategorien unterteilt, welche die erzielte Wirkung der applizierten Therapie wiedergeben. Eine vollständige, beziehungsweise eine über 95 % stattfindende Abheilung aller Hautläsionen wird demnach als CR/PASI95 bezeichnet. PASI90, PASI70 und PASI50

beschreiben einen Rückgang aller Effloreszenzen um mehr als 90%, mehr als 70% oder mehr als 50%. Eine Reduktion des PASI-Werts unter 50% wird als PASI<50 gekennzeichnet.

## **2.4 Nebenzielparameter**

Als Nebenzielparameter wurden das Alter, das Geschlecht und der Ausgangs-PASI-Wert vor Therapie definiert und mit dem Hauptzielparameter auf mögliche Zusammenhänge getestet.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse der Patientendaten erfolgte mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics© Version 23. Für den Vergleich des Wirkungsgrades der Phototherapiezyklen wurde ein Wilcoxon-Vorzeichenrangtest der verbundenen Stichproben angewendet. Hinsichtlich des individuellen Ansprechens der einzelnen Patientinnen und Patienten auf den ersten und zweiten Phototherapiezyklus wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt. Die Zusammenhänge zwischen Alter, PASI-Reduktion und PASI-Ausgangswert wurden ebenso durch eine Spearman-Rho Korrelationsanalyse getestet. Die Testung auf einen eventuellen Zusammenhang zwischen Geschlecht der Patientinnen und Patienten und der PASI-Reduktion erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben.

## **2.6 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien für die Analyse waren wie folgt:

- Diagnose einer Form der Psoriasis
- Mindestens 12 Bestrahlungen mit UVB 311nm
- Dauer der Therapie mindestens 14 Tage
- UVB 311nm als Monotherapie, keine weitere systemische Medikation

Das Patientenkollektiv ist in der Abbildung 2 dargestellt.

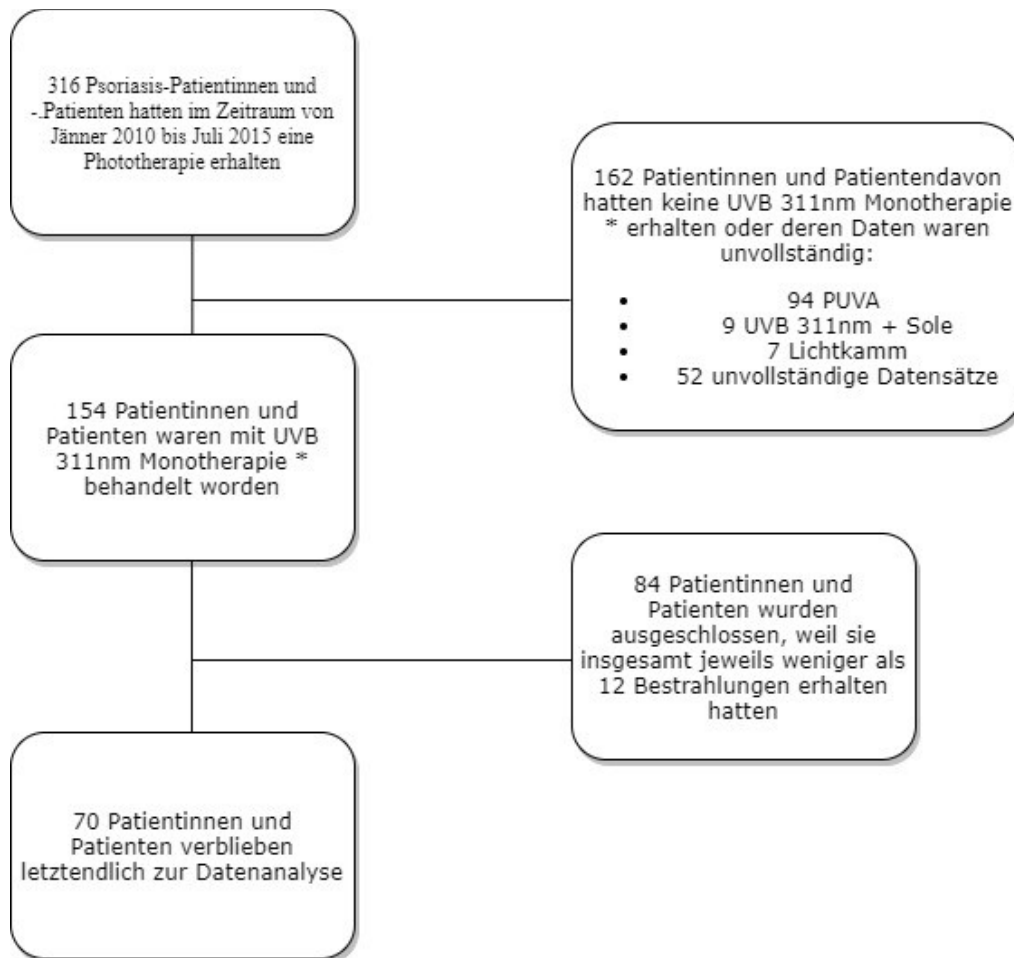


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung der Studienpopulation; \* Als Monotherapie wurde eine Therapie mit UVB 311nm ohne die gleichzeitige Gabe eines systemisch wirksamen Medikamentes definiert

### 3. Ergebnisse

Insgesamt war es möglich, nach Ausschluss definierter Kriterien, die Daten von 70 Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen der Diplomarbeit zu analysieren (Abb. 2). Die Charakteristika dieser Patientinnen und Patienten sind in Tab. 1 dargestellt.

|   |                   |
|---|-------------------|
| Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten n | 70                |
| Männer / Frauen (%)                           | 37 / 33 (53 / 47) |
| Medianes Alter in Jahren (Minimum – Maximum)  | 41 (4 – 80)       |

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Aus den dokumentierten Daten der Patientinnen und Patienten hinsichtlich einer familiären Psoriasis-Erkrankung ging hervor, dass 16 (23%) eine positive und 19 (27%) eine negative Familienanamnese aufwiesen. Bei 35 Patientinnen und Patienten (50%) waren im elektronischen Phototherapie-Patientendokumentationsprogramm der Ambulanz für Phototherapie und PUVA der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz diesbezüglich keine Daten vorhanden (siehe Abb. 3).

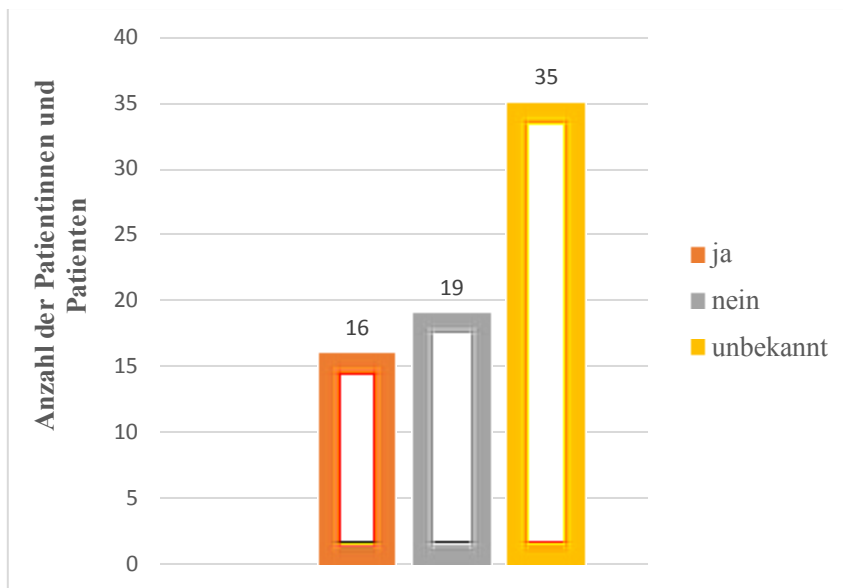


Abbildung 3: Familienanamnese

### 3.1 Eckdaten der Phototherapie

Die 70 Patientinnen und Patienten der Studie hatten über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen 14 oder mehr Bestrahlungen mit UVB 311nm erhalten. Der Therapiezeitraum hatte im Mittel 8 Wochen betragen und durchschnittlich 22 Bestrahlungen beinhaltet. Die Startdosis hatte durchschnittlich 0,3 Joule/cm<sup>2</sup>, die durchschnittliche Enddosis 1,8 Joule/cm<sup>2</sup> betragen. Die kumulative Gesamtdosis, welche während des Therapiezeitraums appliziert wurde, hatte im Mittel 22,15 Joule/cm<sup>2</sup> betragen (siehe Tab. 2).

|   |                     |
|---|---------------------|
| Mediane Dauer der UVB-Bestrahlung in Wochen (Minimum-Maximum)                     | 8 (2 -24)           |
| Mediane Anzahl d. phototherapeutischen Bestrahlungen (Minimum-Maximum)            | 22 (12 - 41)        |
| Phototherapeutische Anfangsdosis in J/cm <sup>2</sup> (Minimum-Maximum)           | 0.3 (0.05 - 0.5)    |
| Phototherapeutische Enddosis in J/cm <sup>2</sup> (Minimum-Maximum)               | 1.8 (0.75 - 2.7)    |
| Kumulative phototherapeutische Gesamtdosis in J/cm <sup>2</sup> (Minimum-Maximum) | 22.15 (5.6 - 66.65) |

Tabelle 2: Eckdaten der Phototherapie

### 3.2 Wirksamkeit des ersten UVB 311nm-Therapiezyklus

Die Durchsicht und das Studium der Daten des elektronischen Patientenverwaltungssystems ergaben, dass vor Therapiebeginn von 44 Patientinnen und Patienten (66%) und nach Therapie von 29 Patientinnen und Patienten (41%) der PASI-Wert erhoben und dokumentiert worden war (siehe Tab. 3, PASI-Reduktion).

Aus diesen Daten wurde die nach Therapie beobachtete PASI-Reduktion berechnet. Für die verbleibenden Patientinnen und Patienten, bei denen keine PASI-Werte vor und oder keine Daten im elektronischen Patientenverwaltungssystem erfasst worden waren, wurde auf Grund der mit der Datenbank verlinkten Fotos die individuelle PASI-Reduktion nach Phototherapie geschätzt. Die Daten wurden gepoolt und sind in Tabelle 3 dargestellt. Im Schnitt erreichten die Patientinnen und Patienten eine absolute PASI-Reduktion von 80,5%. Eine CR konnte bei 26%, PASI90 bei 61%, PASI70 bei 81%, PASI50 bei 99% und PASI<50 bei 1% der Patientinnen und Patienten erzielt werden.

|   |                   |           |
|---|-------------------|-----------|
| Medianer PASI Ausgangswert (Minimum-Maximum)        | 5.25 (1.3 - 15.6) |           |
| Medianer PASI nach der Behandlung (Minimum-Maximum) | 0.8 (0 - 5.8)     |           |
| Absolute PASI-Reduktion in % (Minimum-Maximum)      | 80,5 (19,4 - 100) |           |
| PASI-Reduktion in Kategorien 1-5, n (%)             | 1. CR(PASI95)     | 18 (25,7) |
|   | 2. PASI90         | 43 (61,4) |
|   | 3. PASI70         | 57 (81,4) |
|   | 4. PASI50         | 69 (98,6) |
|   | 5. PASI<50        | 1 (1,4)   |

Tabelle 3: PASI-Reduktion bei Abschluss des ersten Zyklus einer UVB 311nm-Therapie; n=70 Patientinnen und Patienten

### 3.3 Wirksamkeit eines zweiten UVB 311nm-Therapiezyklus

Die Analyse der Daten ergab, dass 18 Patientinnen und Patienten im Zeitraum der Analyse zwei oder mehrere Zyklen einer UVB 311nm-Phototherapie erhalten hatten. Die phototherapeutischen Eckdaten der Zyklen sind in Tabelle 4 einander gegenübergestellt.

|   | 1.Phototherapiezyklus | 2.Phototherapiezyklus |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Mediane Dauer der UVB-Bestrahlung in Wochen (Minimum – Maximum)                   | 7 (2 – 16)            | 8 (2 – 23)            |
| Mediane Anzahl der phototherapeutischen Bestrahlungen (Minimum-Maximum)           | 22 (12 - 41)          | 21 (12 – 38)          |
| Phototherapeutische Anfangsdosis in J/cm <sup>2</sup> (Minimum-Maximum)           | 0.3 (0.05 - 0.5)      | 0,3 (0.05 – 0.5)      |
| Phototherapeutische Enddosis in J/cm <sup>2</sup> (Minimum-Maximum)               | 1.58 (0.8 – 2.5)      | 1.75 (0.9 – 2.5)      |
| Kumulative phototherapeutische Gesamtdosis in J/cm <sup>2</sup> (Minimum-Maximum) | 20.65 (7.1 – 66.65)   | 21.67 (8.4 – 52.2)    |

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Eckdaten der Phototherapiezyklen

Im Durchschnitt wurde bei diesen 18 Patientinnen und Patienten der zweite Phototherapiezyklus 34 Monate (Minimum 1 Monat – Maximum 98 Monate) nach Abschluss des ersten Phototherapiezyklus initiiert. Die Durchsicht und das Studium der Daten des elektronischen Patientenverwaltungssystems ergaben, dass vor Therapiebeginn von 5 Patientinnen und Patienten (28%) und nach Therapie von 3 Patientinnen und Patienten (17%) der PASI-Wert erhoben und dokumentiert worden war (siehe Tab. 5, PASI Reduktion).

Aus diesen Daten wurde, wie vorstehend bereits beschrieben, wiederum die nach Therapie beobachtete PASI-Reduktion berechnet. Für die verbleibenden Patientinnen und Patienten, bei denen keine PASI-Werte vor und oder keine Daten im elektronischen Patientenverwaltungssystems erfasst worden waren, wurde auf Grund der mit der Datenbank verlinkten Fotos die individuelle PASI-Reduktion nach Phototherapie geschätzt. Die Daten wurden gepoolt und sind in Tab. 5 dargestellt. Im Durchschnitt erreichten die Patientinnen und Patienten eine absolute PASI-Reduktion von 72,3 %. Eine CR konnte bei 7 (38,9%), PASI90 bei 12 (66,7%), PASI70 bei 17 (94,4%), PASI50 bei 17 Patientinnen und Patienten (94,4%) und PASI<50 bei 1 Patienten (5,6%) erzielt werden (siehe Tab. 5).

|   |                  |           |
|---|------------------|-----------|
| Medianer PASI Ausgangswert (Minimum-Maximum)        | 6.5 (3.4 - 20.8) |           |
| Medianer PASI nach der Behandlung (Minimum-Maximum) | 1.8 (0.4 - 3)    |           |
| Absolute PASI-Reduktion in % (Minimum-Maximum)      | 72,3 (11,8 - 97) |           |
| PASI-Reduktion in Kategorien 1-5, n (%)             | 1. CR(PASI95)    | 7 (38,9)  |
|   | 2. PASI90        | 12 (66,7) |
|   | 3. PASI70        | 17 (94,4) |
|   | 4. PASI50        | 17 (94,4) |
|   | 5. PASI<50       | 1 (5,6)   |

Tabelle 5: PASI-Reduktion bei Abschluss des zweiten Zyklus einer UVB 311nm-Therapie; n=18 Patientinnen und Patienten

Bei den Patientinnen und Patienten mit mehreren Phototherapiezyklen wurden die Ergebnisse der ersten Therapie mit jenen der zweiten Therapie hinsichtlich PASI-Reduktion verglichen. Die Daten der 18 Patientinnen und Patienten, welche zumindest 2 Phototherapiezyklen erhalten hatten, sind in Abb. 4 hinsichtlich der Verteilung der PASI-Reduktion dargestellt.

Der Vergleich der Patientenzahlen der jeweiligen PASI-Reduktionskategorien des zweiten Phototherapiezyklus mit jenen des ersten zeigte folgende Ergebnisse: CR: 7 (38,9%) versus 3 (16,7%); PASI90: 12 (66,7%) versus 13 (72,2%); PASI70: 17 (94,4%) versus 17 (94,4%); PASI<50: 1 (4,6%) versus 1 (4,6%).

Die statistische Analyse mittels Wilcoxon-Vorzeichenrangtest der verbundenen Stichproben ergab mit einem p-Wert von 0,935 keinen signifikanten Unterschied im Ergebnis der PASI-Reduktion zwischen zweitem und erstem Phototherapiezyklus. Hinsichtlich des individuellen Ansprechens der einzelnen Patientinnen und Patienten auf den ersten und zweiten Phototherapiezyklus wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt. Eine signifikante Korrelation lag nicht vor ( $\rho=0,2$ ;  $p=0,379$ ).

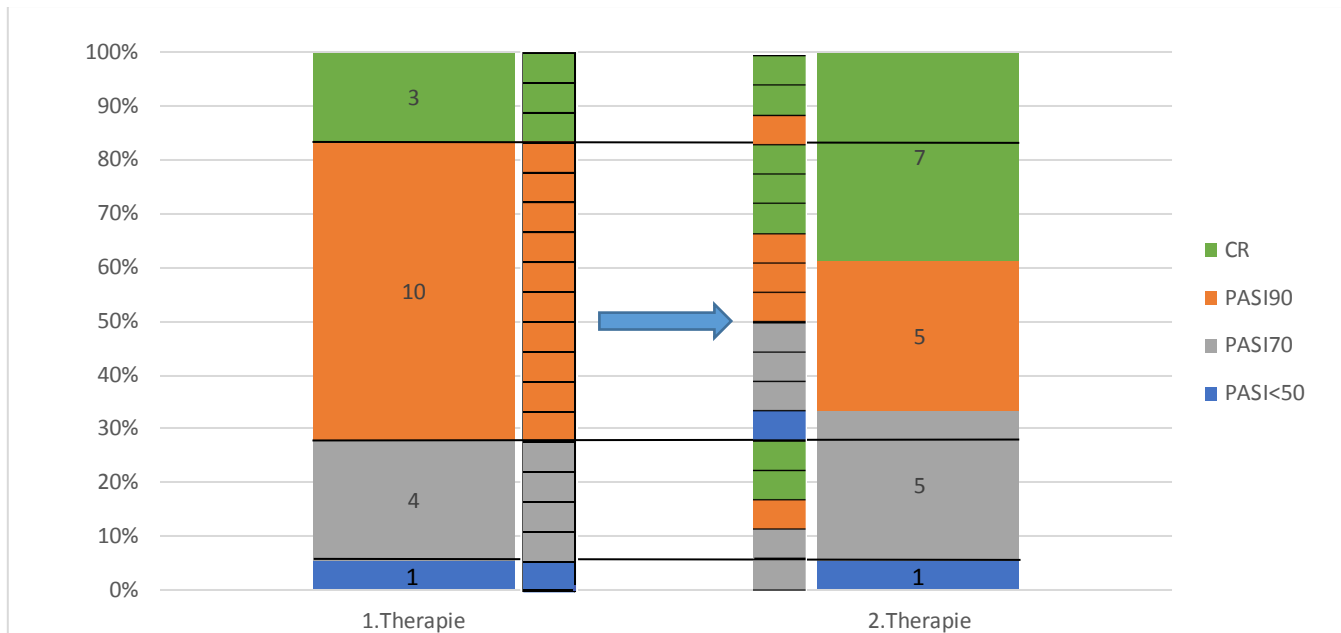


Abbildung 4: Verteilung der PASI-Reduktionen

### 3.4 Zusammenhänge zwischen Alter, PASI-Reduktion und PASI-Ausgangswert

Die Zusammenhänge zwischen Alter, PASI-Reduktion und PASI-Ausgangswert wurden durch eine Spearman-Rho Korrelationsanalyse getestet. Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  betrug für Alter/PASI-Reduktion 0,059, für Alter/PASI-Ausgangswert 0,004 und für PASI-Reduktion/PASI-Ausgangswert 0,164. Eine signifikante Korrelation lag nicht vor. Der p-Wert für Alter/PASI-Reduktion betrug 0,626, für Alter/PASI-Ausgangswert 0,98 und für PASI-Reduktion/PASI-Ausgangswert 0,288 (siehe Tab. 6). Wie in Abb. 5 dargestellt, war die Verteilung der PASI-Reduktion nicht altersabhängig.

|                                      | $\rho$ | p-Wert | N  |
|--------------------------------------|--------|--------|----|
| Alter/PASI-Reduktion                 | 0,059  | 0,626  | 70 |
| Alter/PASI-Ausgangswert              | 0,004  | 0,980  | 44 |
| PASI-Reduktion/<br>PASI-Ausgangswert | 0,164  | 0,288  | 44 |

Tabelle 6: Rangkorrelationsanalyse der Nebenzielparameter

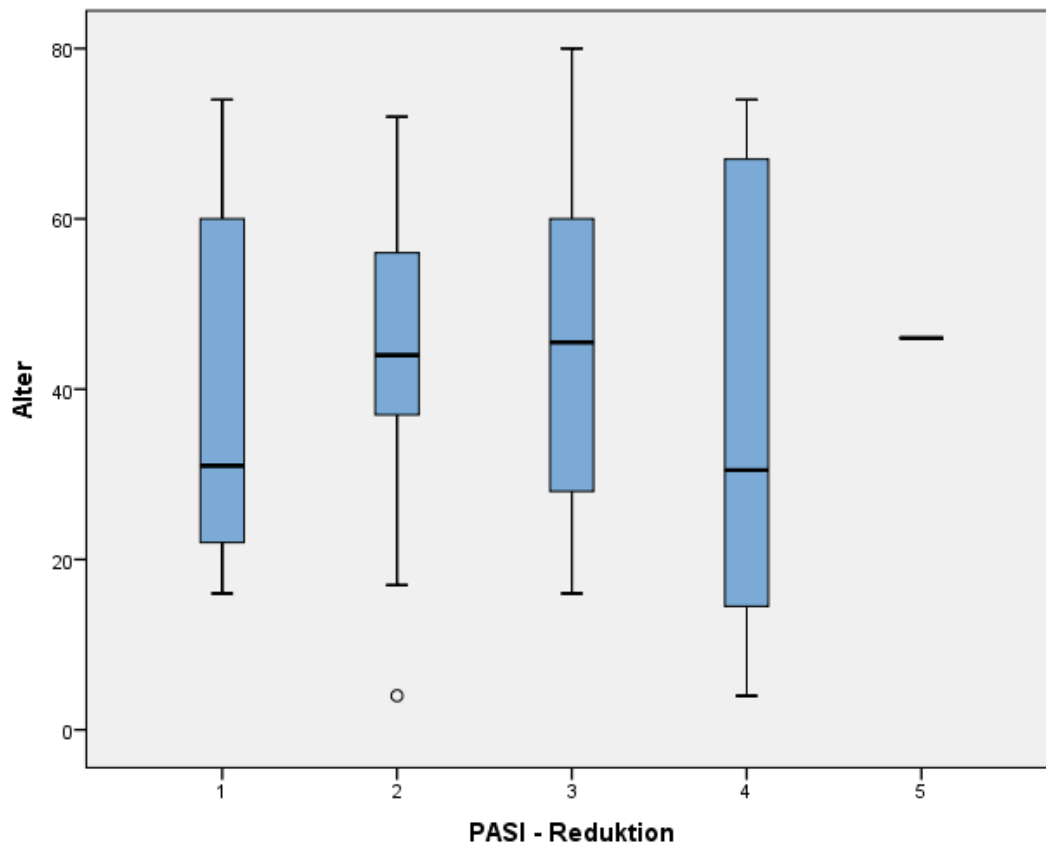


Abbildung 5: Verteilung der Altersgruppen

### 3.5 Zusammenhänge zwischen Geschlecht und PASI-Reduktion

Die Testung auf einen eventuellen Zusammenhang zwischen Geschlecht der Patientinnen und Patienten und PASI-Reduktion erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben. Eine Signifikanz für einen Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,178$ ). Die Verteilung der PASI-Reduktionsgruppen der beiden Geschlechter ist in Abb. 6 dargestellt.

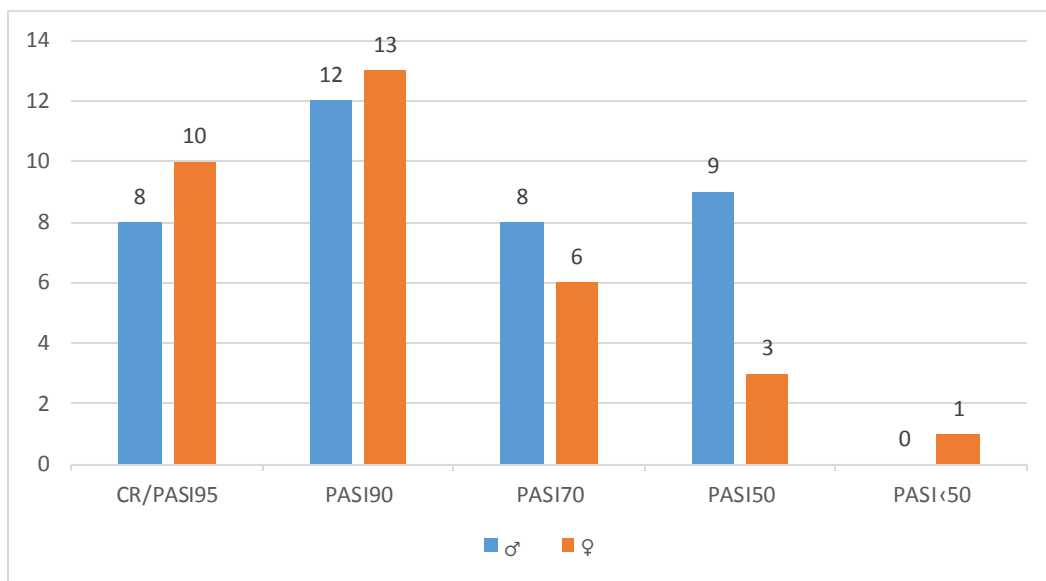


Abbildung 6: Verteilung der PASI-Reduktionskategorien der Geschlechter

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, an Hand einer an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie (am Klinikum) der Medizinischen Universität Graz durchgeführten Studie, die Wirksamkeit der UVB 311nm-Phototherapie an einem Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen zu analysieren. Zur Quantifizierung des Therapieerfolges wurde die Reduktion des PASI-Wertes herangezogen. Die PASI-Reduktion wurde nach internationalen Standards in prozentuale Reduktionsraten eingeteilt (CR/PASI95; PASI90; PASI70; PASI50; PASI<50).

Die durchschnittliche PASI-Reduktionsrate nach dem ersten UVB 311nm-Phototherapiezyklus der Patientinnen und Patienten (n=70), deren Daten in dieser Diplomarbeit analysiert wurden und die gemäß Einschlusskriterien mindestens 12 Bestrahlungen in einem Zeitraum von mehr als 14 Tagen erhalten hatten, betrug 80,5%. Der Vergleich dieses Ergebnisses mit jenem von internationalen Studien ergab, dass sich die Daten der Grazer Patientinnen und Patienten gut hinsichtlich der relativ hohen Ansprechrate vergleichen ließen. So berichteten beispielsweise Dawe et al. (23) 2003 über ein ähnliches Ergebnis mit einer PASI-Reduktion von 75% (PASI70) durch UVB, bei einem Kollektiv von 28 Patientinnen und Patienten nach einer medianen Anzahl von 24,5 Bestrahlungen über einen Zeitraum von 8 Wochen (siehe Tab. 6). Die Behandlung mit PUVA in der Studie von Dawe et al. lieferte im Vergleich zu UVB überraschenderweise ein schlechteres Ergebnis (54% Erscheinungsfreiheit bei Abschluss der Therapie).

Auch Gordon et al verglichen in einer 1999 (24) veröffentlichten Arbeit die Wirksamkeit von PUVA und UVB. Bei 84% der behandelten Patientinnen und Patienten (n=100) wurde eine vollständige Rückbildung der Hautveränderungen nach PUVA beobachtet. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Erscheinungsfreiheit nach UVB betrug hingegen nur 63%. Durchschnittlich wurden 15,7 beziehungsweise 25,3 Bestrahlungen für das Erreichen der kompletten Erscheinungsfreiheit für die jeweilige Behandlungsmöglichkeit benötigt. Nach einer Nachbeobachtung von 6 Monaten waren noch 35% nach Behandlung mit PUVA und 13% nach UVB erscheinungsfrei (Tab. 7).

Yones et al. 2006 (25) untersuchten in einer randomisierten doppelblinden Studie die Wirksamkeiten von PUVA und UVB an insgesamt 93 Patientinnen und Patienten mit

Hauttyp I-IV. Die Ergebnisse ähnelten jenen von Gordon et al. (24). Der Prozentsatz an Patientinnen und Patienten mit vollständiger Reduktion der Hautläsionen betrug 84% nach PUVA vs 65% nach UVB. Dieses Ergebnis wurde nach einer medianen Bestrahlungsanzahl von 17 vs 28,5 Bestrahlungen beobachtet. Nach 6 Monaten blieben 68% vs 35% der Patientinnen und Patienten erscheinungsfrei (Tab. 7). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Studie von Tahir und Mujaba (26).

In der Literatur liegen praktisch keine Daten über die Wirksamkeit der Phototherapie bei wiederholter Anwendung vor. In dieser Diplomarbeit wurde daher diese Fragestellung adressiert. Die durchschnittliche PASI-Reduktion nach UVB 311nm Therapie bei den 18 Patientinnen und Patienten, welche einen zweiten Phototherapiezyklus erhalten hatten, betrug nach Abschluss des zweiten Zyklus UVB 311nm 72,3%. Dieselben 18 Patientinnen und Patienten hatten nach dem ersten Therapiezyklus eine durchschnittliche PASI-Reduktion von 73,8%. Der Vergleich der PASI-Reduktionskategorien des zweiten mit dem ersten Therapiezyklus jener 18 Patientinnen und Patienten ergab ebenso keinen signifikanten Unterschied (Abb. 4). Nach dem 2. Therapiezyklus erreichten 12 von 18 Patientinnen und Patienten (66%) PASI90, während nach dem ersten Therapiezyklus 13 dieser 18 Patientinnen und Patienten (72%) PASI90 erreicht hatten (Abb. 4). Der PASI90-Prozentsatz aller 70 Patientinnen und Patienten nach dem ersten Zyklus der Phototherapie lag mit 61,4% unter den vorstehenden Werten. Dieses Ergebnis ist insofern von großer Bedeutung, weil es bei anderen antipsoriatischen Therapien, wie beispielsweise nach wiederholter Behandlung mit Biologika, zu Wirkungsverlusten durch Adaptationsphänomene und/oder Antikörperbildung kommen kann. Eine signifikante Abnahme der Effizienz der Phototherapie nach wiederholter Anwendung ist offensichtlich nicht gegeben.

| Quelle                | Anzahl der Patientinnen und Patienten | Median der Bestrahlungsanzahl bis zum Erreichen der Erscheinungsfreiheit | Prozentsatz der Erscheinungsfreiheit bei Abschluss der Therapie in Prozent | 6 Monate nach Abschluss der Therapie erscheinungsfrei in Prozent | Anmerkungen  |
|-----------------------|---------------------------------------|--|--|--|--|
| Diese Diplomarbeit    | 70                                    | -   3  | -   61   | .  |  |
| Dawe et al. 2003      | 28                                    | 2   3  | 54   75  | 15   15  | 36% der Patientinnen und Patienten brachen PUVA ab |
| Gordon et al. 1999    | 100                                   | 2   2  | 84   63  | 35   12  |  |
| Tahir und Mujaba 2004 | 40                                    | 3   3  | 85   60  | -  |  |
| Yones et al. 2006     | 88                                    | 2   2  | 84   65*   | 68   35  | *n=71 Patientinnen und Patienten mit Hauttyp I-IV  |

Tabelle 7: Studienübersicht PUVA | UVB

Im Gegensatz zu den vorstehend besprochenen Studien handelt es sich bei dieser Diplomarbeit um die retrospektive Analyse von Alltagsdaten, die von Patientinnen und Patienten stammen, welche an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz behandelt worden waren. Hinsichtlich der demographischen Aspekte des beschriebenen Patientenkollektives untersuchten wir auch die Verteilung der Geschlechter, der Familienanamnese und des Alters der Patientinnen und Patienten. Einen Überblick über die Ergebnisse der untersuchten Parameter im Vergleich zu ausgewählten internationalen Studien zeigt Tab. 8. In einer multizentrischen Studie von Kimball et al. 2014 (27) wurden global die demographischen Daten von 11.900 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Psoriasis aus dem „Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry“ (PSOLAR) erhoben. Die Analyse der Daten von Kimball et al. (27) ergab einen Prozentsatz von 54,7 % Männern zu 45,3 % Frauen, ein durchschnittliches Alter von 48,6 Jahren und in 45,5% der Fälle eine positive Familienanamnese. Eine Studie mit ähnlichen Ergebnissen wurde von Toledo-Pastrana et al. 2015 (28) über Patientinnen und Patienten aus Spanien veröffentlicht. Hierbei wurden 443 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis erfasst, welche

an der Virgen Macarena Health Area in Sevilla zwischen 1985 und Oktober 2011 behandelt worden waren. Auch hier fiel die Verteilung der Geschlechter mit 52,9% Männern zu 47,1% Frauen relativ gleichmäßig aus. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug 43 Jahre. Eine Familienanamnese wurde nicht erhoben (siehe Tab. 8). Die Daten zeigen, dass die Verteilung der an Psoriasis erkrankten und (mit Phototherapie) behandelten Patientinnen und Patienten sowohl auf globaler Ebene als auch regional in Spanien sowie in Österreich relativ ausgewogen zu sein scheint. Die Familienanamnese der Patientinnen und Patienten, deren Daten in dieser Diplomarbeit analysiert wurden, war in 35 von 70 Fällen im elektronischen Phototherapie-Dokumentationssystem festgehalten. Von diesen 35 Patientinnen und Patienten hatten 19 (54,3%) eine negative und 16 (45,7%) eine positive Familienanamnese einer Psoriasis (siehe Tab. 8). Dieses Ergebnis verglich sich gut mit jenem der Studie von Kimball et al (27).

In dieser Diplomarbeit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Effizienz der UVB 311nm-Therapie zwischen den Geschlechtern. Des Weiteren wurde das Alter der Patientinnen und Patienten und dessen möglicher Einfluss auf die erreichte PASI-Reduktion untersucht. Es zeigt sich ein Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der erzielten PASI-Reduktion lag nicht vor (siehe Tab. 6).

| Quelle                      | Anzahl der Patientinnen und Patienten | Männer (%) | Frauen (%) | Positive Familienanamnese für das Vorhandensein von Psoriasis (%) | Durchschnittsalter (Jahre) |
|-----------------------------|---------------------------------------|------------|------------|---|----------------------------|
| Diese Diplomarbeit          | 70                                    | 52,9       | 47,1       | 45,7  | 41                         |
| Kimball et al. 2014         | 11900                                 | 54,7       | 45,3       | 45,5  | 49                         |
| Toledo-Pastrana et al. 2015 | 443                                   | 52,9       | 47,1       | -   | 43                         |

Tabelle 8: Demographische Aspekte des Patientenkollektivs dieser Diplomarbeit im Vergleich zu ausgewählten internationalen Studien

## **4.1 Limitationen**

Als limitierender Faktor dieser Analyse sei die teilweise unvollständige Dokumentation von Patientendaten im elektronischen Patientendatenverwaltungssystem anzuführen. Bedingt dadurch konnten 52 Patientinnen und Patienten nicht in die Analyse integriert werden, da keine auswertbare Dokumentation über den Therapieverlauf und/oder den Therapieerfolg stattgefunden hat.

## **4.2 Schlussbetrachtung**

Zusammenfassend betrachtet ergibt die vorliegende Analyse, dass die UVB 311nm Phototherapie, angewendet unter Alltagsbedingungen, eine effiziente first-line Therapie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris ist. Unabhängig von dem Patientenalter, dem Geschlecht oder dem Ausgangs PASI-Wert, kam es durch eine Phototherapie mit UVB 311 nm zu einer PASI70-Reduktion bei 81% der behandelten Patientinnen und Patienten, ein Prozentsatz der kaum mit einer anderen Therapieform, einschließlich Biologika der jüngsten Generation, zu erzielen ist. Der Neuigkeitswert dieser Diplomarbeit besteht insbesondere in dem Nachweis, dass auch über Jahre kein signifikanter Wirkungsverlust der Therapie bei mehrmaliger Anwendung zu beobachten war.

## Literaturverzeichnis

- (1) Baker B. Recognition of psoriasis as a specific disease. In: Baker BS, editor. From arsenic to biologicals: a 200 year history of psoriasis: Garner Press; 2008. p. 1-5.
- (2) Van de Kerkhof P, Nestlé F. Psoriasis. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. Dermatology. Third Edition ed.: Elsevier Limited; 2012. p. 135-156.
- (3) Cameron JB, Van Voorhees AS. History of Psoriasis. In: Weinberg JM, Lebwohl M, editors. Advances in Psoriasis: A Multisystemic Guide. 1st ed.: Springer; 2014. p. 1-7.
- (4) Gudjonsson J, Elder J. Psoriasis: epidemiology. Clinics in Dermatology 2007; Volume 25(Issue 6):535-546.
- (5) Coors A TA. Erythemasquamöse Erkrankungen. In: Moll I, editor. Duale Reihe Dermatologie. 7th ed.: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 365-373.
- (6) Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2009;23(s2):1-70.
- (7) Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. In: Mallia C, Uitto J, editors. Rheumaderm: Springer; 1999. p. 221-225.
- (8) Puig L, Julià A, Marsal S. The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis. Dermatology (Actas Dermo-Sifiliográficas, English Edition) 2014 07/01;105(6):535-545.
- (9) Reich K, Mössner R, Neumann C, König IR, Westphal G, Ziegler A. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. Journal of Investigative Dermatology 2002;118(1):155-163.
- (10) Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. The American Journal of Human Genetics 2007;80(2):273-290.
- (11) Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. Nature Genetics 2012;44(12):1341-1348.
- (12) Salliot C, Dernis E, Lavie F, Cantagrel A, Gaudin P, Wendling D, et al. Diagnosis of peripheral psoriatic arthritis: recommendations for clinical practice based on data from the literature and experts opinion. Joint Bone Spine 2009;76(5):532-539.
- (13) Schön M. Pathophysiologie der Psoriasis. In: Schön M, editor. Aktuelle Dermatologie: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York; 2006. p. 169-175.

- (14) Volc S, Ghoreschi K. Pathophysiologische Grundlagen der Systemtherapien bei Psoriasis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016;14(6):557-573.
- (15) Fritsch P. Psoriasis. In: Fritsch P, editor. *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas*: Springer-Verlag; 2013. p. 360-365.
- (16) Bos J, De Rie M, Teunissen M, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *British Journal of Dermatology* 2005;152(6):1098-1107.
- (17) Weatherhead SC, Farr PM, Reynolds NJ. Spectral effects of UV on psoriasis. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2013;12(1):47-53.
- (18) Meinhardt M, Krebs R, Anders A, Heinrich U, Tronnier H. Absorption spectra of human skin in vivo in the ultraviolet wavelength range measured by optoacoustics. *Photochemistry and photobiology* 2009;85(1):70-77.
- (19) Zaga A. Available at: <http://www.my-uv.de/biologische-wirksamkeit-was-bedeutent-uva-uvb-und-uvc/>. Accessed 04/2017, 2017.
- (20) Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 1981;76(5):359-362.
- (21) Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. *F1000Research* 2016;5.
- (22) Singh TP, Schon MP, Wallbrecht K, Michaelis K, Rinner B, Mayer G, et al. 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/Th17 axis and induction of Foxp3+ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder. *The Journal of Immunology* 2010 Jun 15;184(12):7257-7267.
- (23) Dawe R, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright N, Ibbotson S, et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath- psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2003;148(6):1194-1204.
- (24) Gordon P, Diffey B, Matthews J, Farr P. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;41(5):728-732.
- (25) Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen–UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Archives of Dermatology* 2006;142(7):836-842.
- (26) Tahir R, Mujtaba G. Comparative efficacy of psoralen - UVA photochemotherapy versus narrow band UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan: JCPSP* 2004 Oct;14(10):593-595.
- (27) Kimball A, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with

psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease- based registry (PSOLAR). *British Journal of Dermatology* 2014;171(1):137-147.

(28) Toledo-Pastrana T, García-Hernández MJ, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez FM. Evaluation of 25 years of phototherapy for treating psoriasis at a teaching hospital in southern Spain. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2015;90(4):473-478.