

IQWiG-Berichte · Jahr: 2006 Nr. 14

Balneophototherapie

Abschlussbericht

Auftrag N04/04
Version 1.0
Stand: 21.12.2006

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Nutzenbewertung der Balneophototherapie

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2004

Interne Auftragsnummer:

N04/04

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN

1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offen zu legen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potentieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. sc. hum. Sandra Janatzek, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V., Essen
- Dipl. hum. Biol. Stefanie Thomas, MPH, Fachbereich Evidenz-basierte Medizin, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V., Essen

2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Torsten Schäfer, MPH, Institut für Sozialmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
- Dr. Phyllis I. Spuls, MD, PhD, Department of Dermatology, Dutch Cochrane Centre, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Im folgenden Text wird bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form verwendet. Dies erfolgt ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Abschlussbericht sollte wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Nutzenbewertung der Balneophototherapie. Abschlussbericht N04/04. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); November 2006.

KURZFASSUNG

Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgte durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung der Balneophototherapie.

Fragestellung

Ziele des vorliegenden Berichts waren

- die Nutzenbewertung der **asynchronen Balneophototherapie** (mit psoralenhaltiger Lösung [Bade-PUVA] oder mit einer Salzwasserlösung [Photosoletherapie]) im Vergleich untereinander und im Vergleich zu einer Balneophototherapie mit Leitungswasser oder zu einer in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Therapie oder zu gar keiner Behandlung bei Patienten mit *Psoriasis vulgaris* sowie
- die Nutzenbewertung der **synchronen Balneophototherapie** im Vergleich zur Balneophototherapie mit Leitungswasser oder zu einer in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Therapie oder zu keiner Behandlung jeweils bei Patienten mit *Psoriasis vulgaris*, *atopischem Ekzem (atopischer Dermatitis) im akuten Schub*, *Prurigo nodularis*, *Prurigo bei Nierenerkrankungen*, *Parapsoriasis en plaques*, *Ichthiosis vulgaris* oder *Vitiligo*

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Die Bewertung erfolgte auf Grundlage der Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und prospektiven kontrollierten Studien ohne randomisierte Zuteilung zu den oben genannten Vergleichen und in den genannten Indikationen. Für den Vergleich der Kanzerogenität zwischen Bade- und oraler PUVA wurden ergänzend auch retrospektive vergleichende Studien eingeschlossen. Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen wie Reduktion des Hautbeschwerdebildes, Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum, Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie, Besserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und Verminderung des Therapieaufwandes.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL separat für die asynchrone und synchrone Balneophototherapie (Erfassung jeweils bis März 2006). Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse der Primär- und relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte und evidenzbasierte Leitlinien) durchsucht sowie Studien aus den beim G-BA zur zugrunde liegenden Bera-

tung eingereichten Stellungnahmen und Industrieanfragen. Weiterhin wurden dem Institut 3 Abschlussberichte zu abgeschlossenen randomisierten Studien vorgelegt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Qualität der relevanten in den Bericht einzuschließenden Studien, ebenfalls durch 2 unabhängige Gutachter, wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapievergleichen und Therapiezielen geordnet einander gegenübergestellt.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben. Substanzielle Stellungnahmen wurden im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss erfolgte die Erstellung des Abschlussberichts.

Ergebnisse

Insgesamt wurden durch die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung 16 Studien identifiziert, die zunächst den Ein-/Ausschlusskriterien des zugrunde liegenden Berichtsplans genügten. Von diesen gingen 13 Studien mit insgesamt 2326 Patienten in die Nutzenbewertung ein. 9 der 13 Studien mit zusammen 2032 Patienten waren randomisiert. 11 Studien untersuchten die asynchrone Balneophototherapie bei Patienten mit einer Psoriasis, 2 Studien die synchrone Balneophototherapie (jeweils 1 Studie bei Patienten mit Psoriasis beziehungsweise bei Patienten mit atopischer Dermatitis). Studien zur synchronen Balneophototherapie bei Patienten mit *Prurigo nodularis*, *Prurigo bei Nierenerkrankungen*, *Parapsoriasis en plaques*, *Ichthiosis vulgaris* oder *Vitiligo* wurden nicht gefunden.

Von den eingeschlossenen Studien wiesen 7 leichte und 6 grobe Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

Zur vergleichenden Untersuchung der möglichen Kanzerogenität zwischen Bade- und oraler PUVA wurde in Abweichung vom Berichtsplan ergänzend eine retrospektive Studie identifiziert und eingeschlossen.

Asynchrone Balneophototherapie (Bade-PUVA-Therapie und Photosoletherapie)

Die 11 Studien untersuchten viele verschiedene Varianten der Balneophototherapie und auch viele unterschiedliche Kontrollinterventionen. Insgesamt wurden in den 11 Studien **11 verschiedene Therapievergleiche** angestellt.

Die weitaus größte Studie war die BP-BVDD-Studie mit 1241 Patienten in 4 Therapiearmen (Bade-PUVA, Photosoletherapie, Leitungswasserbad [LW] plus UVB-Bestrahlung, trockene UVB-Bestrahlung). Sie nahm damit einen besonderen Stellenwert bei der Bewertung ein. Ein grundsätzliches Problem bei der Interpretation dieser Studie war, dass sich deren Ergebnisse auf eine „Mischung“ aus verschiedenen in Deutschland zur Anwendung kommenden UVB-Bestrahlungsspektren (Schmalband- [SB], Breitband- [BB] und selektive UVB), das heißt auf

eine „Mischung“ verschiedener therapeutischer Maßnahmen, beziehen. Für die Photosoletherapie legten zusätzliche Auswertungen der BP-BVDD-Studie die Vermutung nahe, dass der Therapieeffekt nicht abhängig vom Bestrahlungstyp der Kontrollintervention ist, beziehungsweise dass der Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Bestrahlungstyp der Kontrollintervention keine bedeutsamen Unterschiede aufweist. Für die Bade-PUVA wurden solche Auswertungen jedoch nicht vorgelegt.

Für den Vergleich **Bade-PUVA vs. orale PUVA** gaben die Studien Hinweise auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA in Bezug auf das Auftreten von Übelkeit und – eingeschränkt – Erbrechen sowie Daten aus einer retrospektiven Untersuchung einen schwachen Hinweis bezüglich des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Daten zu den anderen Therapiezielen lagen nicht vor beziehungsweise zeigten keinen nennenswerten Unterschied. Da die Studien nicht erkennbar als Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheits-Studien konzipiert waren, kann dies jedoch nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden.

Für den Vergleich **Bade-PUVA vs. SB-UVB** gaben die Studien schwache Hinweise auf einen möglichen Vorteil der trockenen SB-UVB-Therapie hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit. Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen zeigten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden Therapien; Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien lagen nicht vor. Zu Lebensqualität und Therapieaufwand lagen ebenfalls keine Daten vor.

Für die Vergleiche **Bade-PUVA vs. UVB** und **Bade-PUVA vs. LW+UVB** (jeweils mit einer Mischung verschiedener UVB-Spektren in den Kontrollinterventionen) zeigte sich ein Vorteil der Bade-PUVA hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit. Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen waren uneinheitlich: Bezüglich der Verträglichkeitseinstufung durch Arzt und Patient und des Auftretens einer phototoxischen Reaktion ergaben sich Vorteile für die Bade-PUVA, allerdings wurden häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur trockenen UVB verzeichnet (statistisch nicht signifikant). Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien lagen nicht vor. Die Daten zur Lebensqualität zeigten keinen Unterschied zwischen den Therapien. Zum Therapieaufwand lagen keine Daten vor.

Für den Vergleich **Sole+SB-UVB vs. SB-UVB** ergaben die Studien Hinweise auf einen möglichen Vorteil von Sole+SB-UVB hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes, allerdings auch Hinweise auf einen möglichen Nachteil zu Ungunsten der Sole+SB-UVB im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (ohne nähere Spezifizierung). Daten zu den anderen Therapiezielen lagen nicht vor beziehungsweise waren nicht interpretierbar.

Für die Vergleiche **Sole+UVB vs. UVB** und **Sole+UVB vs. LW+UVB** (jeweils mit einer Mischung verschiedener UVB-Spektren) fand sich ein Vorteil der Sole+UVB hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit. Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen waren uneinheitlich: Bezüglich der Verträglichkeitseinstufung durch Arzt und Patient zeigten sich Vorteile der Sole+UVB

gegenüber der trockenen UVB, allerdings lagen bezüglich des Auftretens einer phototoxischen Reaktion Hinweise auf Nachteile der Sole+UVB gegenüber der LW+UVB vor. Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien lagen nicht vor. Die Daten zur Lebensqualität zeigten keinen Unterschied zwischen den Therapien. Zum Therapieaufwand lagen keine Daten vor.

Für die Vergleiche **Sole+BB-UVB vs. BB-UVB** und **Sole+BB-UVB vs. BB-UVB** sowie **Sole+SB-UVB vs. Solebad** wurden keine Unterschiede zwischen den Therapien nachgewiesen. Die Daten der zugrunde liegenden Studie waren allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

Für den Vergleich **Bade-PUVA vs. Sole+UVB** gab es Hinweise auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit. Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen ergaben Hinweise auf vereinzelte Vorteile der Bade-PUVA. Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien lagen nicht vor. Die Daten zur Lebensqualität zeigten keinen Unterschied zwischen den Therapien. Zum Therapieaufwand lagen keine Daten vor.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren)

Die Ergebnisse der beiden Studien zur Indikation Psoriasis vulgaris und atopische Dermatitis lassen sich unter Berücksichtigung der Designschwächen der zugrunde liegenden Studien und der beobachteten Effekte wie folgt zusammenfassen: Bei der Indikation Psoriasis vulgaris zeigte sich ein Vorteil des Verfahrens im Vergleich zur trockenen Schmalband-UVB-Bestrahlung, bei der atopischen Dermatitis ergaben sich lediglich Hinweise auf einen Vorteil. Alle genannten Vorteile beziehen sich auf das Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ und daraus abgeleitet indirekt auch auf das Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“. Bezüglich des Therapieziels „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ sind die Ergebnisse dahingehend einheitlich, dass keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen waren. Daten zu möglichen (langfristigen) Folgeschäden der Therapien lagen nicht vor. Für das Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ gab es Hinweise, dass bei der Psoriasis vulgaris die symptomatische Besserung durch die synchrone Balneophototherapie auch mit einer günstigen Beeinflussung der Lebensqualität einhergeht, vor allem im Bereich der körperlichen Beschwerden und im Empfinden des eigenen Gesundheitszustandes. Bei der atopischen Dermatitis wurden keine günstigen Effekte auf die Lebensqualität nachgewiesen. Daten zum Therapieziel „Verminderung des Therapieaufwandes“ lagen nicht vor.

Beide Studien haben **Limitationen**, die ihre Aussagekraft beeinträchtigen: Die trockene UVB-Behandlung als alleinige Kontrollintervention erscheint nicht adäquat. Eine Vergleichsintervention „Leitungswasser-BPT“ hätte wichtige Informationen über einen unspezifischen Effekt durch das Bad liefern können. Die nicht verblindete Befunderhebung kann zu einer Verzerrung geführt haben. Des Weiteren war die Zahl der Therapieabbrüche auf eigenen Wunsch der Patienten in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Verumgruppe. Bei dem

unverblindeten Design ist die Abgrenzung von einem „Enttäuschungseffekt“ somit schwierig. Bezüglich der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag die Rate der fehlenden Werte zwischen 20 und 30 %. Die Daten zur Beobachtung über den Zeitraum des Therapieendes sind nicht verwertbar, da offensichtlich (in beiden Gruppen) eine intensive krankheitsbezogene Therapie nach Interventionsende stattfand und ein hoher Anteil (zumeist > 30 %) fehlender Werte zu verzeichnen war.

Fazit

In dem vorliegenden Bericht wurden 3 Formen der Balneophototherapie bewertet: Die Bade-PUVA-Therapie, die asynchrone Photoletherapie und die synchrone Balneophototherapie. Als Indikationen wurde die **Psoriasis vulgaris** für alle 3 genannten Verfahren, nur für die synchrone Balneophototherapie zusätzlich auch die **atopische Dermatitis** untersucht.

- Die **asynchrone Bade-PUVA** hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise LW+UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen.
- Die **asynchrone Photoletherapie** (Sole+UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch LW+UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.
- Für die **Bade-PUVA** gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der **asynchronen Photoletherapie** (Sole+UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention.
- Für die **Bade-PUVA** besteht gegenüber der **oralen PUVA** ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.
- Zum Therapieziel Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität liegen für **alle Formen der asynchronen Balneophototherapie** keine Belege für einen Zusatznutzen oder Schaden vor.
- Für die **synchrone Balneophototherapie** (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der *Indikation Psoriasis vulgaris* ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Thera-

pieziel krankheitsbezogene Lebensqualität. Bei Patienten mit *atopischer Dermatitis* gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.

Schlüsselwörter:

Balneophototherapie, Bade-PUVA, Photosoletherapie, TOMESA-Verfahren, Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis, systematische Übersicht

INHALTSVERZEICHNIS

KURZFASSUNG	iv
INHALTSVERZEICHNIS	x
TABELLENVERZEICHNIS	xiv
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	xvi
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	xvii
1 HINTERGRUND	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Psoriasis	1
1.3 Atopische Dermatitis	2
1.4 Phototherapie	3
1.5 Photochemotherapie	3
1.6 Balneophototherapie	4
1.7 Leitlinien zur Balneophototherapie	4
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	6
3 PROJEKTABLAUF	7
3.1 Verlauf des Projekts	7
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	7
4 METHODEN	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	9
4.1.3 Zielgrößen.....	10
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	10
4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien.....	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Literaturrecherche.....	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	12
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	13
4.2.4 Vorgelegte Unterlagen.....	13
4.2.5 Identifizierung relevanter Studien.....	13

4.2.6	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	14
4.3	Informationsbewertung	14
4.3.1	Datenextraktion	15
4.3.2	Studien- und Publikationsqualität	15
4.3.3	Konsistenz der Informationen	16
4.4	Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1	Charakterisierung der Studien	16
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	17
4.4.3	Meta-Analyse	17
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	17
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	18
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	18
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	18
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	19
5	ERGEBNISSE	20
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	20
5.1.2	Studienregister.....	24
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	24
5.1.4	Anfragen an Hersteller	24
5.1.5	Anfragen an Autoren	24
5.1.6	Informationen aus der Anhörung	24
5.1.7	Resultierender Studienpool	25
5.1.7.1 Asynchrone Balneophototherapie	26
5.1.7.2 Synchroner Balneophototherapie	27
5.1.8	Darstellung der zunächst eingeschlossenen Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingehen	27
5.2	Charakteristika der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien	28
5.2.1	Anzahl eingeschlossener und in die Nutzenbewertung eingehender Studien ..	28
5.2.2	Kurzbezeichnungen der Therapien.....	29
5.2.3	Studiendesign und Studienpopulationen	30
5.2.3.1 Asynchrone Balneophototherapie: Bade-PUVA.....	30
5.2.3.2 Asynchrone Balneophototherapie: Photosoletherapie	41

5.2.3.3 Synchroner Balneophototherapie	48
5.2.4 Studien- und Publikationsqualität	53
5.2.4.1 Asynchrone Balneophototherapie: Bade-PUVA.....	53
5.2.4.2 Asynchrone Balneophototherapie: Photosoletherapie	62
5.2.4.3 Synchroner Balneophototherapie	66
5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen – asynchrone Balneophototherapie.....	70
5.3.1 Bade-PUVA	71
5.3.1.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes.....	71
5.3.1.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit	75
5.3.1.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie	78
5.3.1.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität....	83
5.3.1.5 Verminderung des Therapieaufwandes	84
5.3.2 Asynchrone Photosoletherapie	85
5.3.2.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes.....	85
5.3.2.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit	88
5.3.2.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie	90
5.3.2.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität....	93
5.3.2.5 Verminderung des Therapieaufwandes	95
5.3.3 Bade-PUVA vs. asynchrone Photosoletherapie	96
5.3.3.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes.....	96
5.3.3.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit	97
5.3.3.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie	97
5.3.3.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität....	98
5.3.3.5 Verminderung des Therapieaufwandes	99
5.3.4 Überblick über die Ergebnisse zu den Therapiezielen	100
5.4 Ergebnisse zu Therapiezielen – synchrone Balneophototherapie.....	103
5.4.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes.....	103
5.4.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit	104
5.4.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie.....	105
5.4.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität.....	106
5.4.5 Verminderung des Therapieaufwandes	108
5.5 Meta-Analyse	108

5.6	Sensitivitätsanalysen	108
5.7	Subgruppenanalysen	108
5.8	Zusammenfassung	109
6	DISKUSSION	113
7	FAZIT	124
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	125
8.1	Asynchrone Balneophototherapie.....	125
8.1.1	Bade-PUVA	125
8.1.2	Asynchrone Photosoletherapie	126
8.2	Synchrone Balneophototherapie.....	127
9	LITERATUR	128
ANHANG A: Suchstrategien.....		132
A.1:	Suchstrategien zur asynchronen Balneophototherapie	132
A.2:	Suchstrategien zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA)	139
ANHANG B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien.....		145
B.1:	Durch die Recherche zur asynchronen Balneophototherapie identifizierte Literatur	145
B.2:	Durch die Recherche zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA) identifizierte Literatur	156
ANHANG C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten und HTA-Berichte		161
ANHANG D: Anfragen zu Studien an und Antworten von Autoren.....		162
D.1:	Anfragen zu BP-BVDD (2004)	162
D.2:	Anfrage zu Calzavara-Pinton (1994)	162
D.3:	Anfrage zu Léauté-Labrèze (2001)	163
ANHANG E: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....		164
Liste der in den Stellungnahmen genannten Studien		178
ANHANG F: Stellungnahmen		180

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien zur Bade-PUVA.....	26
Tabelle 2: Eingeschlossene Studien zur asynchronen Photosoletherapie	27
Tabelle 3: Charakteristika der <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	34
Tabelle 4: Relevante Zielkriterien in den <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA.....	35
Tabelle 5: Charakteristika der <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	36
Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlungen in den <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	37
Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlungen in den <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	38
Tabelle 8: Charakteristika der Patienten in den <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	39
Tabelle 9: Charakteristika der Patienten in den <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	40
Tabelle 10: Charakteristika der <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie.....	44
Tabelle 11: Charakteristika der <i>nichtrandomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie.....	45
Tabelle 12: Charakterisierung der Behandlungen in den <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie	46
Tabelle 13: Charakterisierung der Behandlungen in der <i>nichtrandomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie	47
Tabelle 14: Charakteristika der Patienten in den <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie	48
Tabelle 15: Charakteristika der Patienten in der <i>nichtrandomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie	48
Tabelle 16: Charakteristika der Studien zur synchronen Balneophototherapie	50
Tabelle 17: Charakteristika der Behandlungen in den Studien zur synchronen Balneophototherapie.....	51
Tabelle 18: Charakteristika der Patienten in den Studien zur synchronen Balneophototherapie.....	52
Tabelle 19: Studien- und Publikationsqualität der <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	60
Tabelle 20: Studien- und Publikationsqualität der <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	61
Tabelle 21: Studien- und Publikationsqualität der <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie	64
Tabelle 22: Studien- und Publikationsqualität der <i>nichtrandomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie	65
Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität der Studien zur synchronen Balneophototherapie.....	69

Tabelle 24: Übersicht über die <i>Therapievergleiche</i> in den eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien	70
Tabelle 25: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA.....	73
Tabelle 26: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB	74
Tabelle 27: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB.....	77
Tabelle 28: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA	80
Tabelle 29: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB.....	82
Tabelle 30: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Bade-PUVA versus UVB und LW-UVB.....	83
Tabelle 31: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, BB-UVB, UVB und LW-UVB	87
Tabelle 32: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus Soletherapie	88
Tabelle 33: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Photosoletherapie versus UVB und LW-UVB	90
Tabelle 34: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, UVB und LW-UVB.....	92
Tabelle 35: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Photosole- versus Soletherapie	93
Tabelle 36: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, UVB und LW-UVB.....	94
Tabelle 37: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Photosoletherapie versus Soletherapie	94
Tabelle 38: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie.....	96
Tabelle 39: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie	97
Tabelle 40: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie ...	98

Tabelle 41: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie	99
Tabelle 42: Grobe Übersicht über die Ergebnisse zu den Therapievergleichen bei der Bewertung der asynchronen Balneophototherapie.....	102
Tabelle 43: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ - synchrone Balneophototherapie	103
Tabelle 44: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ - synchrone Balneophototherapie	104
Tabelle 45: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ - synchrone Balneophototherapie.....	105
Tabelle 46: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ - synchrone Balneophototherapie	107

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Asynchrone Balneophototherapie: Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein- / Ausschlusskriterien)	22
Abbildung 2: Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Therapie): Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein-/Ausschlusskriterien).....	23

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
8-MOP	8-Methoxypsoralen
AE	Atopisches Ekzem
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ARGE	Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen
BB-UVB	Breitband-UVB
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V.
BPT	Balneophototherapie
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standard of Clinical Trials
EMBASE	Exerpta Medica Database
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNB	Deutscher Neurodermitis Bund e.V.
DPB	Deutscher Psoriasis Bund e.V.
EMA	European Medicines Agency
EST	Erythema, Scale, and Thickness
FEH	Fragebogen zum Erleben von Hautbeschwerden
FLQA-d	Freiburger Lebensqualitäts-Assessment für chronische Hauterkrankungen
G.I.N.	Guidelines International Network
GIS	Global Improvement Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LOCF	Last Observation Carried Forward
LW	Leitungswasser(bad)
MED	Minimale Erythemdosis
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
MPD	Minimale Phototoxische Dosis
n. g.	nicht genannt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (Fortsetzung)

Abkürzung	Bedeutung
NHS HTA	National Health Services Health Technology Assessment
OC	Observed Cases
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDI	Psoriasis Disability Index
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen + UVA
PV	Psoriasis vulgaris
QoL	Quality of Life
R/L-Randomisierung	Rechts-Links-Randomisierung
RCT	Randomized Controlled Trial
S-PASI	Selbstbeurteilungs-PASI
sBPT	synchrone Balneophototherapie
SB-UVB	Schmalband-UVB
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SEI-Score	Scaling, Erythema and Induration-Score
SGB	Sozialgesetzbuch
sign.	Signifikant(e)
SIP	Sickness Impact Profile
SOC	System Organ Class
TMP	Trimethylpsoralen
TLS	Target Lesion Score
TOMESA	Totes Meer Salz
UVA/UVB	Ultraviolettstrahlung-A/-B
VAS	Visuelle Analog-Skala
ZK	Zielkriterium

1 HINTERGRUND

1.1 Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 08.12.2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der **Balneophototherapie** beauftragt.

Hierzu liegt dem G-BA zum einen ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 03.12.2004 zur Überprüfung der ambulanten asynchronen Balneophototherapie für die Indikation Psoriasis vulgaris gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V vor. Dieser stützt sich im Wesentlichen auf den Abschlussbericht der vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD) in Auftrag gegebenen Studie „Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis“ (nachfolgend als „BP-BVDD-Studie“ bezeichnet). Am 14.04.2005 wurde eine überarbeitete Version des Endberichts dieser Studie vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet.

Zum anderen liegt ein Antrag des AOK-Bundesverbandes vom 17.12.2004 zur Überprüfung der ambulanten synchronen Balneophototherapie bei verschiedenen Hautkrankheiten gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V vor, der sich auf die (damals zu erwartenden) Ergebnisse eines Modellvorhabens der bayrischen Primärkassen für das sogenannte „TOMESA-Verfahren“ stützt (TOMESA = Totes-Meer-Salz); hier wurde mit der Abgabe eines Abschlussberichtes über das Modellvorhaben im August 2005 gerechnet. In dem Modellvorhaben sollten ursprünglich neben der Psoriasis und atopischen Dermatitis noch weitere Indikationen untersucht werden, was jedoch aufgrund von Rekrutierungsproblemen wieder aufgegeben wurde (laut Telefonat mit Herrn Biglari [Firma OKEIDO] am 17.05.2005). Am 27.03.2006 wurden dem IQWiG zum Modellvorhaben 2 Abschlussberichte (jeweils einer zur Psoriasis [Prüfplan-Nummer 411-KB-04-02-0000] und zur atopischen Dermatitis [Prüfplan-Nummer 411-KB-04-01-0000]) übersendet (nachfolgend als „TOMESA_PV-Studie“ beziehungsweise „TOMESA_AE-Studie“ bezeichnet).

Die Auftragskonkretisierung erfolgte am 23.06.2005.

1.2 Psoriasis

Die Psoriasis vulgaris stellt mit einer geschätzten Prävalenz von 1-2 % in der Weltbevölkerung eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen dar. Zuverlässige epidemiologische Daten zur Inzidenz der Erkrankung in Deutschland liegen nicht vor [1].

Die Ausprägung der Erkrankung kann sehr unterschiedlich sein und interindividuell und intraindividuell stark variieren. Die Hautveränderungen werden durch den Laien oft als „ansteckende Erkrankung“ fehlinterpretiert. Das Gemiedenwerden empfinden die Betroffenen als

eine schwere Belastung: Es kann zu sozialer Isolation führen und die Lebensqualität der Patienten dadurch erheblich eingeschränkt werden [2].

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle Erkrankung, wobei genetische Faktoren eine wesentliche Rolle spielen [3]. Sie ist nicht heilbar und hat einen chronisch rezidivierenden Verlauf. Eine Vielzahl von Therapien, mit der sich die Symptome der Krankheit weitgehend eindämmen lassen, steht jedoch zur Verfügung. Es sind dies äußerliche (topische) Therapien in Form von Salben u. ä., innerliche (systemische) Therapien, verschiedene Formen der Phototherapie (s. u.) und Kombinationen dieser Optionen [4,5].

1.3 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (synonym: atopisches Ekzem) ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, deren klassisches Erscheinungsbild und Lokalisation altersabhängig unterschiedlich ausgeprägt sind und die zumeist mit starkem Juckreiz einhergeht. Das Ausmaß der Hautbeteiligung kann von diskreten, umschriebenen Arealen bis zur flächenhaften Erkrankung des gesamten Hautorgans variieren. Je nach Lokalisation und Ausdehnung der atopischen Dermatitis bis hin zu entzündlichen Veränderungen der gesamten Haut (Erythrodermie) kann es sich jedoch um eine schwere Hauterkrankung handeln, die die Lebensqualität deutlich und langfristig mindert [6].

Die Ursache der atopischen Dermatitis ist bislang nicht bekannt. Sowohl die genetische Prädisposition als auch zahlreiche Auslösefaktoren spielen für die Erstmanifestation und das Auftreten der Erkrankungsschübe eine wichtige Rolle [7,8].

Die Häufigkeit der atopischen Dermatitis bis zum Schulanfang ist in den letzten Jahrzehnten in Deutschland deutlich gestiegen und liegt derzeit zwischen 8 und 16 % [9]. Die meisten Neuerkrankungen beobachtet man in den ersten beiden Lebensjahren. Die atopische Dermatitis weist ein altersabhängig unterschiedliches Befallsmuster auf. Sie ist in ihrer klinischen Ausprägung wechselnd und im Einzelfall unterschiedlich durch subakute beziehungsweise chronische ekzematöse Hautveränderungen gekennzeichnet. Der Verlauf der atopischen Dermatitis ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere. Die Erkrankung kann häufig rezidivieren. Auch geringgradig ausgeprägte Manifestationen haben manchmal schwere Beeinträchtigungen und psychische Belastungen zur Folge. Eine Spontanheilung ist allerdings jederzeit möglich [10].

Die Behandlung der atopischen Dermatitis erfordert eine Vielzahl von Maßnahmen, die individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollte. Hierzu gehört zum einen die Reduktion und Vermeidung individueller Provokationsfaktoren und zum anderen eine angepasste symptomorientierte Basis- und Ekzemtherapie. Zum Einsatz kommen topische Therapien (v. a. Kortikosteroide und Calcineurininhibitoren), systemische Therapien und verschiedenen Formen der Phototherapie (s. u.) [9].

1.4 Phototherapie

Grundsätzlich können zur Behandlung chronisch entzündlicher Hauterkrankungen verschiedene Arten der Phototherapie (=UV-Behandlung) eingesetzt werden, die sich durch die Wellenlänge des eingesetzten UV-Lichtes unterscheiden. Therapeutisch genutzt wird zum einen UVB-Strahlung (Wellenlänge 280-320 nm), die sich unterteilen lässt in Schmalband-UVB (311 nm), Breitband-UVB (280-320 nm) und die selektive UVB (300-320 nm). Zum anderen kann UVA-Strahlung (Wellenlänge 320-400 nm) beziehungsweise UVA1-Strahlung (Wellenlänge 340-400 nm) zum Einsatz kommen. Auch Kombinationen aus UVA und UVB sind möglich [11]. Außerdem kann für isolierte Psoriasis herde der Excimer-Laser eingesetzt werden [12].

Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris werden vorwiegend alle o. g. UVB-Spektren sowie UVA kombiniert mit einem lichtsensibilisierenden Medikament, die sogenannte PUVA-Therapie (s. u.) eingesetzt. Bezüglich der UVB-Therapie gibt es Hinweise dafür, dass die Schmalband-UVB der Breitband-UVB überlegen [13] und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist [14].

Bei der atopischen Dermatitis kommen alle o. g. UVA- und UVB-Therapien grundsätzlich zur Anwendung. Es gibt Hinweise auf eine Überlegenheit von UVA1 gegenüber einer kombinierten UVA-UVB-Behandlung sowie von Schmalband-UVB gegenüber einer UVA-Behandlung. Insgesamt fehlen jedoch Studien, die direkt alle erwähnten UV-Behandlungsoptionen untereinander vergleichen [10].

1.5 Photochemotherapie

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis, schwerer Formen des atopischen Ekzems sowie einiger der anderen oben erwähnten, selteneren Indikationen kann eine Sonderform der Licht(UV)-Behandlung, die sogenannte PUVA-Therapie (Psoralene + UVA [Ultraviolettstrahlung-A]) angewendet werden. Hier werden lichtsensibilisierende Medikamente (Psoralene) in Form von Tabletten verabreicht und die Patienten anschließend nach 1-2 Stunden mit UVA-Licht bestrahlt. Dieses Verfahren gehört bei der Psoriasis vulgaris, gemessen an der Reduktion des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Scores, zu den wirksamsten Therapien [4,5,15], ist jedoch wegen seines hohen Aufwandes (mehrere Behandlungen pro Woche) und starker Einschränkungen im täglichen Leben (Tragen einer Schutzbrille und komplettes Meiden von Sonnenlicht am Tage der Bestrahlung) von Patienten nicht gut akzeptiert [16]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass mit einer hohen kumulativen UVA-Gesamtdosis das Risiko von bösartigen Erkrankungen der Haut steigt. Zahlreiche Untersuchungen beschreiben ein vermehrtes Auftreten von Spinaliomen und Basaliomen [17,18], einige jedoch auch ein vermehrtes Auftreten von genitalen Tumoren beim Mann [19] und malignen Melanomen [20].

1.6 Balneophototherapie

Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie.

Es gibt grundsätzlich 2 Typen von Balneophototherapie:

- *asynchrone Balneophototherapie*: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und
- *synchrone Balneophototherapie*: Bestrahlung während des Bades.

Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in 2 Formen vor:

- *Bade-PUVA*: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.
- *asynchrone Photosoletherapie*: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht.

Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-Meer-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-Meer-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.

Zusammenfassend sind also diese 3 Formen der Balneophototherapie zu unterscheiden:

- | | | |
|---------------------------------------|---|-----------|
| - Bade-PUVA | } | asynchron |
| - asynchrone Photosoletherapie | | |
| - TOMESA-Therapie | → | synchron |

Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. Die Badedauer und -temperatur haben möglicherweise einen Einfluss auf die Effektivität und Nebenwirkungen und sollten deshalb nach einem genormten Schema angewendet werden [21,22].

1.7 Leitlinien zur Balneophototherapie

Eine systematische Leitlinienrecherche zum Thema Balneophototherapie wurde in der Guidelines International Network (G.I.N.) Database, über „leitlinien.de“ und die Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE im Mai 2005 durchgeführt. Gesucht wurde nach Leitlinien

zum Thema Psoriasis, atopisches Ekzem und Photodermatologie. Lediglich sechs Leitlinien [9,11,12,15,23,24] äußern sich zur Balneophototherapie. In keiner der Leitlinien wird eine konkrete Empfehlung zur Balneophototherapie ausgesprochen. Belege für die mangelnde Evidenz werden nicht angegeben. Eine Nachrecherche im April 2006 ergab hierzu keine neuen Aspekte. Im Juli 2006 wurde die S3-Leitlinie der DDG online veröffentlicht. In dieser wird die Bade-PUVA-Therapie anhand von 3 Studien [25-27] als mindestens vergleichbar wirksam gegenüber der oralen PUVA-Therapie bewertet. Eine konkrete Therapieempfehlung erfolgt jedoch nicht explizit, sondern bezieht sich allgemein auf die Phototherapie [12].

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der **asynchronen Balneophototherapie**
 - mit psoralenhaltiger Lösung oder
 - mit einer Salzwasserlösung

im Vergleich untereinander und im Vergleich zur Balneophototherapie mit Leitungswasser oder zu einer in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Therapie oder zu gar keiner Behandlung bei Patienten mit *Psoriasis vulgaris* hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele sowie

- die Nutzenbewertung der **synchronen Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren)** im Vergleich zur Balneophototherapie mit Leitungswasser oder zu einer in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Therapie oder zu keiner Behandlung jeweils bei Patienten mit *Psoriasis vulgaris, atopischem Ekzem im akuten Schub, Prurigo nodularis, Prurigo bei Nierenerkrankungen, Parapsoriasis en plaques, Ichthiosis vulgaris oder Vitiligo* hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 PROJEKTABLAUF

3.1 Verlauf des Projekts

Nach der Auftragserteilung durch den G-BA mit Datum vom 08.12.2005 und der schriftlichen Konkretisierung des Auftrags am 23.06.2005 wurde der Berichtsplan erstellt und mit Datum vom 05.08.2005 auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht [28]. Mit dem Ziel, patientenrelevante Endpunkte auch aus Sicht von Patienten zu definieren, waren vorher Patientenvertreter konsultiert worden: Am 30.06.2005 Vertreter des Deutschen Psoriasis Bund e.V. (DPB) und ebenfalls am 30.06.2005 Vertreter des Deutschen Neurodermitis Bund e.V. (DNB).

Für die abschließende Erstellung der vorläufigen Bewertung, des Vorberichtes, musste auf die Übersendung der Abschlussberichte zum Modellvorhaben des „TOMESA-Verfahrens“ gewartet werden, die am 27.03.2006 im IQWiG eingingen (siehe Kapitel 1).

Der Vorbericht wurde in der Version am 14.06.2006 dem Kuratorium des IQWiG und dem G-BA übermittelt und am 21.06.2006 im Internet veröffentlicht.

Zum Vorbericht konnten bis einschließlich 12.07.2006 schriftlich Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Er wurde zudem einem externen Review durch zwei Gutachter unterzogen. Substanzielle Stellungnahmen wurden dann am 09.08.2006 im IQWiG im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht diskutiert. Zu dieser Erörterung wurden alle Personen, die substanziell Stellung genommen hatten, sowie die externen Reviewer eingeladen. Weitere Teilnehmer waren die externen Sachverständigen und Mitarbeiter des IQWiG. Die schriftlichen Stellungnahmen sowie das Verlaufsprotokoll und die Teilnehmerliste der Erörterungsrunde finden sich in Anhang E beziehungsweise F.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der acht Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und –bewertung sowie an der Erstellung des Vor- und Abschlussberichts beteiligt waren.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- modifizierte Bewertung des Aspekts „Vermischung der UVB-Spektren“ im Rahmen der BP-BVDD-Studie,
- Einschluss auch retrospektiver vergleichender Studien zwischen oraler und Bade-PUVA im Hinblick auf das Auftreten bösartiger Erkrankungen.

4 METHODEN

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 05.08.2005 [28] vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichterstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese im Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Bezüglich der *asynchronen Balneophototherapie* wurden Studien zu Patienten mit einer Psoriasis vulgaris untersucht, jedoch weder mit Sonderformen der Psoriasis noch mit Psoriasisarthritis, da die Balneophototherapie hierfür nicht indiziert ist. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.

Bezüglich der *synchronen Balneophototherapie* wurden Studien zu Patienten mit folgenden Hauterkrankungen eingeschlossen:

- Psoriasis vulgaris, jedoch weder Sonderformen der Psoriasis noch Psoriasisarthritis,
- atopisches Ekzem im akuten Schub,
- Prurigo nodularis,
- Prurigo bei Nierenerkrankungen,
- Parapsoriasis en plaques,
- Ichthiosis vulgaris,
- Vitiligo.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen stellten die oben erwähnten 3 Formen der Balneophototherapie dar:

- Bade-PUVA,
- asynchrone Photosoletherapie,
- TOMESA-Therapie (=synchrone Photosoletherapie).

Als Vergleichsinterventionen wurden Balneophototherapie mit Leitungswasser und alle in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Therapien der jeweiligen Erkrankungen betrachtet. Auch Kontrollgruppen ohne jegliche Behandlung wären ggf. in die Betrachtung eingeflossen.

Bei Kombinationstherapien wurden nur Studien mit vergleichbarer zusätzlicher Therapie in den Gruppen untersucht.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome),
- Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum,
- Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit-)Therapie,
- Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte),
- Verminderung des Therapieaufwandes.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für den zu erstellenden Bericht sollten primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Um allerdings wegen der bislang verfügbaren, begrenzt erscheinenden Evidenzlage [22] keine wesentlichen Ergebnisse zu übersehen, wurden auch nicht randomisierte, *prospektive* Interventionsstudien mit *zeitlich paralleler Kontrolle* in der Betrachtung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1 A	Für Studien zur asynchronen Balneophototherapie: Patienten mit einer Psoriasis vulgaris, jedoch weder mit Sonderformen der Psoriasis noch mit Psoriasisarthritis <i>beziehungsweise</i>
E1 B	Für Studien zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA-Therapie): Patienten mit einer Psoriasis vulgaris (jedoch weder mit Sonderformen der Psoriasis noch mit Psoriasisarthritis), atopischem Ekzem im akuten Schub, Parapsoriasis en plaques, Ichthiosis vulgaris, Vitiligo, Prurigo nodularis und Prurigo bei Nierenerkrankungen
E2	Prüfintervention: UV-Therapie mit kombinierter Badebehandlung (Solebad, psoralenhaltige Bäder)
E3	Vergleichsintervention: Balneophototherapie mit Leitungswasser und alle in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Therapien der jeweiligen Erkrankungen, die jeweils unterschiedlichen Formen der Balneophototherapie (s. Kapitel 2) sowie Kontrollgruppen ohne jegliche Therapie
E4	Optionen für Kombinationsbehandlungen: <ol style="list-style-type: none"> 1. in beiden Gruppen keine zusätzliche Behandlung 2. in beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und zugelassene Therapien der jeweiligen Erkrankungen
E5	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E6	Randomisierte kontrollierte Studien und prospektive kontrollierte klinische Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe
E7	Publikationen in Englisch, Deutsch, Holländisch, Französisch, Spanisch und Italienisch

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar ^(a)
A4	keine Studie, sondern Übersichtsarbeit/systematischer Review/HTA (Health Technology Assessment); alle darin erwähnten Studien wurden überprüft und gegebenenfalls beschafft

a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements^b genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung der Balneophototherapie bei den o. g. Erkrankungen wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL),
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte und evidenzbasierte Leitlinien).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte getrennt nach asynchroner (Anhang A1) und synchroner Balneophototherapie (Anhang A2). Die Tabellen enthalten die einzelnen Schritte der Suchstrategien; die unterste Zeile einer Tabelle gibt jeweils das Endergebnis der Suchstrategie an.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien erfolgte eine Anfrage beim Hersteller von Meladinine[®]-Lösungskonzentrat bei Anwendung für eine Bade-PUVA-Therapie (Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf).

^b Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. JAMA 2001; 285: 1987-1991.

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die durch die Literaturrecherche gefundenen Dokumente wurden gegebenenfalls durch weitere relevante Studien aus der in 4.2.2 beschriebenen Suche ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen kontaktiert, wenn im Laufe der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.4 Vorgelegte Unterlagen

Durch den G-BA wurden folgende Unterlagen zu konkreten Studien zur Verfügung gestellt:

- Abschlussbericht (in der Version 2 vom 15.12.2004) zur in Abschnitt 1 erwähnten Studie „Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis“ [29], die vom Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD) in Auftrag gegeben wurde (BP-BVDD-Studie).
- Folien eines Vortrages „Pressekonferenz zum Modellprojekt der Arbeitsgemeinschaft (ARGE) der Primärkrankenkassen Bayerns zur TOMESA-Therapie unter wissenschaftlicher Begleitung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg“ zum in Abschnitt 1 erwähnten Modellvorhaben der bayrischen Primärkassen zum TOMESA-Verfahren.

Von der AOK Bayern wurden zum Modellvorhaben zum TOMESA-Verfahren 2 Abschlussberichte, einer zur Indikation Psoriasis vulgaris (Prüfplan-Nummer 411-KB-04-02-000) [30] und der zweite zur Indikation atopische Dermatitis (Prüfplan-Nummer 411-KB-04-01-000) [31], am 27.03.2006 übersendet.

Darüber hinaus wurden die beim G-BA zur zugrunde liegenden Beratung eingereichten Stellungnahmen zur Verfügung gestellt. Die Literaturangaben aus diesen Stellungnahmen wurden dem aus der Literaturrecherche resultierenden Pool von Zitaten für das erste Screening (siehe nachfolgenden Abschnitt) hinzugefügt.

4.2.5 Identifizierung relevanter Studien

Die bibliographischen Angaben der Publikationen beziehungsweise Dokumente (gemäß vorangehenden Abschnitten) wurden für die weitere Steuerung, Bearbeitung und Archivierung in eine Datenbank importiert.

Im ersten Auswahlschritt (erstes Screening) wurde anhand des Titels und des Abstracts (so weit vorhanden) entschieden, welche Publikationen anhand der oben genannten Ein- und

Ausschlusskriterien als „sicher nicht relevant (sicherer Ausschluss)“ eingeordnet und für den weiteren Prozess ausgeschlossen werden konnten. Dies galt für Publikationen, die von 2 Gutachtern unabhängig voneinander als „nicht relevant“ bewertet wurden. Alle übrigen Publikationen galten als „potentiell relevant“. Für die in themenrelevanten (systematischen) Übersichten beziehungsweise HTA-Berichten berücksichtigten Studien wurde ein Abgleich mit dem Ergebnis der Primärforschung vorgenommen.

Für den zweiten Auswahlritt (zweites Screening) wurden die Volltexte aller Publikationen, die im ersten Auswahlritt als „potentiell relevant“ kategorisiert wurden, beschafft. Einer der zu beschaffenden Volltexte war in spanischer Sprache verfasst. Diese Publikation wurde von einem für diese Aufgabe herangezogenen Sprachkundigen mit medizinischer Expertise übersetzt. Alle potentiell relevanten Studien wurden von beiden Gutachtern unabhängig voneinander im Volltext gesichtet, um zu entscheiden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als „sicher relevant (sicherer Einschluss)“ eingeordnet werden konnten. In Zweifelsfällen wurde die Entscheidung durch einen Konsens herbeigeführt. Für jede ausgeschlossene Arbeit wurde ein zwischen den beiden Gutachtern *abgestimmter Ausschlussgrund* erarbeitet. Diese abgestimmten Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screenings sind ausführlich in **Anhang B** dokumentiert.

4.2.6 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgten eine schriftliche Anhörung sowie eine mündliche Erörterung der schriftlich eingereichten Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten gegebenenfalls in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und ggf. zusätzlicher Informationsquellen (z. B. Antworten auf Autorenanfragen) ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Studiendaten,
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität,
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und ggf. zwischen unterschiedlichen Informationsquellen zur selben Studie.

Am Ende dieses 3-schrittigen Prozesses wurde unter Berücksichtigung der Studien- und Publikationsqualität sowie der Konsistenz der Informationen abschließend für jede Studie entschieden, ob die jeweilige Studie Eingang in die Nutzenbewertung fand und daher eine detaillierte Beschreibung der Studie im vorliegenden Bericht erfolgte.

4.3.1 Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von 2 Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen.

Nach der unabhängigen Datenextraktion verglichen beide Gutachter ihre jeweiligen Auswertungen miteinander. Bei inhaltlichen Diskrepanzen in einzelnen Bewertungskriterien wurde nach nochmaliger Textdurchsicht eine gemeinsame Auslegung im Konsensverfahren festgelegt. Auf diesem Wege wurde für jede eingeschlossene Studie zusätzlich ein zwischen den beiden Bewertern *abgestimmter* Datenextraktionsbogen erarbeitet.

Diese abgestimmten Datenextraktionsbögen bildeten zusammen mit den verfügbaren Publikationen/Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

4.3.2 Studien- und Publikationsqualität

Da ein vollständig verblindetes Studiendesign bei den diesem Bericht zugrunde liegenden Forschungsfragen kaum realisierbar erschien, stellte eine verblindete Erhebung zumindest der Zielgrößen ein wesentliches Qualitätskriterium der zu bewertenden Studien dar.

Außerdem wurde beachtet, inwiefern sich die zu vergleichenden Gruppen bis auf die zu prüfende Intervention in anderen Aspekten im Rahmen der Balneophototherapie oder der begleitenden Behandlung unterschieden.

Um den Langzeiteffekt der Balneophototherapie und das Auftreten von Komplikationen überprüfen zu können, ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit erforderlich. Deshalb war die Beobachtungsdauer der Studien ein weiteres Qualitätsmerkmal.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität randomisierter kontrollierter Studien wurden extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung,
- Verblindung der Zielkriterienerhebung,
- vollständige Beschreibung von eventuellen Dropouts beziehungsweise keine wesentliche Verletzung des Intention-to-treat-Prinzips.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wurde das Ergebnis der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität zusammenfassend im Rahmen der standardisierten Datenextraktion klassifiziert. Hierfür wurde das 4-kategorielle Merkmal des standardisierten Extraktionsbogens „biometrische Qualität“ verwendet; die 4 Kategorien sind:

- keine erkennbaren Mängel,

- leichte Mängel (es wird davon ausgegangen, dass deren Behebung die Ergebnisse und insbesondere die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde.),
- grobe Mängel (es wird davon ausgegangen, dass deren Behebung die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage stellen könnte),
- unklar.

Diese Qualitätsklassifizierung sollte ggf. einer Sensitivitätsanalyse im Rahmen einer Meta-Analyse dienen.

Die Bewertung der „biometrischen Qualität“ der Studien wurde im Kontext des Designs der Studien, das heißt in Abhängigkeit vom Studientyp („randomisierte klinische Studie“ und „nicht randomisierte prospektive Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle“), abgegeben.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation(en) bedingt.

4.3.3 Konsistenz der Informationen

An die Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden. Sofern sich hieraus – aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergaben, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse der Studien wurden jeweils für den gesamten Studienpool der eingeschlossenen Studien zusammenfassend dargestellt. Die Darstellung erfolgte hierbei separat für die verschiedenen Formen der Balneophototherapie (Bade-PUVA, asynchrone Photosoletherapie, TOMESA-Therapie).

Bei der Datenextraktion wurden generell nur die für den vorliegenden Bericht relevanten Teile einer Studie extrahiert. Handelte es sich beispielsweise um eine Studie, bei der eine für den vorliegenden Bericht irrelevante Therapiegruppe mitgeführt wurde (zum Beispiel Rowe 1985 [32]), so wurden die Informationen zu dieser Therapiegruppe *nicht* extrahiert.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien, die auch in die Nutzenbewertung eingehen, wurden – nach Zielgrößen geordnet – dargestellt. Die Darstellung erfolgte separat für die 3 Formen der Balneophototherapie und ebenfalls separat für randomisierte und nicht randomisierte Studien.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertungen (Effektschätzer, zugehöriges Konfidenzintervall, p-Wert) wurden, soweit vorhanden, aus den Studienpublikationen/Unterlagen extrahiert. Waren diese Angaben in der Publikation nicht angegeben, wurden sie selbst berechnet, sofern die dafür erforderlichen Daten verfügbar waren. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte dann mit Fishers exaktem Test für dichotome Zielkriterien, mit dem t-Test für quantitative Zielkriterien und mit dem Chiquadrat-Test für ordinale Zielkriterien. Diese p-Werte entstammen unadjustierten Analysen, da adjustierte Analysen auf der Basis der publizierten Daten nicht möglich sind.

Ergebnisse zu einem Zielkriterium wurden nur dann im vorliegenden Bericht dargestellt, wenn sie auf **mindestens 70 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten** basieren, beziehungsweise wenn der Anteil der fehlenden Werte kleiner als 30 % war.

4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, sollte eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts erfolgen.

Im Vorgriff auf die Ergebnisse sei an dieser Stelle schon angemerkt, dass auf Basis der verfügbaren Daten eine Meta-Analyse nicht durchführbar war.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, zum Beispiel anhand des 4-kategoriellen Merkmals „biometrische Qualität“-(siehe Abschnitt 4.3.2),
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT- [Intention-to-Treat]-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

Die vorgesehenen Sensitivitätsanalysen waren auf Basis der verfügbaren Daten nicht durchführbar.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Art der Erkrankung,
- Geschlecht,
- Alter,
- Hauttyp.

Auch die Durchführung von Subgruppenanalysen war auf Basis der verfügbaren Daten nicht möglich.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Laufe der Bearbeitung haben sich im Vergleich zu der im Berichtsplan vorab dargestellten Methodik Änderungen ergeben. Diese betreffen einerseits die Notwendigkeit einer Spezifizierung oder Verdeutlichung eines Sachverhalts ohne wesentliche inhaltliche Relevanz, andererseits auch das methodische Vorgehen selbst. Die wesentlichen Änderungen sind im Folgenden aufgelistet.

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- Gemäß Einschlusskriterien sollten nicht randomisierte Studien nur dann eingeschlossen werden, wenn sie *prospektiv* sind. Bei einigen der gefundenen Studien war es nicht möglich, eindeutig zu entscheiden, ob es sich um prospektive oder retrospektive Studien handelt. Es wurde festgelegt, solche Studien – sofern sie alle anderen Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen – *einzuschließen*.
- Gemäß Einschlusskriterien sollten nicht randomisierte Studien nur dann eingeschlossen werden, wenn sie eine *zeitlich parallele* Kontrollgruppe besitzen. Bei einigen der gefundenen Studien war es nicht möglich, eindeutig zu entscheiden, ob Verum- und Kontrollgruppe tatsächlich zeitlich parallel angelegt waren. Es wurde festgelegt, solche Studien – sofern sie alle anderen Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen – *einzuschließen*.
- Ergebnisse zu einem Zielkriterium wurden nur dann im vorliegenden Bericht dargestellt, wenn sie auf mindestens 70 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten basieren, beziehungsweise wenn der Anteil der fehlenden Werte kleiner als 30 % ist.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

- Umformulierung der Einschlusskriterien E1 A/B in der Übersichtstabelle (Abschnitt 4.1.6), so dass sie mit dem Text (4.1.1) übereinstimmen.
- In der Formulierung des Einschlusskriteriums E6 in der Übersichtstabelle wurde der Begriff „prospektiv“ (für die nicht randomisierten Studien) ergänzt. Dieser war zuvor nur im Text (4.1.4), nicht aber in der Übersichtstabelle explizit genannt.
- Es wurde das Ausschlusskriterium A4 „keine Studie, sondern Übersichtsarbeit/systematischer Review/HTA; alle darin erwähnten Studien wurden überprüft und gegebenenfalls beschafft“ ergänzt.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde betont, dass die Durchführung der Bade-PUVA im Vergleich zur oralen PUVA eine offensichtlich deutlich weniger belastende Maßnahme für den Patienten sei. Weiterhin wurde ausführlich diskutiert, dass die potentielle, dosisabhängige Kanzerogenität der oralen PUVA-Therapie in Kohortenstudien umfangreich dokumentiert sei, zur Bade-PUVA-Therapie hingegen bisher in der Literatur keine Hinweise auf ein entsprechend erhöhtes Risiko zu finden seien. Um diesen Aspekt ausreichend zu berücksichtigen, wurden – abweichend von der im Berichtsplan definierten Methodik – auch retrospektive vergleichende Studien zwischen oraler und Bade-PUVA, die mittels der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Literaturrecherche identifiziert worden waren, bezüglich des Auftretens bösartiger Erkrankungen eingeschlossen und bewertet.

5 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Meta-Analysen sowie Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

Im Weiteren werden – zur Vereinfachung der Darstellung – auch die Abschlussberichte der BP-BVDD-Studie und des Modellvorhabens zum TOMESA-Verfahren als „**Publikationen**“ bezeichnet.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde separat für asynchrone und synchrone Balneophototherapie durchgeführt. Sie erfolgte am 17.10.2005 (MEDLINE), 18.10.2005 (EMBASE) und 20.10.2005 (CENTRAL) für die asynchrone Balneophototherapie sowie am 17.10.2005 (MEDLINE), 18.10.2005 (EMBASE) und 08.11.2005 (CENTRAL) für die synchrone Balneophototherapie. Eine Nachrecherche für beide Balneophototherapieformen in den bibliographischen Datenbanken fand am 16.03.2006 in MEDLINE und EMBASE, am 22.03.2006 in CENTRAL statt. Die Ergebnisse der Recherchen sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt. Diese Darstellungen enthalten:

- die Ergebnisse der Recherche in den bibliographischen Datenbanken,
- den Abschlussbericht der BP-BVDD-Studie (siehe 4.2.4),
- die Abschlussberichte des Modellvorhabens zum TOMESA-Verfahren (siehe 4.2.4),
- das Ergebnis der Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter Übersichten, von HTA-Berichten und evidenzbasierter Leitlinien sowie in den Literaturverzeichnissen der eingeschlossenen Publikationen,
- das Ergebnis der Durchsicht derjenigen Literaturstellen aus den beim G-BA eingereichten Stellungnahmen (siehe 4.2.4),
- das Ergebnis der Durchsicht derjenigen von der Firma Galderma Laboratorium GmbH genannten Literaturstellen (siehe 4.2.2),
- die Ergebnisse der Nachrecherche in den bibliographischen Datenbanken.

Asynchrone Balneophototherapie

Die Erstrecherche in den Datenbanken ergab insgesamt 2130 Treffer (MEDLINE n=818, EMBASE n=1043, CENTRAL n=269). Nach Entfernung der Duplikate (615) verblieben 1515 Treffer für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 1359 als nicht relevant ausgeschlossen, demnach blieben 156 potentiell relevante Publikationen übrig. Hinzu kamen noch 4 Artikel aus der Durchsicht der Literatur der Firma Galderma, 4 Publikationen aus den Literaturverzeichnissen der Stellungnahmen an den G-BA und 2 aus den Literaturverzeichnissen der Primär- und Sekundärliteratur. Im zweiten Screening wurden 151 Publikationen ausgeschlossen, so dass 15 Publikationen für die weitere Bearbeitung verblieben. Die Ausschlüsse sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in Anhang B.1 dokumentiert.

Die Nachrecherche ergab insgesamt 69 Treffer (MEDLINE n=18, EMBASE n=45, Cochrane Central n=6). Nach Entfernung der Duplikate (17) verblieben 52 Publikationen für die Auswahl von Studien. Diese konnten komplett im ersten Screening als nicht relevant ausgeschlossen werden.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Therapie)

Die Erstrecherche in den Datenbanken ergab insgesamt 171 Treffer (MEDLINE n=70, EMBASE n=70, CENTRAL n=31). Nach Entfernung der Duplikate (57) verblieben 114 Publikationen für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 58 als nicht relevant ausgeschlossen, so dass zunächst 56 potentiell relevante Publikationen übrig blieben. Hinzu kamen noch 2 Publikationen aus der Durchsicht der Literaturverzeichnisse der Primär- und Sekundärliteratur und die beiden Abschlussberichte des Modellvorhabens zum TOMESA-Verfahren. Im zweiten Screening wurden bis auf die beiden Abschlussberichte zum TOMESA-Verfahren alle Publikationen ausgeschlossen. Diese sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen in **Anhang B.2** dokumentiert.

Bei der Nachrecherche wurde 1 Treffer (Cochrane Central n=1) erzielt, der aber bereits in der ersten Recherche gefunden wurde und somit als Duplikat ausgeschlossen werden konnte.

In **Anhang B.3** findet sich eine Liste aller ausgeschlossenen Literaturzitate aus den beim G-BA eingereichten Stellungnahmen. In **Anhang B.4** sind die im Primärscreening identifizierten, potentiell relevanten und im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Literaturstellen der Firma Galderma Laboratorium GmbH aufgelistet.

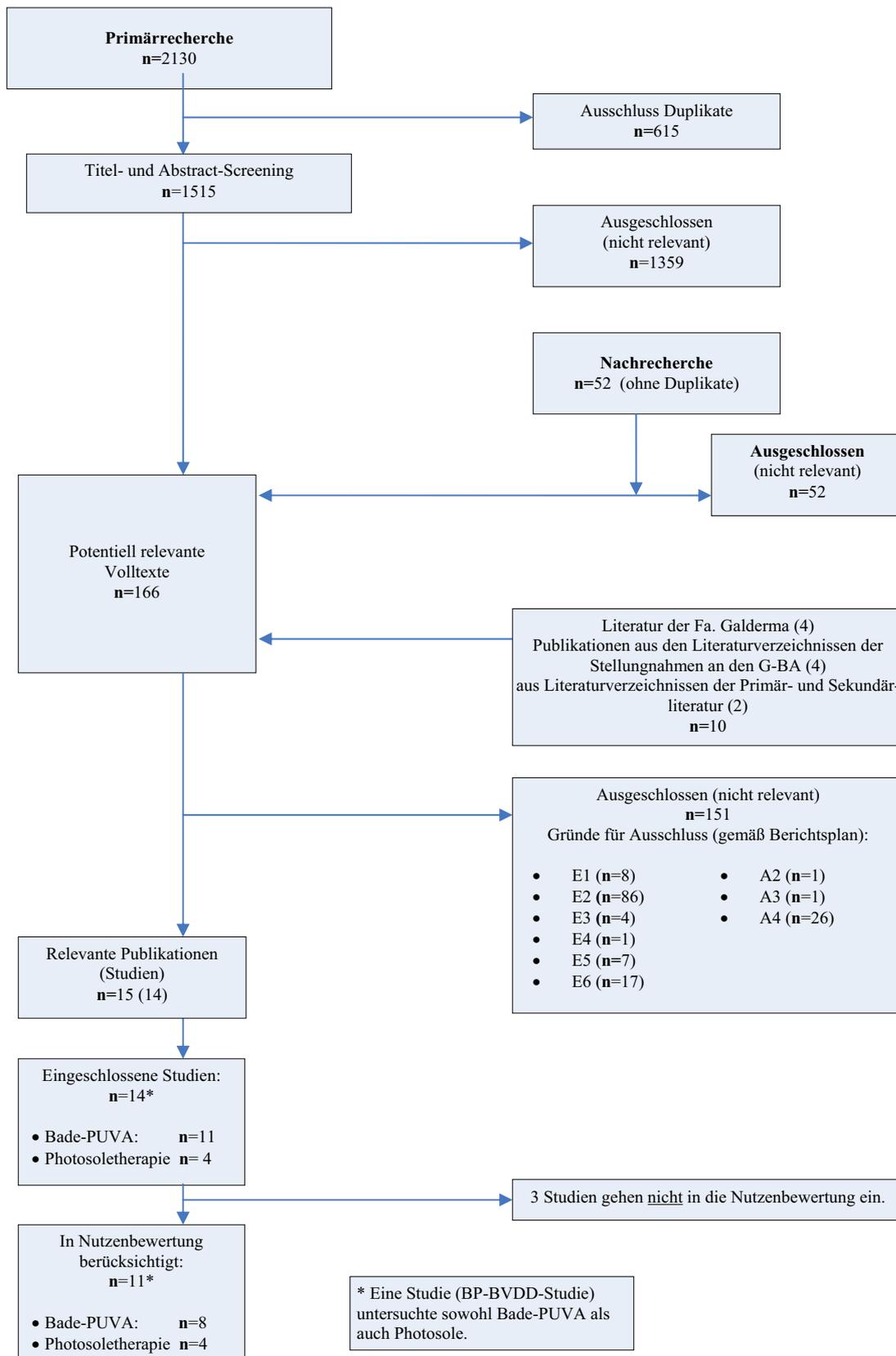


Abbildung 1: Asynchrone Balneophototherapie: Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein- /Ausschlusskriterien des Berichtsplans)

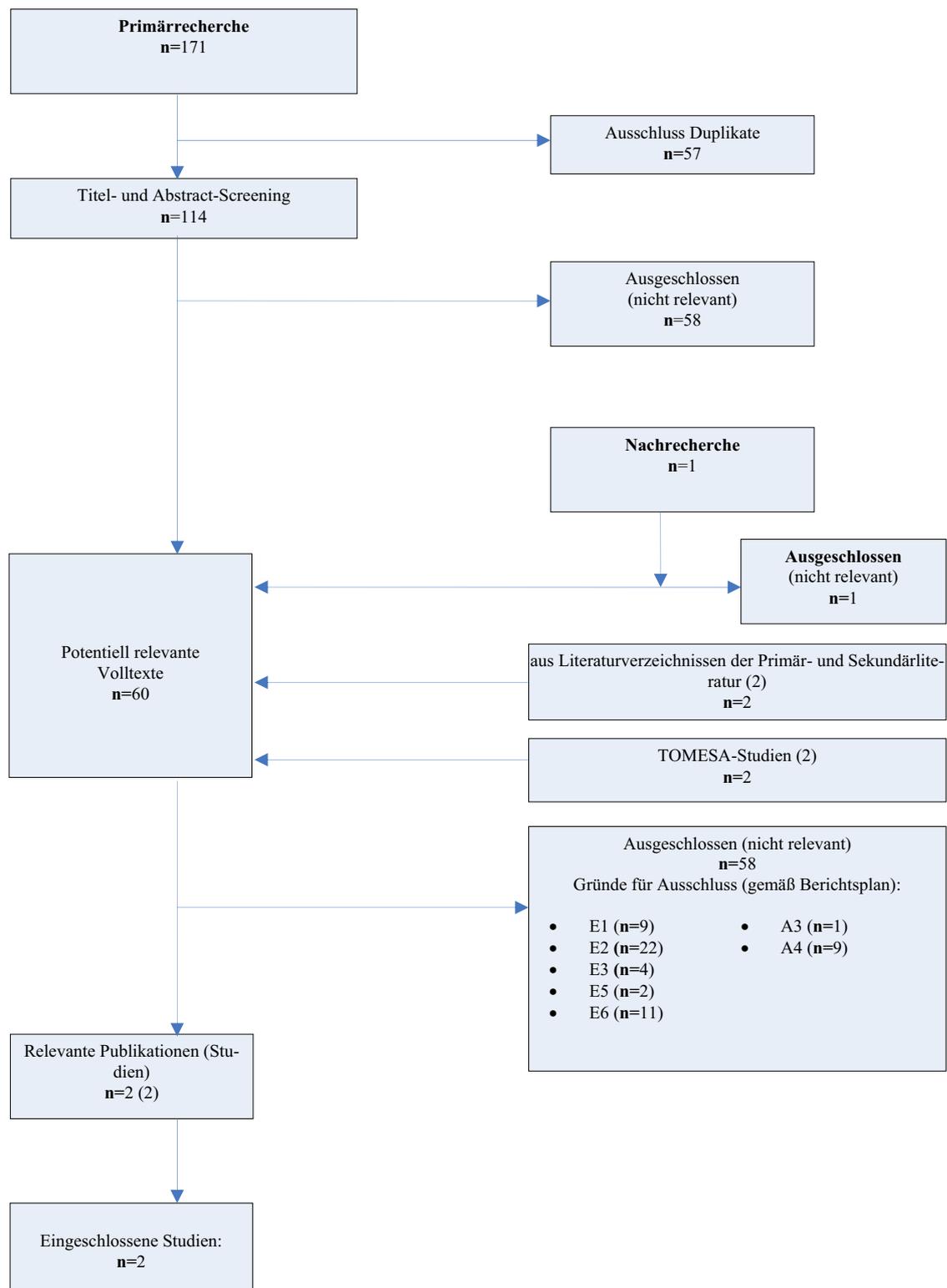


Abbildung 2: Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Therapie): Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein-/Ausschlusskriterien des Berichtsplans)

5.1.2 Studienregister

In Studienregistern wurde nicht recherchiert.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Nach Zulassungsunterlagen wurde nicht recherchiert.

5.1.4 Anfragen an Hersteller

Hinweise auf unveröffentlichte Studien ergab die Anfrage bei der Firma Galderma Laboratorium GmbH nicht.

5.1.5 Anfragen an Autoren

Bezüglich verschiedener inhaltlicher Fragen zu Studienpublikationen wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung entsprechende Anfragen an die Autoren formuliert.

Es erfolgten 2 Anfragen bei den Autoren der BP-BVDD-Studie [29]. Im Zuge der ersten Anfrage wurden noch folgende Dokumente zu der Studie zur Verfügung gestellt:

- „Studienplan“ (Endversion vom 11.04.2001),
- „Statistischer Analyseplan – Endauswertung“ (Version 3 vom 15.07.2004),
- „Prüfbogen zur Studie“ (Case Report Form),
- Zusatzauswertungen (Anhänge 1 bis 5 des Schreibens vom 08.09.2005), die im Abschlussbericht nicht enthalten sind.

Die zweite Anfrage betraf die Möglichkeit der Durchführung spezifischer Subgruppenanalysen hinsichtlich der UVB-Bestrahlungsart (SB-UVB, BB-UVB oder selektive-UVB), die allerdings zunächst negativ beschieden wurde. Im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung ergaben sich jedoch diesbezüglich weitere Informationen (s. Abschnitt 5.1.6).

Weitere Anfragen wurden beim Autor der Studie Calzavara-Pinton (1994) [33] und eine Anfrage bei den Autoren der Studie Léauté-Labrèze (2001) [34] vorgenommen. Alle Anfragen wurden beantwortet. Details zu den Inhalten der Anfragen und zu den erhaltenen Antworten finden sich in **Anhang C**.

5.1.6 Informationen aus der Anhörung

Nach der Publikation des Vorberichtes wurde seitens der Durchführenden der BP-BVDD-Studie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine bisher nicht veröffentlichte Berechnung nachgereicht. Es handelte sich um eine logistische Regression, die zusätzlich einen Interakti-

onstern (Gruppe*Typ der UVB-Bestrahlung) enthielt. Dies führte zu einer Änderung der Bewertung der Studie dahingehend, dass die Aussagen zum Problem der Vermischung der UVB-Spektren modifiziert wurden (s. Abschnitte 5.2.4.1, 5.8).

In den Stellungnahmen wurden keine den Ein- und Ausschlusskriterien des dem vorliegenden Bericht zugrunde liegenden Berichtsplans genügenden Studien genannt, die nicht im Vorbericht berücksichtigt wurden.

5.1.7 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden durch die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung **17 Arbeiten** (14 Zeitschriftenpublikationen, 3 [bislang] unveröffentlichte Studienabschlussberichte) identifiziert, die den in 4.1 beschriebenen Ein-/Ausschlusskriterien genügen. In diesen Arbeiten werden insgesamt **16 Studien** beschrieben. 14 Studien untersuchten die asynchrone Balneophototherapie bei Patienten mit einer Psoriasis, 2 Studien (innerhalb des Modellprojekts der bayrischen Primärkassen zum TOMESA-Verfahren) die synchrone Balneophototherapie (jeweils 1 Studie bei Patienten mit Psoriasis beziehungsweise bei Patienten mit atopischem Ekzem).

Eine Liste der eingeschlossenen Studien/Publicationen mit bibliographischen Angaben findet sich in Kapitel 7.

Eine der eingeschlossenen Arbeiten ist in spanischer Sprache (Rosón 2005) [35] verfasst, zu der eine deutsche Übersetzung erstellt wurde. Diese Übersetzung diente als Grundlage für die Datenextraktion.

Eine weitere eingeschlossene Arbeit ist in italienischer Sprache (Calzavara-Pinton 1994) [33] verfasst. Ergänzend lag zu dieser Studie mit 72 Patienten eine englischsprachige Publikation [25] vor, in der – nach Auskunft der Erstautorin (siehe **Anhang C**) – vermutlich ein *Teilkollektiv* (von 44 Patienten) der in der italienischsprachigen Publikation beschriebenen Studie dargestellt ist. Diese englischsprachige Publikation wurde hier neben der italienischsprachigen Publikation formal *eingeschlossen*, auch wenn die Informationen aus der englischsprachigen Publikation nur ergänzend – nicht als weitere Studie – herangezogen werden konnten. Deshalb sind, wie oben beschrieben, 17 Arbeiten, aber nur 16 Studien in den vorliegenden Bericht zunächst eingeschlossen worden.

5.1.7.1 Asynchrone Balneophototherapie

Die **14 eingeschlossenen Studien** zur asynchronen Balneophototherapie verteilen sich wie folgt auf die beiden Formen der asynchronen Balneophototherapie:

Bade-PUVA:	11* Studien (12 Publikationen), davon	randomisiert:	6 Studien (6 Publikationen)
		nicht randomisiert:	5 Studien (6 Publikationen)
Asynchrone Photosoletherapie:	4* Studien (4 Publikationen), davon	randomisiert:	3 Studien (3 Publikationen)
		nicht randomisiert:	1 Studie (1 Publikation)

* Hierbei wurde eine Studie (BP-BVDD) „doppelt“ gezählt, da sie sowohl Bade-PUVA als auch asynchrone Photosoletherapie untersucht.

Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die 14 zunächst eingeschlossenen Studien – separat für Bade-PUVA und asynchrone Photosoletherapie.

In die eigentliche (Nutzen)Bewertung gingen die Ergebnisse von 3 der eingeschlossenen Studien aufgrund besonders schwerwiegender Mängel nicht ein. Diese Mängel waren in den 3 Fällen derart gravierend, dass die Ergebnisse aus den Studien als nicht ausreichend sicher interpretierbar eingeschätzt wurden. Nähere Angaben zu diesen 3 Studien finden sich in Abschnitt 5.1.8.

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien zur Bade-PUVA

	Studie	Volltext in Form von		geht in Nutzenbewertung ein (ja/nein)
		Publikation	Studienbericht	
RCTs	BP-BVDD-Studie (2004)* [29]	X		ja
	Collins (1992) [26]	X		ja
	Cooper (2000) [27]	X		ja
	Dawe (2003) [36]	X		ja
	Snellman (2004) [37]	X		ja
	Sridhar (1992) [38]	X		NEIN
Nicht randomisierte, kontrollierte Studien	Calzavara-Pinton (1994) [33]	X		ja
	Calzavara-Pinton (1994) [25]	X		
	Lowe (1986) [39]	X		ja
	Rosón (2005) [35]	X		ja
	Rowe (1985) [32]	X		NEIN
	Turjanmaa (1985) [40]	X		NEIN

* dieselbe Studie wie die in Tabelle 2 aufgeführte BP-BVDD-Studie

Tabelle 2: Eingeschlossene Studien zur asynchronen Photosoletherapie

	Studie	Volltext in Form von		geht in Nutzenbewertung ein (ja/nein)
		Publikation	Studienbericht	
RCTs	BP-BVDD-Studie (2004)* [29]		X	ja
	Dawe (2005) [41]	X		ja
	Léauté-Labrèze (2001) [34]	X		ja
Nicht randomisierte, kontrollierte Studien	Boer (1982) [42]	X		ja

* dieselbe Studie wie die in Tabelle 1 aufgeführte BP-BVDD-Studie

5.1.7.2 Synchroner Balneophototherapie

Bei der Literaturrecherche wurde keine Studie zur synchronen Balneophototherapie identifiziert, die den Ein-/Ausschlusskriterien genüge.

Es verblieb somit allein das Modellvorhaben der bayrischen Primärkassen zum TOMESA-Verfahren (siehe Abschnitt 1) zur Bewertung der synchronen Balneophototherapie. Da innerhalb des Modellprojekts 2 unterschiedliche Indikationen (Psoriasis vulgaris und atopische Dermatitis) mit unterschiedlichen Wirksamkeitskriterien untersucht wurden, wird im Folgenden von 2 Studien zur synchronen Balneophototherapie gesprochen („TOMESA_PV-Studie“ und „TOMESA_AE-Studie“).

5.1.8 Darstellung der zunächst eingeschlossenen Studien, die *nicht* in die Nutzenbewertung eingehen

3 der zunächst eingeschlossenen Studien gingen nicht in die eigentliche Nutzenbewertung ein. Ihre Ergebnisse werden in diesem Bericht nicht dargestellt. Alle 3 Studien untersuchten die asynchrone Balneophototherapie, und zwar die Bade-PUVA (siehe Tabelle 1). Im Folgenden werden die Gründe für die Nichtberücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung erläutert:

Sridhar 1992 schlossen 22 indische Patienten (Hauttyp IV-V) mit einer „stabilen“ Psoriasis und einem Befall von mehr als 20 % der Körperoberfläche in eine randomisierte, „double dummy“-verblindete Studie im Parallelgruppendedesign ein, bei der die Bade-PUVA mit einer oralen PUVA-Therapie (jeweils 11 Patienten) verglichen wurde. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen wurde nicht näher beschrieben, so dass unklar bleibt, ob eine verdeckte Zuordnung und eine Verblindung der Behandler gewährleistet waren. Die Ergebnisse zum einzig berichteten Wirksamkeitskriterium (sogenannter „erythema, scale, and thickness [EST] score“) der Studie waren trotz einer verblindeten Erhebung nicht aussagekräftig, da sich bereits die Baselinewerte dieses Kriteriums statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschieden. Deshalb wären für die Baselinewerte adjustierte Auswertungen zwin-

gend erforderlich. Diese wurden jedoch nicht angegeben (auch sonstige Basischarakteristika wie zum Beispiel das Alter der Patienten nicht) und waren anhand der berichteten Daten auch nicht nachträglich durchführbar. Im Übrigen bestanden erhebliche Inkonsistenzen und Implausibilitäten in den dargestellten Ergebnissen. Aus diesem Grund ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Rowe 1985 verglichen 6 Patienten, die eine Bade-PUVA erhalten hatten, mit 9 Patienten mit einer sogenannten „Pinsel-PUVA“, bei der die Psoralenlösung durch einmaliges Überstreichen mit einem Wattetupfer appliziert wurde. In der Bade-PUVA-Gruppe wurde der linke Arm beim Bad ausgespart, um einen intraindividuellen Vergleich mit einer alleinigen UVA-Bestrahlung zu ermöglichen. Eine Aussparung der „Pinselung“ an bestimmten Körperstellen ist auch für die „Pinsel-PUVA“-Gruppe anzunehmen, da Ergebnisse zur Kontrolle analog zur Bade-PUVA-Gruppe berichtet wurden, jedoch ohne nähere Details. Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Gruppen kann der Arbeit nicht entnommen werden. Auch die Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn bezüglich wesentlicher Basischarakteristika ist unklar. Aufgrund einer völlig unzureichenden Beschreibung der Studie und wesentlicher Daten sind die Ergebnisse nicht interpretierbar. Die Relevanz der intraindividuellen Vergleiche der Psoriasisaktivität an einzelnen Körperstellen (zum Beispiel linker Arm) mit derjenigen am restlichen Körper ist darüber hinaus fragwürdig, da systemische Effekte und damit Vermischungen der Therapieeffekte nicht klar zu trennen sind.

Turjanmaa 1985 behandelten 50 Patienten mit einer Bade-PUVA und stellten sie 43 Patienten mit einer oralen PUVA-Therapie gegenüber. Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Gruppen kann der Arbeit nicht entnommen werden. Auch die Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn bezüglich wesentlicher Basischarakteristika ist unklar. Aufgrund einer völlig unzureichenden Beschreibung der Studie und wesentlicher Daten sind die Ergebnisse nicht interpretierbar. Im Übrigen wurde ohne nähere Begründung die ursprünglich 5-kategoriell definierte Zielgröße zur Veränderung des Hauterscheinungsbildes als 3-kategoriell ausgewertet, und die Auswertungen basierten nicht auf Patienten, sondern auf Behandlungszyklen.

5.2 Charakteristika der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien

Nachfolgend werden nur noch die eingeschlossenen Studien beschrieben, die in die Nutzenbewertung eingingen.

5.2.1 Anzahl eingeschlossener und in die Nutzenbewertung eingehender Studien

Zur **asynchronen** Balneophototherapie wurden insgesamt 11 Studien mit zusammen 1790 Patienten eingeschlossen, davon sind 7 randomisierte (1496 Patienten) und 4 nicht randomisierte Studien (294 Patienten). Da in der BP-BVDD-Studie sowohl eine Bade-PUVA als auch eine Photosoletherapie untersucht wurde, ergeben sich bei einer weiteren Aufspaltung insge-

samt 8 Studien (1644 Patienten) für die Bewertung der Bade-PUVA, davon fünf randomisierte (1365 Patienten) und 3 nicht randomisierte Studien (279), und zur Bewertung der Photosolebehandlung 4 Studien (1387 Patienten), davon 3 randomisiert (1372 Patienten) und 1 nicht randomisiert (15 Patienten).

Zur **synchronen** Balneophototherapie wurden 2 randomisierte Studien (siehe 5.1.7.2) mit 367 Patienten für die Indikation Psoriasis vulgaris und 180 Patienten für die Indikation atopisches Ekzem eingeschlossen (TOMESA_PV- und TOMESA_AE-Studie). Beim TOMESA-Verfahren handelt es sich um eine Photosoletherapie.

5.2.2 Kurzbezeichnungen der Therapien

In den Studien, in denen eine Bestrahlung mit **UVB**-Licht zur Anwendung kam – sei es als trockene UVB-Therapie, in Kombination mit vorherigem Solebad (Photosoletherapie) oder in Kombination mit Leitungswasser –, wurden 3 verschiedene Formen der UVB-Bestrahlung unterschieden:

- Schmalband-UVB (311 nm) (im Weiteren kurz: „*SB-UVB*“),
- Breitband-UVB (280-320 nm) (im Weiteren kurz: „*BB-UVB*“),
- Selektive UVB (300-320 nm) (im Weiteren *selektive UVB*),

das heißt, die Unterscheidung erfolgte nach dem verwendeten Bestrahlungsspektrum (s. Kapitel 1).

Die asynchrone Photosoletherapie kam in den Studien mit jeder dieser 3 Bestrahlungsvarianten vor; entsprechend werden im Weiteren folgende Kurzbezeichnungen verwendet:

- *Sole+SB-UVB* = asynchrone Photosoletherapie mit SB-UVB,
- *Sole+BB-UVB* = asynchrone Photosoletherapie mit BB-UVB,
- *Sole+ selektive UVB* = asynchrone Photosoletherapie mit selektiver UVB.

Erfolgte in einer Studie keine Differenzierung nach dem UVB-Spektrum, so wird die Kurzbezeichnung *Sole+UVB* verwendet.

Die drei spektrumsabhängigen Varianten der trockenen UVB-Therapie werden analog bezeichnet: *SB-UVB*, *BB-UVB* beziehungsweise *selektive UVB*. Erfolgte in einer Studie keine Differenzierung nach dem UVB-Spektrum, so wird die Kurzbezeichnung *UVB* verwendet. In diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der vorgenommenen Bestrahlung nicht um SB-UVB handelte.

Für die Kombinationen aus Leitungswasserbad und anschließender UVB-Bestrahlung werden analog diese Kurzbezeichnungen verwendet: *LW+SB-UVB*, *LW+BB-UVB* beziehungsweise

LW+selektive UVB. Erfolgte in einer Studie keine Differenzierung nach dem UVB-Spektrum, so wird die Kurzbezeichnung *LW+UVB* verwendet.

In den beiden Studien zur synchronen Balneophototherapie wurde ausschließlich eine Schmalband-UVB angewendet.

5.2.3 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Darstellung erfolgt wieder separat für die verschiedenen Formen der Balneophototherapie, und zwar zunächst für die *asynchrone* Balneophototherapie, unterschieden in Bade-PUVA und Photosoletherapie, anschließend für die *synchrone* Balneophototherapie (nur als Photosoletherapie).

5.2.3.1 Asynchrone Balneophototherapie: Bade-PUVA

In Tabelle 3 bis Tabelle 9 sind Angaben zum Design sowie zum Patientenkollektiv der 8 eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien zur Bade-PUVA dargestellt – jeweils separat für die 5 randomisierten und die 3 nicht randomisierten Studien.

In den 8 Studien kamen folgende Kontrollinterventionen zum Einsatz:

- orale PUVA,
- SB-UVB,
- UVB,
- LW+UVB.

Nur in der BP-BVDD-Studie wurde keine Differenzierung der UVB-Bestrahlung nach Bestrahlungsspektrum vorgenommen. Alle 3 Formen (SB, BB, selektiv) kamen in der Studie zur Anwendung, bei etwa einem Fünftel der Patienten (19,2 %) die Schmalband-UVB. Separate Auswertungen für die einzelnen Formen liegen nicht vor; siehe hierzu auch 5.2.4. In den anderen Studien mit UVB-Kontrollintervention kam SB-UVB zum Einsatz.

In 1 der 8 Studien (BP-BVDD-Studie) wurde die Bade-PUVA außerdem auch mit der asynchronen Photosoletherapie (Sole+UVB) verglichen.

Alle 5 RCTs wurden als **Überlegenheitsstudien** angelegt. In den 3 nicht randomisierten Studien liegen keine Angaben dazu vor, ob eine Überlegenheits- oder Äquivalenz/Nichtunterlegenheits-Fragestellung untersucht wurde. Keine der 8 Studien war erkennbar dafür geplant, die Äquivalenz beziehungsweise Nichtunterlegenheit der Bade-PUVA gegenüber der jeweiligen Kontrollintervention zu zeigen.

In der BP-BVDD-Studie wurden 4 Behandlungsarme untersucht: Bade-PUVA und Sole+UVB als Prüflinterventionen sowie LW+UVB und UVB als Kontrollinterventionen. Um

dem Problem des multiplen Testens zu begegnen, erfolgte ein 2-schrittiges hierarchisches Vorgehen: Zunächst wurden die beiden Kontrollinterventionen gegeneinander getestet. Sollte sich hier eine statistisch signifikante Überlegenheit von LW+UVB zeigen, diente diese im Weiteren als Kontrollintervention, anderenfalls die UVB. Für die nachfolgenden 3 Vergleiche (Bade-PUVA versus Kontrollintervention, Sole+UVB versus Kontrollintervention und Bade-PUVA versus Sole+UVB) wurde eine Abschlusstestprozedur nach Holm unter Zugrundelegung der modifizierten lokalen Signifikanzschranken nach Shaffer verwendet. Im Rahmen dieses Berichts werden allerdings unabhängig von diesem Vorgehen in der Studie die Vergleiche zu beiden Kontrollinterventionen dargestellt.

Gemäß den in 4.1 beschriebenen Ein-/Ausschlusskriterien wurden in allen 8 Studien **Psoriasis**patienten eingeschlossen, in den meisten Studien Patienten mit chronischer Psoriasis vom Plaque-Typ. In 3 der Studien sahen die Einschlusskriterien zusätzlich einen Mindestschweregrad der Psoriasis vor, definiert über den Anteil befallener Körperoberfläche oder den PASI-Score (Tabelle 8 und Tabelle 9). Der **PASI-Score** beschreibt den Schweregrad und die Ausbreitung der Psoriasis. In diesen Score gehen vor allem der Anteil der befallenen Körperfläche sowie die Kriterien Erythem, Induration und Schuppung ein. Der PASI-Score nimmt Werte zwischen 0 und 72 Punkten an. Je höher der Score ist, desto stärker ist der Psoriasisbefall. Der PASI ist ein gängiger und häufig verwendeter Score.

Die 5 RCTs teilen sich in 2 Arten von RCTs auf:

- Studien mit **patientenweiser Randomisierung**:
Die eingeschlossenen Patienten wurden auf parallele Therapiegruppen (zum Beispiel Bade-PUVA und orale PUVA) randomisiert. Dies ist die typische Form der RCT (Parallelgruppendesign).
- Studien mit „**Rechts/links-Randomisierung**“ (kurz: R/L-Randomisierung):
Für jeden eingeschlossenen Patienten wurde eine Randomisation seiner beiden Körperhälften auf die beiden Therapien (zum Beispiel Bade-PUVA und SB-UVB) vorgenommen. Der Vergleich der beiden Therapien ist ein intraindividueller Vergleich (siehe Tabelle 3).

In den 3 nicht randomisierten Studien wurden 2-Gruppen-Vergleiche, keine intraindividuellen Vergleiche, durchgeführt.

In den 3 RCTs mit Parallelgruppendesign sowie in den 3 nicht randomisierten Studien kam die Bade-PUVA als Ganzkörpertherapie zur Anwendung (Ganzkörperbad + Ganzkörperbestrahlung). In den beiden RCTs mit R/L-Randomisierung wurde für die Bade-PUVA – bedingt durch das Design – ein Ganzkörperbad, aber nur eine **Halbseitenbestrahlung** durchgeführt. Zu diesem Zweck trugen die Patienten auf der Bade-PUVA-Seite einen vor UV-Licht schützenden Halbkörperanzug und erhielten die UVB-Therapie. Dann zogen sie den Anzug aus und badeten im Psoralenbad (Ganzkörperbad). Anschließend trugen sie den Halbkörper-

anzug auf der anderen Seite und erhielten die UVA-Bestrahlung. Eine Diskussion der Aussagekraft der Studien mit R/L-Randomisierung findet sich in 5.2.4.

Die **Anzahl eingeschlossener Patienten** variierte in den 4 RCTs zwischen 1241 (ca. 300 pro Therapiegruppe) und 18. Die mit Abstand größte Studie war die BP-BVDD-Studie. Die Patientenzahlen in den anderen 4 RCTs waren relativ homogen; sie waren durchgängig klein. In den 3 nicht randomisierten Studien schwankte die Patientenzahl zwischen 40 und 167, wobei sich die Anzahl der Patienten in der Bade-PUVA-Gruppe zwischen den Studien nur wenig unterschied.

In 5 der 8 Studien wurde nur bis zum Therapieende (= Ende der Intervention) **beobachtet**. In 3 der RCTs wurde zusätzlich ein Follow-up bis 6, 8 beziehungsweise 12 Monate nach Therapiebeginn durchgeführt.

Die **Behandlungsdauer** (= Dauer der Intervention) variierte in den Studien von Patient zu Patient, zwischen den Studien schwankte die maximale Behandlungsdauer (soweit Angaben verfügbar sind) zwischen 6 und 15 Wochen.

Die Bade-PUVA wurde in den meisten Studien 3- oder 4-mal pro Woche angewendet, die jeweilige Kontrollintervention in derselben Häufigkeit. Nur in 1 Studie (Dawe 2003) unterschied sich die Zahl der Behandlungen pro Woche zwischen Bade-PUVA- und Kontrollgruppe: Die Bade-PUVA wurde lediglich 2-mal, die Kontrollintervention (SB-UVB) hingegen 3-mal pro Woche angewendet.

Als **Psoralen** für die Bade-PUVA wurde in den meisten Studien 8-MOP eingesetzt, in 2 Studien TMP. Während die **TMP-Dosierung** in den beiden Studien identisch war, schwankte die 8-MOP-Dosierung von Studie zu Studie erheblich: zwischen 0,5 und 3,78 mg/l. Die niedrigste 8-MOP-Dosierung kam in der deutschen BP-BVDD-Studie zur Anwendung.

Allerdings sieht man auch etwa beim Vergleich deutscher mit englischen Empfehlungen, dass stark unterschiedliche Dosisbereiche angegeben werden: In den „Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD): Phototherapie und Photochemotherapie, 22.11.2002“ [11] wird eine 8-MOP-Dosis von 0,5-1,0 mg/l angegeben, in den Leitlinien der „British Photodermatology Group“ von 2000 [22] hingegen ein Dosisbereich von 2,6-3,7 mg/l.

Die Badedauer variierte zwischen den Studien etwas, sie lag aber immer zwischen 10 und 20 Minuten. Die Badetemperatur war, soweit angegeben, in allen Studien gleich. Die Bestrahlung erfolgte in 7 der 8 Studien unmittelbar nach dem Psoralenbad (ohne Wartezeit dazwischen) beziehungsweise innerhalb einer kurzen Zeitspanne (10 min.); zur 8. Studie ist hierzu keine Angabe verfügbar.

Das mittlere Alter der Patienten war in 6 Studien relativ ähnlich und lag um 46 Jahre; bei Collins 1992 war es mit 33 Jahren deutlich niedriger. Bei Dawe gab es zum mittleren Alter keine

Angabe in der Publikation. In allen Studien wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen; besonders gering war der Frauenanteil mit 19 % beziehungsweise 24 % bei Calzavara-Pinton 1994 und bei Snellman 2004.

Die **Zielkriterien** der Studien sind in Tabelle 4 beziehungsweise Tabelle 5 dargestellt. Sie sind zwischen den Studien sehr heterogen. Nur in 4 der 8 Studien wurde der PASI-Score (beziehungsweise ein auf Basis des PASI definiertes Zielkriterium) verwendet. Die meisten Zielkriterien beschreiben erwartungsgemäß das Hauterscheinungs-/Hautbeschwerdebild sowie die Nebenwirkungen der Therapie. In lediglich 1 Studie (BP-BVDD-Studie) wurde auch ein Zielkriterium zur Lebensqualität erhoben.

Tabelle 3: Charakteristika der randomisierten Studien zur Bade-PUVA

Studie	Studiendesign	Hypothese ^(a)	Zahl der Patienten	Indikation	Beobachtungsdauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
BP-BVDD-Studie 2004	Patientenweise Randomisierung 4 parallele Gruppen: Bade-PUVA vs. Sole+UVB vs. LW+UVB vs. UVB	Ü	1241 (321/310/ 309/301)	Psoriasis vulgaris vom chronisch-stationären Typ oder Psoriasis vom kleinfleckigen Typ ohne wesentliche Dynamik im letzten Monat	bis Therapieende (ca. 8 Wochen) Follow-up: 6 Monate nach Therapieende (das heißt, ca. 8 Monate)	Deutschland 04/01 – 11/03
Collins 1992	Patientenweise Randomisierung 2 parallele Gruppen: Bade-PUVA vs. orale PUVA	Ü	44 (22/22)	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	bis Therapieende (maximal 7 Wochen)	Dublin (Irland) 07/90 – 05/91
Cooper 2000	Patientenweise Randomisierung 2 parallele Gruppen: Bade-PUVA vs. orale PUVA	Ü	34 (17/17)	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	bis Therapieende (zumeist bis 10 Wochen)	Schottland (UK) n. g.
Dawe 2003	R/L ^(b) -Randomisierung Bade-PUVA vs. SB-UVB	Ü	28	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	bis Therapieende (maximal 15 Wochen) Follow-up: 1 Jahr	Vermutlich Dundee (UK) 09/96 – 05/99
Snellman 2004	R/L-Randomisierung Bade-PUVA vs. SB-UVB	Ü	18	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	bis Therapieende (maximal 10 Wochen); Follow-up: 4 Monate nach Therapieende (das heißt, ca. 6 Monate)	Finnland 09/01 – 08/02

n. g.= nicht genannt (das heißt nicht verfügbar in den vorliegenden Quellen).

(a) Überlegenheitsfragestellung (Ü) oder Äquivalenz-/Nichtunterlegenheits-Fragestellung (Ä).

(b) Das heißt die Körperhälften (R=rechts L= links) wurden bezüglich der Intervention randomisiert.

Tabelle 4: Relevante Zielkriterien in den randomisierten Studien zur Bade-PUVA

Studie	Relevante Zielkriterien ^(a)
BP-BVDD-Studie 2004	<ul style="list-style-type: none"> - „Therapieerfolg“ (Abnahme des PASI oder der befallenen Körperfläche nach Therapie gegenüber Baseline um mindestens 50 %)^(b) - Remission (PASI-basiert) zu Therapieende, Zeit bis Remission - S-PASI-basierter Therapieerfolg^(c) zu 3 und 6 Monate nach Therapieende, - Remission (S-PASI-basiert) zu 3 und 6 Monaten nach Therapieende - Rezidiv (S-PASI-basiert) bis 6 Monate nach Therapieende - „Nachhaltiger Behandlungserfolg“ („Therapieerfolg“ und komplett rezidivfreie Nachbeobachtungszeit) - Lebensqualität (Fragebogen zum Erleben von Hautbeschwerden [FEH-Score]) - Phototoxische Reaktion (Erythem) - (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
Collins 1992	<ul style="list-style-type: none"> - Ausmaß des Psoriasisbefalls („rule of nines“^(d)): Differenz zwischen Baseline und Therapieende - PASI: Differenz zwischen Baseline und Therapie - Nebenwirkungen: Erythem, Übelkeit, Juckreiz
Cooper 2000	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl Behandlungen bis „Clearing“ (PASI-Reduktion $\geq 95\%$)
Dawe 2003	<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl Behandlungen bis zum Eintreten der Hauterscheinungsfreiheit oder der minimalen Restaktivität^(e) - Schweregrad der Psoriasis (SEI-Score^(f)): Differenz zwischen Therapieende und Baseline, Fläche unter SEI-Zeit-Kurve - Hauterscheinungsfreiheit oder minimale Restaktivität erreicht (ja/nein) - Erythem vom Grad 1 (asymptomatisch), Grad 2 (nicht schmerzhaft), Grad 3 (schmerzhaft) während Therapie aufgetreten (ja/nein)
Snellman 2004	<ul style="list-style-type: none"> - modifizierter PASI (ohne Hand-, Fußflächen, Kopf) zu Therapieende - GIS („Global improvement score“) zu Therapieende - TLS („Target lesion score“) zu Therapieende^(g) - „Relapse“^(h) innerhalb von 2 Monaten nach Therapieende - Erythem

(a) Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert: **Fettdruck**).

(b) Das heißt $(\text{PASI}_{(\text{Baseline})} - \text{PASI}_{(\text{Therapieende})}) / \text{PASI}_{(\text{Baseline})} \geq 50\%$ oder Analoges für die befallene Körperfläche.

(c) Analog definiert wie bei primärem Zielkriterium, nur mit S-PASI (= Selbstbeurteilungs-PASI) anstatt PASI.

(d) Methode zur approximativen Berechnung der betroffenen Körperoberfläche.

(e) Minimale Restaktivität: Psoriasisbefall nur noch unterhalb der Knie oder am Kreuzbein In dieser Studie gab es offenbar ein zweites primäres Zielkriterium: Anzahl Tage bis zum Eintreten der Hauterscheinungsfreiheit oder der minimalen Restaktivität. Dieses Zielkriterium besitzt hier jedoch keine Aussagekraft für den Vergleich der beiden Therapien, da in dieser Studie die Bade-PUVA seltener als die SB-UVB angewandt wurde (2 versus 3 Behandlungen pro Woche).

(f) SEI-Score: Scaling, Erythema and Induration Score. Zu Baseline wurden 3 symmetrische Plaques ausgewählt (offenbar jeweils eine an den Armen, am Rumpf und an unterer Extremität). Jede Plaque wurde hinsichtlich der 3 Kategorien Schuppung, Erythem und Induration auf einer Skala von 0-4 Punkten bewertet. Auf welche Weise hieraus der SEI-Score errechnet wird, ist nicht beschrieben.

(g) 2 symmetrische Läsionen (1 pro Körperhälfte) werden hinsichtlich der Kriterien Erythem, Schuppung, Dicke bewertet.

(h) 100 %iger Rückfall bezogen auf PASI *oder* den Beginn einer anderen Therapie.

Tabelle 5: Charakteristika der nicht randomisierten Studien zur Bade-PUVA

Studie	Studiendesign	Hypothese ^(a)	Zahl der Patienten	Indikation	Beobachtungsdauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^(b)
Calzavara-Pinton 1994	2-Gruppen-Vergleich: Bade-PUVA vs. orale PUVA	unklar	72 (36/36)	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	bis Therapieende (= Zeitpunkt der Abheilung)	n. g. n. g.	- „Therapieerfolg“ (Abnahme des PASI nach Therapie gegenüber Baseline um mindestens 90 % ^(c)) - unerwünschte Ereignisse (Erythem, Juckreiz, PUVA-Schmerz, Übelkeit/Erbrechen)
Lowe 1986	2-Gruppen-Vergleich: Bade-PUVA vs. orale PUVA	unklar	40 (20/20)	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	vermutlich bis Therapieende (maximal 6 Wochen)	vermutlich Los Angeles (USA) n. g.	- Anteil befallene Körperoberfläche (Therapieende) - Erythem-Score für Psoriasisherde (Therapieende) - Abschuppungs-Score für Psoriasisherde (Therapieende) - Schwellungs-Score für Psoriasisherde (Therapieende) - klinisches Ansprechen (Therapieende) - Nebenwirkungen
Rosón 2005	2-Gruppen-Vergleich: Bade-PUVA vs. SB-UVB	unklar	167 (32/135)	Psoriasis vom Plaque-Typ	vermutlich bis Therapieende (= vollständige Erscheinungsfreiheit oder Stabilisierung der Läsionen)	Pontevedra (Spanien) 01/2001-01/2003	- „Therapieerfolg“ („Verbesserung > 70 % der Scorewerte“, basierend auf den Kriterien Erythem, Fläche, Infiltration)

n. g.= nicht genannt.

(a) Überlegenheitsfragestellung (Ü) oder Äquivalenz-/Nichtunterlegenheits-Fragestellung (Ä).

(b) Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert: **Fettdruck**).

(c) Das heißt $(\text{PASI}_{(\text{Baseline})} - \text{PASI}_{(\text{Therapieende})}) / \text{PASI}_{(\text{Baseline})} \geq 90\%$.

Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlungen in den *randomisierten* Studien zur Bade-PUVA

Studie	BADE-PUVA							KONTROLLINTERVENTION							
	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-handlungen pro Woche	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer Bade-tempera-tur	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-kör-pebad?	Ganzkör-per-bestrah-lung?	Art	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-handlungen pro Woche	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer Bade-tempera-tur	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-kör-pebad?	Ganzkör-per-bestrah-lung?
BP-BVDD-Studie 2004	8-MOP 0,5 mg/l	4	maximal 8 Wo	20 min 37 °C	sofort	Ja	Ja	Sole+UVB^(a)	Salzwasser 25 %ig	4	maximal 8 Wo	20 min 37 °C	sofort	Ja	Ja
								LW+UVB	—	4	maximal 8 Wo	20 min 37 °C	sofort	Ja	Ja
								UVB	—	4	maximal 8 Wo	—	—	Ja	Ja
Collins 1992	8-MOP 3,78 mg/l	3	maximal 7 Wo	15 min 37 °C	sofort	Ja	Ja	Orale PUVA	8-MOP 0,6 mg/kg	3	maximal 7 Wo	—	—	—	Ja
Cooper 2000	8-MOP 2,6 mg/l	2	maximal 10 Wo ^(b)	10 min 36-38 °C	innerhalb 10 min	Ja	Ja	Orale PUVA	8-MOP 0,6 mg/kg	2	maximal 10 Wo ^(b)	—	—	—	Ja
Dawe 2003	TMP 0,33 mg/l	2	maximal 15 Wo	10 min 37 °C	sofort	Ja	Nein (nur eine Körperhälfte)	SB-UVB	—	3	maximal 10 Wo	—	—	—	Nein (nur eine Körperhälfte)
Snellman 2004	TMP 0,33 mg/l	3	maximal 10 Wo	10 min n. g.	sofort	Ja	Nein (nur eine Körperhälfte)	SB-UVB	—	3	maximal 10 Wo	—	—	—	Nein (nur eine Körperhälfte)

n. g.= nicht genannt, Anz. = Anzahl; indiv. = individuell, Wo = Woche(n). sofort: Bestrahlung direkt nach dem Bad.

— : Dieser Aspekt trifft hier nicht zu, so zum Beispiel der Aspekt „Ganzkörperbad?“ bei der trockenen SB-UVB.

(a) Hier ist Sole+UVB in der Spalte „Kontrollintervention“ dargestellt – dies hat lediglich Darstellungsgründe. In der Studie sind sowohl Bade-PUVA als auch Sole+UVB "Prüfinterventionen", die Kontrollinterventionen sind LW+UVB sowie UVB (siehe auch Abschnitt 5.2.3.1).

(b) Beziehungsweise bis „95 % Clearing“.

Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlungen in den *nicht randomisierten* Studien zur Bade-PUVA

Studie	BADE-PUVA							KONTROLLINTERVENTION							
	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-handlungen pro Wo	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer Bade-tempera-tur	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-kör-per-bad?	Ganz-körper-bestrah-lung?	Art	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-handlungen pro Wo	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer Bade-tempera-tur	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-kör-per-bad?	Ganz-körper-bestrah-lung?
Calzavara-Pinton 1994	8-MOP 3 mg/l	4	bis zur Abhei-lung	20 min n. g.	n. g.	Ja	Ja	Orale PUVA	8-MOP 0,6 mg/kg	4	bis zur Abhei-lung	—	—	—	Ja
Lowe 1986	8-MOP 3,75 mg/l	2-3	maximal 6 Wo	15 min n. g.	sofort	Ja	Ja	Orale PUVA	8-MOP 0,6 mg/kg	2-3	maximal 6 Wo	—	—	—	Ja
Rosón 2005	8-MOP 2,6 mg/l	3	bis zur-vollstän-digen Erschei-nungs-freiheit ^(a)	15 min 37 °C	sofort	Ja	Ja	SB-UVB	—	3	bis zur-vollstän-digen Erschei-nungs-freiheit ^(a)	—	—	—	Ja

n. g. = nicht genannt, Anz. = Anzahl; indiv. = individuell, Wo = Woche(n).

— : Dieser Aspekt trifft hier nicht zu, so zum Beispiel der Aspekt „Ganzkörperbad?“ bei der trockenen SB-UVB.

sofort: Bestrahlung direkt nach dem Bad

(a) oder „Stabilisierung der Läsionen“ (Begriff in der Publikation nicht näher erläutert).

Tabelle 8: Charakteristika der Patienten in den randomisierten Studien zur Bade-PUVA

Studie	Hauttypen	Relevante Ein-/Ausschlusskriterien	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)
BP-BVDD-Studie 2004	I – V (vorwiegend II – IV ^(a))	<u>Einschluss:</u> - Ausbreitung der Hautveränderungen > 15 % der Körperoberfläche und/oder PASI > 7 ^(b)	<u>Ausschluss:</u> - Einnahme photosensibilisierender oder Psoriasis verstärkender Medikamente - systemische Psoriasis-therapie oder Phototherapie in den 4 Wochen vor Studienbeginn - topische Psoriasis-therapie in den 2 Wochen vor Studienbeginn	MW ± SD: 40/60 47 ± 13,6 Range: 17-85
Collins 1992	I – III	<u>Einschluss:</u> - Ausmaß der Psoriasis > 10 %	<u>Ausschluss:</u> - frühere PUVA-Behandlung	MW ± SD: 43/57 33,3 ± 12,1 ^(c) Range: 18-69
Cooper 2000	„zumeist“ I	<u>Einschluss:</u> - n. g.	<u>Ausschluss:</u> - systemische Behandlung jedweder Art	MW ± SD: 33/65 45 (SD n. g.) Range: 27-72
Dawe 2003	I – III	<u>Einschluss:</u> - Patient wurde von allgemeiner dermatologischer Klinik zur PUVA oder UVB überwiesen	<u>Ausschluss:</u> - Behandlung der Psoriasis mit Phototherapie, PUVA oder systemischer Therapie in den letzten 3 Monaten	MW: n. g. 39/61 SD: n. g. Range: 22-71
Snellman 2004	II – IV	<u>Einschluss:</u> - chronische Psoriasis seit mindestens 2 Jahren - symmetrische Psoriasis - Hauttyp II – IV	<u>Ausschluss:</u> - systemische Therapie in den letzten 2 Monaten - Phototherapie in den letzten 2 Monaten - topische Therapie in den letzten 2 Wochen	MW ± SD: 24/76 46 ± 12 Range: n. g.

n. g.= nicht genannt; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

(a) Verteilung der Hauttypen in der BP-BVDD-Studie (bezogen auf alle randomisierten Patienten): I 2,2 %, II 11,6 %, III 63,1 %, IV 21,9 %, V 1,2 % (Abschlussbericht, Seite 124) [29].

(b) Ursprünglich war „PASI-Score > 10“ als Einschlusskriterium geplant. Da sich während der „Pilotierung der Studiendurchführung“ jedoch zeigte, dass dadurch viele ambulante Patienten nicht in die Studie hätten eingeschlossen werden können, wurde stattdessen das weniger strenge Einschlusskriterium „PASI-Score > 7“ gewählt. (Abschlussbericht, S. 33/34) [29].

(c) In der Publikation [26] werden Alter und Geschlecht getrennt für die beiden Gruppen angegeben (Alter in Bade-PUVA-Gruppe: 30,2 ± 9,6 [Range 18-49] Jahre; Alter in Orale-PUVA-Gruppe: 36,3 ± 14,2 [Range 18-69] Jahre); hier werden das Altersmittel über beide Gruppen und die gepoolte Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 9: Charakteristika der Patienten in den *nicht randomisierten* Studien zur Bade-PUVA

Studie	Hauttypen	Relevante Ein-/Ausschlusskriterien	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)
Calzavara-Pinton 1994	III-IV	n. g.	<u>Bade-PUVA</u> MW \pm SD: 47,1 \pm 11,7 Range: 15-69 <u>Orale PUVA</u> MW \pm SD: 48,7 \pm 11,1 Range: 20-70	<u>Bade-PUVA</u> 19/81 <u>Orale PUVA</u> 19/81
Lowe 1986	I-III	<u>Einschluss:</u> - Krankheitsdauer \geq 1 Jahr - keine topischen Therapien (außer Emollienta) in den 2 Wochen vor Studienbeginn	<u>Bade-PUVA</u> MW \pm SD: 46 \pm 15 Range: 21-77 <u>Orale PUVA</u> MW \pm SD: 47 \pm 16 Range: 23-73	<u>Bade-PUVA</u> 40/60 <u>Orale PUVA</u> 45/55
Rosón 2005	n. g.	<u>Einschluss:</u> Psoriasisbefall auf > 10 % der Körperoberfläche	<u>Bade-PUVA</u> Median = 49, Quartilsabstand: 37-61 <u>UVB</u> Median = 43, Quartilsabstand: 34 - 56	<u>Bade-PUVA</u> 31/69 <u>UVB</u> 35/65

n g.= nicht genannt; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

5.2.3.2 Asynchrone Balneophototherapie: Photosoletherapie

In Tabelle 10 bis Tabelle 15 sind Angaben zum Design sowie zum Patientenkollektiv der 4 eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien zur asynchronen Photosoletherapie dargestellt – jeweils separat für die 3 randomisierten und die 1 nicht randomisierte Studie.

1 der 4 Studien, die BP-BVDD-Studie, wurde auch im vorangegangenen Abschnitt zur Bade-PUVA (5.2.3.1) beschrieben, da diese 4-armige RCT beide Formen der asynchronen Balneophototherapie untersucht.

In den 4 Studien wurden folgende Formen der Photosoletherapie untersucht:

- Sole+SB-UVB,
- Sole+BB-UVB,
- Sole+UVB (nur in der BP-BVDD-Studie).

Als **Kontrollinterventionen** kamen zum Einsatz:

- SB-UVB,
- BB-UVB,
- UVB,
- LW+BB-UVB,
- LW+UVB,
- Solebad.

Auch hier wurde in allen Studien mit Ausnahme der BP-BVDD-Studie eine Differenzierung der UVB-Bestrahlung nach Bestrahlungsspektrum vorgenommen.

Weiterhin unterschieden sich die in den Studien angewandten Photosoletherapien in der Art der Solebäder. Sowohl Salzkonzentrationen als auch die jeweiligen Salzzusammensetzungen waren uneinheitlich. Die Salzkonzentration von Ganzkörperbädern variierte in den Studien zwischen 4 % und 25 %; in einem Ausnahmefall wurde – für ein Teilbad – sogar eine Salzmenge verwendet, die einer 32,5 %igen Sole entspricht (Boer 1982). Bei den für die Herstellung der Sole verwendeten Salzen handelte es sich entweder um Kochsalz (NaCl) oder um besondere Salzmischungen. In 1 Studie wurde ein verhältnismäßig hoher Anteil an Magnesiumsalzen gewählt (Léauté-Labrèze 2001), in anderen eine Zusammensetzung, die dem Salz des Toten Meeres ähnlich sein soll (Boer 1982, Dawe 2005).

Alle 4 Studien waren offenbar als **Überlegenheitsstudien** angelegt. Somit war keine der 4 Studien erkennbar dafür geplant, die Äquivalenz beziehungsweise Nichtunterlegenheit der asynchronen Photosoletherapie gegenüber der jeweiligen Kontrollintervention zu zeigen.

Gemäß den in 4.1 beschriebenen Ein-/Ausschlusskriterien wurden in allen 4 Studien **Psoriasis**patienten eingeschlossen, meist Patienten mit chronischer Psoriasis vom Plaque-Typ. In 2 der Studien sahen die Einschlusskriterien zusätzlich einen Mindestschweregrad der Psoriasis vor, definiert über den Anteil befallener Körperoberfläche oder den PASI-Score (Tabelle 14).

2 der 3 RCTs verwendeten patientenweise Randomisierung, eine randomisierte Studie (Dawe 2005) eine **R/L-Randomisierung**. Dabei erfolgte die randomisierte Zuteilung der Prüftherapie zu einer Extremität (Arm oder Bein) auf einer Seite (rechts oder links), die entsprechende Extremität der anderen Seite diente als Kontrolle. Gebadet wurde nur die eine Extremität, bestrahlt wurde der ganze Körper. Es fand also lediglich der Vergleich zweier Extremitäten und nicht zweier Körperhälften statt. In den beiden RCTs mit patientenweiser Randomisierung kam die asynchrone Photosoletherapie als Ganzkörpertherapie (Ganzkörperbad + Ganzkörperbestrahlung) zur Anwendung.

In der nicht randomisierten Studie (Boer 1982) wurden zwar 3 unterschiedliche Gruppen betrachtet, aber innerhalb der Gruppen ausschließlich *intraindividuelle* Vergleiche angestellt, keine Parallelgruppenvergleiche (siehe Tabelle 11). In dieser Studie wurde, ähnlich wie bei Dawe 2005, für die asynchrone Photosoletherapie nur ein Unterarm gebadet, aber eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt.

Eine Diskussion der Aussagekraft der Studien mit R/L-Vergleichen findet sich in Abschnitt 5.2.4.

Die **Anzahl eingeschlossener Patienten** variierte in den 3 RCTs zwischen 1241 (ca. 300 pro Therapiegruppe) und 60. Die mit Abstand größte Studie ist hier wieder die BP-BVDD-Studie. Die nicht randomisierte Studie (Boer 1982) ist mit 15 Patienten (5 pro Gruppe, *innerhalb* jeder Gruppe ein intraindividueller Vergleich) sehr klein.

In 4 der 7 Studien wurde nur bis zum Therapieende **beobachtet**. In 3 der RCTs war zusätzlich ein Follow-up bis 6, 8 beziehungsweise 12 Monate nach Therapiebeginn vorgesehen, das jedoch nur bei 1 der Studien (BP-BVDD-Studie) bei einem relevanten Anteil (mindestens 70 % der Patienten bei Studienbeginn; siehe Abschnitt 4.4.2) erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Die **Behandlungsdauer** variierte in den Studien von Patient zu Patient, zwischen den Studien schwankte die maximale Behandlungsdauer (Angaben nur für 2 Studien verfügbar) zwischen 3 und 8 Wochen.

Die asynchrone Photosoletherapie wurde in den Studien zwischen 3- und 5-mal pro Woche angewendet, die jeweilige Kontrollintervention in derselben Häufigkeit. Die Badedauer unterschied sich zwischen den Studien etwas, sie lag in den RCTs zwischen 15 und 20 Minuten, in der nicht randomisierten Studie bei 30 Minuten. Die Badetemperatur war in den Studien nur geringfügig unterschiedlich (35-38 °C). Die Bestrahlung erfolgte in 2 der 3 RCTs unmittelbar

nach dem Solebad (ohne Wartezeit dazwischen), in der 3. RCT spätestens 10 Minuten nach dem Bad. Zur nicht randomisierten Studie lag dazu keine Angabe vor.

Das mittlere Alter der Patienten war in der BP-BVDD-Studie und bei Léauté-Labrèze 2001 mit 47 beziehungsweise 50 Jahren vergleichbar, bei Dawe 2005 waren die Patienten im Mittel gut 10 Jahre jünger (38 Jahre); in dieser Studie wich auch die Geschlechtsverteilung ab: Mit 55 % wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen, in der BP-BVDD-Studie und bei Léauté-Labrèze 2001 liegt der Anteil an Frauen bei 40 % beziehungsweise 35 %.

Die **Zielkriterien** der Studien sind in Tabelle 10 beziehungsweise Tabelle 11 dargestellt. Sie sind zwischen den Studien sehr heterogen. In 2 der 4 Studien wurde der PASI-Score (beziehungsweise ein auf Basis des PASI definiertes Zielkriterium) verwendet. Auch hier beschrieben die meisten Zielkriterien erwartungsgemäß das Hauterscheinungs-/Hautbeschwerdebild sowie die Nebenwirkungen der Therapie. In 2 Studien (BP-BVDD-Studie und Léauté-Labrèze 2001) wurde auch ein Zielkriterium zur Lebensqualität erhoben.

Tabelle 10: Charakteristika der randomisierten Studien zur Photosoletherapie

Studie	Studiendesign	Hypothese ^(a)	Zahl der Patienten	Indikation	Beobachtungsdauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^(b)
BP-BVDD-Studie 2004					siehe Tabelle 3 und Tabelle 4		
Dawe 2005	R/L-Randomisierung Sole + SB-UVB vs. SB-UVB	Ü	60	Chronische Psoriasis vom Plaque-Typ	bis Therapieende (= Hauterscheinungsfreiheit oder minimale Restaktivität erreicht) Follow-up: 1 Jahr (oder bis Rückfall)	Dundee (UK) Rekrutierung: 02/02-02/03	- Fläche unter SEI-Zeit-Kurve^(c) - SEI-Score: Differenz zwischen Therapieende und Baseline - unerwünschte Ereignisse
Léauté-Labrèze 2001	patientenweise Randomisierung 3 parallele Gruppen: Sole + SB-UVB vs. SB-UVB vs. Sole	Ü	71	Psoriasis vulgaris	bis Therapieende (3 Wochen) Follow-up: 1 Jahr	Salies de Béarn (Frankreich); Kuraufenthalt Rekrutierung: 01/96 - 04/96	- (PASI_{Baseline} – PASI_{Tag 21}) / PASI_{Baseline} - (QoL-Index_{Baseline} – QoL-Index_{Tag 21}) / QoL-Index_{Baseline} - unerwünschte Ereignisse

(a) Überlegenheitsfragestellung (Ü) oder Äquivalenz-/Nichtunterlegenheits-Fragestellung (Ä).

(b) Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als "primär" deklariert: **Fettdruck**).

(c) SEI-Score: Scaling, Erythema and Induration Score. Der SEI-Score beschreibt die Schwere der Psoriasis → Auswahl symmetrischer Plaques, diese werden hinsichtlich Schuppung, Erythem, Induration bewertet (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 11: Charakteristika der *nicht randomisierten* Studie zur Photosoletherapie

Studie	Studiendesign	Hypothese ^(a)	Zahl der Patienten	Indikation	Beobachtungsdauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien
Boer 1982	3 parallele Gruppen ^(b) ; innerhalb jeder Gruppe R/L-Vergleich: Gruppe 1: Sole+BB-UVB vs. BB-UVB Gruppe 2: Sole+BB-UVB vs. LW+BB-UVB Gruppe 3: Totes-Meer-Wasser+BB-UVB vs. LW+BB-UVB	Ü	15 (5 / 5 / 5)	langandauernde, generalisierte, stabile Psoriasis vom Plaque-Typ	vermutlich bis Therapieende (im Mittel 6 Wochen) ^(c)	vermutlich Niederlande n. g.	- Grad der Hauterscheinungsfreiheit (→ bewertet anhand der Kriterien Erythem, Schuppung, Infiltration)

n. g.= nicht genannt.

(a) Überlegenheitsfragestellung (Ü) oder Äquivalenz-/Nichtunterlegenheits-Fragestellung (Ä).

(b) Es wurden nur intraindividuelle Vergleiche (rechter vs. linker Unterarm) angestellt, keine Vergleiche zwischen den 3 Gruppen. Bei den Patienten der Gruppe 1 wurde ein Unterarm in Sole gebadet, anschließend wurde eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Bei den Patienten der Gruppe 2 wurde ein Unterarm in Sole und der andere Unterarm in LW gebadet, anschließend wurde eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. In Gruppe 3 wurde analog zu Gruppe 2 verfahren.

(c) Dies war der Mittelwert in der Gesamtstudie, die allerdings nicht nur die hier beschriebenen 15 Patienten, sondern 25 Patienten umfasste.

Tabelle 12: Charakterisierung der Behandlungen in den *randomisierten* Studien zur Photosoletherapie

Studie	PHOTOSOLETHERAPIE								KONTROLLINTERVENTION					
	Art	Art und Konzentration der Sole	Anz. Behandlungen pro Wo	Behandlungsdauer	Badedauer Badetemperatur	Zeit zw. Bad und Bestrahlung	Ganzkörperbad?	Ganzkörperbestrahlung?	Art	Anz. Behandlungen pro Wo	Behandlungsdauer	Badedauer Badetemperatur	Ganzkörperbad?	Ganzkörperbestrahlung?
BP-BVDD-Studie 2004	← siehe Tabelle 6 →													
Dawe 2005	Sole + SB-UVB	Totes-Meer-Salzwasser (3,6 kg Totes-Meer-Salz [max. 0,8 % NaCl] in 24 l Wasser)	3	bis Erreichen der Hauterscheinungsfreiheit oder minimalen Restaktivität ^(a)	15 min 37 °C	maximal 10 min	Nein (nur ein Arm oder Bein)	Ja	SB-UVB	3	bis Erreichen der Hauterscheinungsfreiheit oder minimalen Restaktivität ^(a)	—	—	Ja
Léauté-Labrèze 2001	Sole + SB-UVB	Heilwasser aus Salies de Béarn (NaCl: 250 g/L; Magnesium: 980 mg/L)	5	3 Wochen	20 min 35-37 °C	Sofort	Ja	Ja	SB-UVB	5	3 Wochen	—	—	Ja
									Solebad^(b)	5	3 Wochen	20 min 35-37 °C	Ja	—

Anz. = Anzahl; indiv. = individuell; Wo = Woche(n).

— : Dieser Aspekt trifft hier nicht zu, so zum Beispiel der Aspekt „Ganzkörperbad?“ bei der trockenen SB-UVB.

sofort : Bestrahlung direkt nach dem Bad.

(a) Therapieende: „Clearance“ eingetreten oder nach der 4. Sitzung, nachdem zum erstenmal die „minimal residual activity“ dokumentiert wurde – die Therapie wurde nach dem zuerst eingetretenen dieser beiden Ereignisse beendet

(b) Heilwasser aus Salies de Béarn (NaCl: 250 g/L; Magnesium: 980 mg/L).

Tabelle 13: Charakterisierung der Behandlungen in der *nicht randomisierten* Studie zur Photosoletherapie

Studie	PHOTOSOLETHERAPIE								KONTROLLINTERVENTION						
	Art	Art und Konzentration der Sole	Anz. Behandlungen pro Wo	Behandlungsdauer	Badedauer / Badetemperatur	Zeit zw. Bad und Bestrahlung	Ganzkörperbad?	Ganzkörperbestrahlung?	Art	Anz. Behandlungen pro Wo	Behandlungsdauer	Badedauer / Badetemperatur	Zeit zw. Bad und Bestrahlung	Ganzkörperbad?	Ganzkörperbestrahlung?
Boer 1982	Sole + BB-UVB	Salzwasser (4 % NaCl)	4	bis Läsionen keine weitere Verbesserung zeigen	30 min 38 °C Anfangstemperatur	n. g.	Nein (nur ein Unterarm)	Ja	BB-UVB	4	bis Läsionen keine weitere Verbesserung zeigen	—	—	—	Ja
	Totes-Meer-Wasser + BB-UVB	künstliches Totes-Meer-Wasser (9,9 % NaCl)	4	bis Läsionen keine weitere Verbesserung zeigen	30 min 38 °C Anfangstemperatur	n. g.	Nein (nur ein Unterarm)	Ja	LW + BB-UVB	4	bis Läsionen keine weitere Verbesserung zeigen	30 min 38 °C Anfangstemperatur	n. g.	Nein (nur ein Unterarm)	Ja

Hier sind die 4 Therapieformen, die in der Boer-Studie zur Anwendung kamen, dargestellt. Wie diese auf die drei parallelen Gruppen der Studie aufgeteilt waren und welche Therapie-Vergleiche überhaupt angestellt wurden, ist in Tabelle 11 dargestellt.

n. g.= nicht genannt.

Anz. = Anzahl; indiv. = individuell.

—: Dieser Aspekt trifft hier nicht zu, so zum Beispiel der Aspekt „Ganzkörperbad?“ bei der trockenen BB-UVB. sofort: Bestrahlung direkt nach dem Bad.

Tabelle 14: Charakteristika der Patienten in den *randomisierten* Studien zur Photoeletherapie

Studie	Haut-typen	Relevante Ein-/Ausschlusskriterien	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)
BP-BVDD-Studie 2004		← siehe Tabelle 8 →		
Dawe 2005	I - III	<u>Einschluss:</u> - symmetrischer Psoriasisbefall auf den Unterarmen und/oder Ellbogen oder Beinen - Psoriasis seit mindestens 1 Jahr	MW: 38 SD: n. g. Range: 19-79	55/45
Léauté-Labrèze 2001	I - V	<u>Einschluss:</u> - stabile Psoriasis vulgaris seit mindestens 1 Jahr - PASI-Score > 10 - Alter > 15 Jahre <u>Ausschluss:</u> - antipsoriatische Therapie in den letzten 2 Wochen	Median: 49 SD: n. g. Range: 19-76	35/65

n. g.= nicht genannt; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

Tabelle 15: Charakteristika der Patienten in der *nicht randomisierten* Studie zur Photoeletherapie

Studie	Haut-typen	Relevante Ein-/Ausschlusskriterien	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)
Boer 1982	n. g.	<u>Einschluss:</u> Psoriasisplaques symmetrisch über die beiden Unterarme verteilt	MW: 45,4 SD: n. g. Range: 18-76	52/48

n. g.= nicht genannt; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

5.2.3.3 Synchroner Balneophototherapie

In Tabelle 16 bis Tabelle 18 sind Angaben zum Design sowie zum Patientenkollektiv der beiden eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien zur synchronen Balneophototherapie (sBPT) dargestellt.

In den 2 Studien wurde die sBPT (TOMESA- [Totes-Meer-Salz]-Verfahren) jeweils für die Indikationen Psoriasis vulgaris (PV) und atopisches Ekzem (AE) untersucht. Hierzu badeten die Patienten in 10 %iger TOMESA-Lösung (Geno®-Sol Badesalz) und wurden *gleichzeitig*

von einem „Lichthimmel“ bestrahlt. Strahlenquelle waren TL-01-Lampen (SB-UVB). Die Badedauer hing somit von der Dauer der Bestrahlung ab. Um gleichmäßige Bestrahlung zu gewährleisten, mussten sich die Patienten nach einer computeranimierten Aufforderung umdrehen. Bei einem Zeitraum bis 15 Minuten erfolgte dies 4-mal, bei längerer Dauer 8-mal. Als **Kontrollintervention** kam die trockene SB-UVB-Therapie zum Einsatz, anstelle der Badewanne wurden Liegen eingesetzt, die Anzahl der Drehungen der Patienten erfolgten analog zur sBPT-Gruppe.

Beide Studien waren als **Überlegenheitsstudien** angelegt.

Gemäß der in 4.1 beschriebenen Ein-/Ausschlusskriterien wurden in der einen Studie (TOMESA_PV) Patienten mit **Psoriasis vulgaris**, vorwiegend mit chronischer stationärer Psoriasis vom Plaque-Typ eingeschlossen. Die Einschlusskriterien sahen einen Mindestschweregrad der Psoriasis vor, definiert als PASI > 5 zu Behandlungsbeginn. Die andere Studie (TOMESA_AE) schloss Patienten mit **atopischem Ekzem** ein, wobei ebenfalls ein Mindestschweregrad (SCORAD [Severity Scoring of Atopic Dermatitis] > 35) gefordert wurde.

In beiden Studien erfolgte eine patientenweise **Randomisierung**, stratifiziert nach Zentren und Hauttyp.

Die **Anzahl eingeschlossener Patienten** betrug bei der TOMESA_PV-Studie 367, bei der TOMESA_AE-Studie 180.

In den beiden Studien wurde bis zum Therapieende **beobachtet**, zusätzlich wurde ein Follow-up bis sechs Monate durchgeführt.

Die **Behandlungsdauer** variierte in den Studien von Patient zu Patient, genaue Angaben hierzu finden sich nicht. Maximal wurden 35 Behandlungen durchgeführt mit einer Frequenz zwischen 3 und 5 pro Woche. Dies galt sowohl für den Verum- als auch den Kontrollarm der Studien. Die Badedauer richtete sich nach der Dauer der Bestrahlung und betrug ca. 3 bis maximal 23 Minuten. Die Badetemperatur wird mit 37 °C berichtet (diese Information entstammt der Patientenaufklärung zur Teilnahme an der Studie).

Das mittlere Alter der Patienten war in den beiden Studien mit 45 beziehungsweise 41 Jahren ähnlich und bei TOMESA_PV mit den Studien zur asynchronen Balneophototherapie vergleichbar. Die Geschlechtsverteilung war zwischen den Studien jedoch unterschiedlich: Während in der TOMESA_PV-Studie, wie in den Studien zur asynchronen Balneophototherapie, mehr Männer (58 %) untersucht wurden, waren es bei der TOMESA_AE-Studie vorwiegend Frauen (63 %).

Die **Zielkriterien** der Studien sind in Tabelle 16 dargestellt. Primäre Zielkriterien waren die klinischen Scores PASI beziehungsweise SCORAD. Hierfür gibt es in beiden Studien eine nachvollziehbare Fallzahlplanung. Als weitere Zielkriterien wurden unter anderen die Erfassung der Lebensqualität und von unerwünschten Ereignissen eingesetzt.

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zur synchronen Balneophototherapie

Studie	Studiendesign	Hypothese ^(a)	Zahl der Patienten	Indikation	Beobachtungsdauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^(b)
TOMESA_PV-Studie 2006	Patientenweise Randomisierung 2 parallele Gruppen: sBPT vs. UVB	Ü	367 (183/184)	Psoriasis vulgaris	Bis Therapieende ^(c) Follow-up: 1 und 6 Monate nach Therapieende	Deutschland 11/01 – 09/04	<ul style="list-style-type: none"> - Therapieerfolg (relative Verbesserung des PASI-Scores zwischen dem Einschlusstag [Tag 0] und dem Ende der Behandlung [Tag 35 oder Clearance]) - Psoriasis Disability Index (PDI) - Freiburger Lebensqualitätsindex (FLQA-d) - Sickness impact profile (SIP) - Einschätzung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu Studienbeginn - Rating Scale (VAS) - Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten - (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse - Dokumentation melanozytärer Nävi
TOMESA_AE-Studie 2006	Patientenweise Randomisierung 2 parallele Gruppen: sBPT vs. UVB	Ü	180 (90/90)	Atopisches Ekzem	Bis Therapieende ^(c) Follow-up: 1 und 6 Monate nach Therapieende	Deutschland 11/01 – 09/04	<ul style="list-style-type: none"> - Therapieerfolg (relative Verbesserung des SCORAD-Scores zwischen dem Einschlusstag [Tag 0] und dem Ende der Behandlung [Tag 35 oder Clearance]) - Freiburger Lebensqualitätsindex (FLQA-d) - Sickness impact profile (SIP) - Einschätzung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu Studienbeginn - Rating Scale (VAS) - Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten - (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse - Dokumentation melanozytärer Nävi

(a) Überlegenheitsfragestellung (Ü) oder Äquivalenz-/Nichtunterlegenheits-Fragestellung (Ä).

(b) Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert **Fettdruck**).

(c) Keine genauen Zeitangaben: Minimum: 7 Wochen; Maximum 12 Wochen.

Tabelle 17: Charakteristika der Behandlungen in den Studien zur synchronen Balneophototherapie

Studie	PHOTOSOLETHERAPIE							KONTROLLINTERVENTION					
	Art	Art und Konzentration der Sole	Anz. Behandlungen pro Wo	Behandlungsdauer	Badedauer Badetemperatur	Ganzkörperbad?	Ganzkörperbestrahlung?	Art	Anz. Behandlungen pro Wo	Behandlungsdauer	Badedauer Badetemperatur	Ganzkörperbad?	Ganzkörperbestrahlung?
TOMESA-Studien*	Sole-phototherapie	10 %iges TOMESA (Totes-Meer-Salz) (Geno®-Sol-Badesalz)	3-5	7 - 12 Wo	Zeit abhängig von Bestrahlungsdauer (<u>synchrone</u> BPT!) (ca. 3-24 min) 37° C	Ja	Ja Drehung nach computeranimierter Aufforderung abhängig von Bestrahlungsdauer (4 Wendezyklen bis 15 min, 8 Wendezyklen ab 16 min)	SB-UVB	3-5	maximal 12 Wo	— (statt Badewannen wurden Liegen eingesetzt)	—	Ja Wie Photosole

* Behandlung bei TOMESA_PV-Studie und TOMESA_AE-Studie identisch.

Anz. = Anzahl; Wo = Woche(n).

— : Dieser Aspekt trifft hier nicht zu, so zum Beispiel der Aspekt „Ganzkörperbad?“ und andere bei der trockenen UVB.

Tabelle 18: Charakteristika der Patienten in den Studien zur synchronen Balneophototherapie

Studie	Hauttypen	Relevante Ein-/Ausschlusskriterien	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)
TOMESA_PV-Studie	I-V ^(a)	<u>Einschluss:</u> - Patienten mit Psoriasis vulgaris (PASI-Score zu Behandlungsbeginn > 5) <u>Ausschluss:</u> - Schwangerschaft/Stillzeit - Erosionen, Ulzera, virale/bakterielle Superinfektionen - generalisierte Psoriasis pustulosa - schwere internistische Begleiterkrankungen - Einnahme von psoriasisprovozierenden Medikamenten - Alter unter 18 Jahren - maligne Hauttumore aktuell oder in der Anamnese	MW ± SD 45,4 ± 14,6 Range: 18-79	42/58
TOMESA_AE-Studie	I-V ^(b)	<u>Einschluss:</u> - Patienten mit atopischem Ekzem (SCORAD-Score zu Behandlungsbeginn > 35) <u>Ausschluss:</u> - Alter unter 18 Jahren - Schwangerschaft oder Stillzeit - Erosionen, Ulzera, virale/bakterielle Superinfektionen - schwere internistische Begleiterkrankungen - maligne Hauttumore aktuell oder in der Anamnese - Verletzung der Washout-Phasen: - topische Medikation (außer wirkstofffreier Pflegecremes): 1 Woche vor Beginn - systemische Therapie: 4 Wochen vor Beginn - UV-Therapie: 1 Monat vor Beginn	MW ± SD 41 ± 16,6 Range: 18-82	63/37

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

(a) Verteilung der Hauttypen der TOMESA_PV-Studie: I 5,3 %, II 36,8 %, III 40,2 %, IV 16,6 %, V 1,1 %.

(b) Verteilung der Hauttypen der TOMESA_AE-Studie: I 6,8 %, II 45,8 %, III 36,7 %, IV 10,2 %, V 0,6 %.

5.2.4 Studien- und Publikationsqualität

In den nächsten beiden Abschnitten wird die Studien- beziehungsweise Publikationsqualität der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien dargestellt – separat für Bade-PUVA und asynchrone Photosoletherapie, anschließend für die *synchrone* Balneophototherapie (nur als Photosoletherapie).

5.2.4.1 Asynchrone Balneophototherapie: Bade-PUVA

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- beziehungsweise Publikationsqualität gibt Tabelle 19 für die 5 RCTs und Tabelle 20 für die 3 nicht randomisierten Studien. Die nachfolgende Beschreibung erfolgt separat für die randomisierten und die nicht randomisierten Studien.

Randomisierte Studien

In nur 1 der 5 RCTs ist das **Concealment** eindeutig gewährleistet (BP-BVDD-Studie), in den übrigen 4 randomisierten Studien ist das Concealment auf Basis der verfügbaren Informationen nicht beurteilbar. In den beiden RCTs mit R/L-Randomisation (Halbseitenvergleich) ist diese Einschränkung aber vermutlich von untergeordneter Bedeutung. Zwar ist es grundsätzlich vorstellbar, dass hier Prüf- und Kontrollintervention gezielt (also nicht zufällig) so den jeweiligen Körperhälften zugeteilt wurden, dass etwa die stärker von der Psoriasis befallene Körperhälfte zur Kontrollintervention fiel. Ebenso ist es grundsätzlich vorstellbar, dass Patienten, bei denen eine so „gesteuerte“ Zuteilung nicht möglich war, gezielt aus der Studie herausgehalten wurden. Beides erscheint aber eher unwahrscheinlich, zumal ein asymmetrischer Befall bei der chronisch-stationären Plaques-Psoriasis eine Seltenheit ist und somit in diesem Zusammenhang nicht von Belang. Bei den 2 RCTs mit einer patientenweisen Randomisierung wird allerdings die Unklarheit beim Concealment als gravierend beurteilt, zumal bei Collins 1992 ein deutlicher (wenn auch statistisch nicht signifikanter) Altersunterschied von immerhin 6 Jahren zwischen den betrachteten Therapiegruppen bestand ($30,2 \pm 9,6$ versus $36,3 \pm 14,2$ Jahre).

In keiner der 5 randomisierten Studien waren die Patienten oder die Behandler **verblindet**. Bei 3 der 5 RCTs erfolgte jedoch eine verblindete Zielkriterienerhebung.

Die Frage der Verblindung in der BP-BVDD-Studie stellt sich komplex dar:

Bei den **Patienten** der 3 Badegruppen (Bade-PUVA, Sole+UVB, LW+UVB) wurde eine Verblindung „angestrebt“ (keine Mitteilung über Art des Bades und über UV-Spektrum; Entfernen von Geräteaufschriften). Jedoch war das Solebad bezüglich Geschmack und Auftriebsverhalten von Leitungswasser und 8-MOP-Bad gut differenzierbar (Abschlussbericht, S. 26). Bei den Patienten der trockenen UVB-Gruppe wurden keine Verblindungsmaßnahmen ergriffen. Auch eine Verblindung der **PASI-Beurteiler** wurde „angestrebt“, jedoch erschien die Verblindung angesichts der räumlichen Nähe von Therapiedurchführung und

PASI-Beurteilung innerhalb einer Praxis und unter Alltagsbedingungen nur bedingt realisierbar (Abschlussbericht, S. 19).

Es wurden Auswertungen zur *Verblindung der PASI-Berurteiler* durchgeführt (Abschlussbericht, S. 39/40 und S. 129/130): Die PASI-Berurteiler gaben bei 587/1008 (58 %) der Patienten an, über die Therapiezuordnung des Patienten informiert zu sein; bei den restlichen 421/1008 (42 %) der Patienten gaben sie an, keine Kenntnis der Therapiezuordnung des Patienten zu haben. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass von einer Beurteilerverblindung *nicht* ausgegangen werden kann.

Weiter wurde erhoben, *welche Therapiezuordnung die PASI-Berurteiler* bei den Patienten, bei denen sie nach eigener Angabe nicht über die Therapiezuordnung informiert waren, *vermuteten*. Die Ergebnisse (Abschlussbericht, S. 130) zeigen eine überzufällig hohe Übereinstimmung zwischen der vermuteten und der tatsächlichen Therapiezuordnung ($\kappa = 0,61$; Abschlussbericht, S. 40). Dies verstärkt den Hinweis darauf, dass von einer Beurteilerverblindung *nicht* ausgegangen werden kann.

Auswertungen zum *Verblindungsstatus der Patienten* liegen nicht vor. Vergleicht man die Drop-out-Rate unmittelbar nach Randomisierung noch vor Behandlungsbeginn in der Gruppe LW+UVB mit der entsprechenden Rate in den beiden Gruppen Sole+UVB und Bade-PUVA gemeinsam, so erhält man: 24/309 (7,8 %) vs. 27/604 (4,5 %), $p=0,048$ (Fishers exakter Test). Hier liegt also ein „signifikanter“ Unterschied vor, obwohl in diesen 3 Gruppen eine Verblindung der Patienten angestrebt war. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die angestrebte Verblindung der Patienten bereits *vor* Behandlungsbeginn nicht erfolgreich war, was aufgrund einer möglicherweise unterschiedlichen Erwartungshaltung der Patienten an die einzelnen Balneophototherapievarianten zu einer *selektiven* Drop-out-Rate geführt haben könnte.

Demnach ist die Studie insgesamt als „nicht verblindet“ einzustufen. Dies entspricht auch der Einschätzung der Autoren des Abschlussberichtes (Abschlussbericht, S. 19). Die fehlende Verblindung ist ein wesentlicher Designmangel der Studie – insbesondere angesichts der subjektiven Elemente in den verwendeten Zielkriterien (zum Beispiel PASI, S-PASI [= „Selbstbeurteilungs-PASI“]). Die fehlende Verblindung könnte zu einem Bias geführt haben. Allerdings zeigt eine Subgruppen-Auswertung nach dem Entblindungsstatus der PASI-Berurteiler (eigene Angaben, siehe oben) sogar tendenziell geringere Therapieeffekte (Vergleich Sole+UVB versus LW+UVB und Bade-PUVA versus LW+UVB) für diejenigen PASI-Berurteiler, die sich selbst als entblindet angegeben haben (Zusatzauswertung, Anhang 2, s. Abschnitt 5.1.5).

Dass in den 4 RCTs Collins 1992, Cooper 2000, Dawe 2003 und Snellman 2004 keine Verblindung von Patienten und Behandlern vorgenommen wurde, ist nachvollziehbar, da dies beim Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB beziehungsweise beim Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA nicht möglich ist – es sei denn, der SB-UVB beziehungsweise der oralen PUVA wird ein LW-Bad vorgeschaltet. In der BP-BVDD-Studie hingegen wäre eine Verblindung der Patienten und Behandler für die 3 Badegruppen vermutlich grundsätzlich

möglich gewesen – dies wurde in der Studie auch angestrebt (siehe oben). Berücksichtigt man das erwähnte Problem, dass ein Solebad von einem LW- und 8-MOP-Bad offenbar gut differenzierbar ist, so erscheint doch zumindest eine Verblindung der Patienten und Behandler für die beiden Gruppen Bade-PUVA und LW-UVB möglich.

In 3 der 5 randomisierten Studien wurde explizit ein **primäres Zielkriterium** (beziehungsweise mehrere) benannt, nur in den Studien von Collins 1992 und Cooper 2000 war dies nicht der Fall (Tabelle 4). In denselben 3 RCTs findet sich auch eine adäquate **Fallzahlplanung**; in den Studien von Collins 1992 und Cooper 2000 wiederum nicht.

In allen 5 RCTs wurde eine „adäquate“ **Intention-to-treat-Analyse** durchgeführt. Mit „adäquat“ ist gemeint, dass keine *wesentliche* Verletzung des zugrunde liegenden Prinzips vorliegt. Wurde ein *kleiner* Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies *nicht* als wesentliche Verletzung angesehen. Ein konkreter Schwellenwert (für mehr als „klein“) wurde hierbei zwar nicht vorgegeben. Die Anteile der nicht in die (primären) Auswertungen eingehenden Patienten (ITT-Auswertungen, soweit angegeben) sind aber in Tabelle 19 dokumentiert, so dass die hier dargestellten Entscheidungen (wesentliche Verletzung des ITT-Prinzips: ja/nein) nachvollziehbar sind. In keinem der Fälle, in denen keine „wesentliche“ Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag die Rate der unberücksichtigt gebliebenen Patienten über 10 %.

3 der 5 RCTs wurden hinsichtlich des globalen Merkmals „biometrische Qualität“ (siehe 4.3.2) mit „leichte Mängel“ bewertet, die beiden anderen mit „grobe Mängel“.

Neben den genannten allgemeinen Qualitätskriterien für randomisierte Studien sind bei der Bewertung einige weitere spezifische Aspekte zu beachten:

- Aussagekraft der R/L-Vergleiche,
- Problematik der UVB-Spektren-„Vermischung“ in der BP-BVDD-Studie,
- unterschiedliche Therapiezeitpläne in der Studie Dawe 2003,
- Beobachtungsdauer.

Auf diese 4 Aspekte wird im Folgenden eingegangen.

In den beiden Studien mit R/L-Randomisierung wurde die Bade-PUVA dadurch realisiert, dass ein Ganzkörperbad und eine Halbseitenbestrahlung durchgeführt wurden, siehe auch Tabelle 3. Die SB-UVB wurde realisiert, indem (ohne vorheriges Bad) eine Halbseitenbestrahlung erfolgte. Diese Besonderheit von klinischen photodermatologischen Studien kann den Vorteil des intraindividuellen Vergleiches bieten, allerdings ist die Interpretation der Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet: Da die trockene SB-UVB immer vor der Bade-PUVA durchgeführt wurde, kann eine Vermischung des Psoraleneffektes mit der SB-UVB ausgeschlossen werden. Nicht ausgeschlossen werden kann jedoch eine Vermischung der Effekte der beiden Bestrahlungsarten. Da ein systemischer Effekt grundsätzlich möglich erscheint

[43], könnte also eine Vermischung der Effekte der beiden Therapien vorliegen. Folglich ist die **Übertragbarkeit** der Ergebnisse dieser beiden Studien auf den Vergleich der „richtigen“ Bade-PUVA mit der „richtigen“ SB-UVB (beide mit Ganzkörperbestrahlung) **eingeschränkt**.

In der BP-BVDD-Studie kamen im Unterschied zu allen anderen hier eingeschlossenen Studien mehrere Formen der UVB-Bestrahlung zur Anwendung: SB-UVB (bei 19 % der Patienten), BB-UVB (bei ca. 48 % der Patienten) und selektive UVB (bei 30 % der Patienten^c), siehe auch Tabelle 3. Die Ergebnisse der Studie beziehen sich also auf diese **Mischung der 3 in Deutschland zur Anwendung kommenden UVB-Formen** (das heißt, auf eine „Mischung“ verschiedener therapeutischer Maßnahmen); separate Ergebnisdarstellungen für die einzelnen UVB-Formen liegen nicht vor. Ob beziehungsweise wie sich die Therapieergebnisse nach asynchroner Balneophototherapie in Abhängigkeit von der verwendeten Strahlungsquelle im Sinne von „Subgruppeneffekten“ unterscheiden, wurde nicht gezielt untersucht. Da es Hinweise dafür gibt, dass die (trockene) Schmalband-UVB der (trockenen) Breitband-UVB überlegen [12] und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist [13], wären solche separaten Betrachtungen jedoch von Interesse.

Der Bitte, entsprechende Subgruppenanalysen zum UVB-Spektrum zur Verfügung zu stellen, wurde von den Autoren des Abschlussberichts der BP-BVDD-Studie nicht entsprochen. In der Stellungnahme zum Vorbericht wurde diese ablehnende Haltung mit dem Hinweis auf ein dadurch auftretendes multiples Testproblem und eine geringe Power von Therapievergleichen innerhalb von Subgruppen begründet.

Im Abschlussbericht der Studie wurden stattdessen die Ergebnisse von 2 verschiedenen logistischen Regressionsanalysen dargestellt, in die neben der Gruppenzugehörigkeit weitere potentiell relevante Einflussfaktoren auf das primäre Zielkriterium eingingen. In einer der beiden Analysen wurde dabei auch das UVB-Spektrum als unabhängige Variable untersucht. In diese Auswertung gingen nur Patientendaten der 3 „UVB-Gruppen“ ein, ein Vergleich zwischen einzelnen UVB-Gruppen und der PUVA-Gruppe war nicht vorgesehen. In der Stellungnahme der Autoren zum Vorbericht wird dazu festgestellt, dass dies im Rahmen der Modellbildung (des logistischen Regressionsmodells) nicht möglich sei.^d

Vermutlich aufgrund von Fehlwerten in der Dokumentation konnten die sekundären Analysen nur mit einem reduzierten Kollektiv durchgeführt werden, das heißt in der betreffenden Analyse mit ca. 2 Dritteln der primär ausgewerteten Patienten (573 UVB-Patienten von ursprünglich 854 UVB-Patienten). Als Ergebnis wurde berichtet, dass im Rahmen der Modellbildung (Variablenselektion durch „stepwise backward selection“) der Faktor „UVB-Spektrum“ (SB-UVB vs. keine SB-UVB) aus dem Modell herausgenommen wurde, da sein Einfluss gering

^c Die Summe dieser 3 Prozentangaben ergibt nicht 100%, da 21 Patienten der 3 UVB-Gruppen fälschlicherweise mit UVA bestrahlt wurden.

^d Dieser Feststellung kann nur bedingt zugestimmt werden. Sie trifft lediglich dann zu, wenn der Effekt des Bades als „add on“ zur Bestrahlung geprüft werden soll. Werden dagegen Bad und Bestrahlung als zusammengehöriges Therapiekonzept betrachtet und die Bestrahlungsspektren der Kontrollinterventionen als unterschiedliche Therapiearme, dann können sehr wohl auch die Interaktionen zwischen dem Therapieeffekt der Bade-PUVA und den Bestrahlungsspektren im Sinne der erbetenen Subgruppenanalysen modelliert werden.

beziehungsweise statistisch nicht nachweisbar war (Kriterium für Ausschluss beziehungsweise Wiedereinschluss ins Modell: p-Wert für den Faktor $> 0,10$ beziehungsweise $< 0,05$ [Abschlussbericht, S. 235 + 60/61]).

Über dieses Ergebnis zur statistischen „Nachweisbarkeit“ hinausgehend stellten die Autoren des Abschlussberichtes im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach Veröffentlichung des Vorberichts Ergebnisse eines weiteren logistischen Regressionsmodells zur Verfügung, das nicht nur statistisch besonders auffällige, sondern *alle* potentiellen Einflussfaktoren, die in der Analyse des Abschlussberichtes untersucht wurden (das heißt keine vorherige Variablenselektion), enthielt. Außerdem wurde in dieses Modell *zusätzlich* ein Interaktionsterm für die Gruppenzugehörigkeit und das UVB-Spektrum eingeführt und sein potentieller Einfluss untersucht. Erwartungsgemäß zeigt sich als ein Ergebnis dieses erweiterten Regressionsmodells wiederum, dass weder ein *allgemeiner* Effekt des UVB-Spektrums noch die *zusätzlich* untersuchte potentielle Modulation eines Behandlungseffektes durch unterschiedliche UVB-Spektren anhand der vorliegenden Daten statistisch „nachweisbar“ ist (p-Wert des Effektschätzers für „UVB-Spektrum“: $p=0,216$; p-Wert des Interaktionsterms: $p=0,673$).

Die Ergebnisdarstellung erlaubt jedoch *zusätzlich* eine orientierende Betrachtung der Punktschätzer, deren Richtung mögliche Spektrumeffekte nicht unwahrscheinlich erscheinen lassen. Die Richtung des Punktschätzers für das „UVB-Spektrum“ deutet einen potentiellen „positiven Effekt“ auf das Hauptzielkriterium an, wenn mit SB-UVB anstelle von anderen Spektren bestrahlt wird (Odds Ratio 1,62 [95 %-Konfidenzintervall: 0,76-3,47]). Zweitens weisen die Punktschätzer für den primär interessierenden Therapieeffekt in UVB-Subgruppen darauf hin, dass eine Abhängigkeit des Effektes vom jeweils gewählten UVB-Spektrum besteht („Schmälerung“ des Effektes durch die Badetherapie, wenn bereits in der „trockenen“ Kontrollgruppe mit SB-UVB bestrahlt wird; Odds Ratio 0,68 [95 %-Konfidenzintervall: 0,24-1,93] beziehungsweise 0,64 [95 %-Konfidenzintervall: 0,21-1,96]).

Zusammenfassend ist jedoch festzustellen, dass aufgrund der statistischen Unsicherheit anhand der Zusatzauswertungen der BP-BVDD-Studie keine eindeutigen Schlüsse über einen differenziellen Therapieeffekt in Abhängigkeit vom gewählten UVB-Spektrum gezogen werden können. Da weder die BP-BVDD-Studie noch die ausgewählten anderen Studie auf diese Fragestellung angelegt gewesen sind, kann ein potentieller Effekt weder als vorhanden, noch als widerlegt angesehen werden. Eine Subgruppenanalyse – auch unter Einbeziehung der Bade-PUVA-Gruppe – hätte möglicherweise weitere Aufschlüsse erbringen können. Der berichtete Interaktionstest lässt allerdings mit einem p-Wert von 0,673 auf ein vermutlich nicht die Ergebnisse gänzlich in Frage stellendes Problem deuten, so dass eine bedeutsame Interaktion eher unwahrscheinlich ist. Diese Feststellung kann aber nur für die Photosoletherapie getroffen werden, da eine entsprechende Auswertung für die Bade-PUVA nicht vorliegt.

Bei Dawe 2003 wurden im Rahmen eines unverblindeten intraindividuellen R/L-Designs **verschiedene Zeitpläne** hinsichtlich der Behandlungsarme aufgestellt: 3 Therapiesitzungen pro Woche im SB-UVB-Behandlungsarm und 2 Therapiesitzungen pro Woche im Bade-PUVA-

Behandlungsarm. Dieser Umstand führte zur Einstufung der Studie in „grobe Mängel“, da ein solches Design ein selektives Drop-out-Verhalten im Bade-PUVA-Behandlungsarm begünstigt. In der Studie wurde tatsächlich eine erhöhte Drop-out-Rate berichtet, die am häufigsten mit einem „inadäquaten Ansprechen auf die Bade-PUVA-Therapie“ begründet wurde. Hierbei kann es sich jedoch lediglich um ein Artefakt handeln, das mit der zeitlich „gestreckten“ Bade-PUVA-Behandlung zusammenhängt: Zum Zeitpunkt beispielsweise des *vollständigen Therapieabschlusses* in einem Therapiearm (30 Sitzungen trockene SB-UVB → ca. 10 Wochen à 3 Sitzungen wöchentlich) waren erst 2 *Drittel* der Bade-PUVA-Behandlung (10 Wochen à 2 Sitzungen wöchentlich → 20 Sitzungen) absolviert worden. Dies könnte zur frühzeitigen (und verzerrten) Einschätzung des Therapieergebnisses als „inadäquat“ und den berichteten Therapieabbrüchen geführt haben, die in der ITT-Auswertung als „Therapieversagen“ ausgewertet wurden.

In 2 RCTs (Collins 1992, Cooper 2000) war die geplante **Beobachtungsdauer** sehr kurz, nur bis zum Ende der Therapie (maximal 7 beziehungsweise 10 Wochen). Bei 2 weiteren Studien (Snellman 2004, Dawe 2003) lagen zwar auch 4 Monate nach Therapieende beziehungsweise nach 1 Jahr Follow-up-Ergebnisse vor, jedoch nur für einen nicht mehr aussagekräftigen Teil der Patienten. Diese Studien erlauben daher ebenfalls keine Aussagen zur Nachhaltigkeit möglicher Effekte, zu Langzeiteffekten oder Spätkomplikationen der Bade-PUVA.

Nicht randomisierte Studien

Nur 1 der 3 nicht randomisierten Studien ist eindeutig prospektiv und hat eindeutig zeitlich parallele Gruppen (Rosón 2005). Für die anderen beiden Studien sind diese Aspekte unklar; sie wurden, wie in Abschnitt 4.5 beschrieben, aber dennoch eingeschlossen.

Ein Matching wurde in 1 Studie definitiv, in 1 vermutlich und in der 3. Studie nicht durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen (zu Studienbeginn) – dies ist besonders in nicht randomisierten Studien ein zentrales Qualitätskriterium – ist in 2 der 3 Studien offenbar gewährleistet. In 1 Studie ist sie nicht beurteilbar; dies ist als gravierender Mangel einzuschätzen. Verblindungsmaßnahmen wurden in keiner der 3 Studien ergriffen; insbesondere angesichts der subjektiven Elemente in den verwendeten Zielkriterien ist dies ein relevanter Mangel. In keiner der Studien wurde ein primäres Zielkriterium definiert, eine Fallzahlplanung war ebenfalls nicht beschrieben.

Hinsichtlich des globalen Merkmals „biometrische Qualität“ (siehe 4.3.2) wurden 2 Studien mit „leichte Mängel“ bewertet, eine mit „grobe Mängel“.

Die fehlende Verblindung stellt einen grundsätzlichen Mangel dar, den alle 3 Studien aufweisen. In 1 Studie wurde darüber hinaus keine Auswertung der Differenzen im Zielkriterium vor und nach Therapie durchgeführt, sondern es wurden stattdessen lediglich Durchschnittswerte vor beziehungsweise nach Therapie pro Behandlungsgruppe berichtet (Lowe 1986). Vor dem Hintergrund der fehlenden Randomisierung und Verblindung führte diese (zusätzliche) man-

gelhafte Ergebnisdarstellung zur Gesamteinstufung der Studie als mit „groben Mängeln“ behaftet.

Ferner war in allen 3 Studien die Beobachtungsdauer sehr kurz, nur bis zum Ende der Therapie. Die Studien erlauben deshalb keine Aussagen zu Langzeiteffekten oder Spätkomplikationen der Bade-PUVA.

Tabelle 19: Studien- und Publikationsqualität der randomisierten Studien zur Bade-PUVA

Studie	Art der Randomisation	Concealment gewährleistet?	Verblindung			Fallzahlplanung adäquat?	Adäquate ITT-Analyse? ^(a)	Biometrische Qualität ^(b)
			Patient	Behandler	Zielkriterien-Erhebung			
BP-BVDD-Studie 2004	Patientenweise	ja	nein	nein	nein	ja	ja	leichte Mängel
Collins 1992	Patientenweise	unklar	nein	nein	ja	nicht beschrieben	ja	leichte Mängel ^(c)
Cooper 2000	Patientenweise	unklar	nein	nein	nein	nicht beschrieben	(ja) ^(d)	grobe Mängel ^(c)
Dawe 2003	R/L	(unklar) ^(f)	nein	nein	ja	ja	ja	grobe Mängel ^(g)
Snellman 2004	R/L	(unklar) ^(f)	nein	nein	ja	ja	ja	leichte Mängel

(a) Anteil der nicht in der (primären) Auswertung berücksichtigten Patienten (ITT-Auswertung, falls angegeben): BP-BVDD-Studie 6,6 %, Collins 1992 9,1 %, Dawe 2003 0 %, Snellman 2004 5,6 %.

(b) Siehe Abschnitt 4.3.2 für Erläuterung.

(c) Als weitere Schwäche im Design ist hier die nur kurze Beobachtungsdauer zu werten (siehe Abschnitt 5.2.4.1).

(d) Es ist nicht ganz klar, wie mit 3 Therapiewechslern aus der oralen in die Bade-PUVA-Gruppe umgegangen wurde.

(e) Als weitere Schwäche im Design ist hier die nur kurze Beobachtungsdauer zu werten (siehe Abschnitt 5.2.4.1). Zudem wird für das einzige patientenrelevante Zielkriterium – Zahl der Behandlungen bis „Clearing“ – eine vergleichbare Wirksamkeit proklamiert, wengleich die Studie nicht auf eine Nichtunterlegenheits- beziehungsweise Äquivalenzfragestellung angelegt war.

(f) Vermutlich von untergeordneter Bedeutung, da Halbseitenvergleich (siehe Abschnitt 5.2.4.1).

(g) Als weitere Schwächen im Design sind hier vor allem die fehlende Verblindung der Patienten in Zusammenhang mit unterschiedlichen Zeitplänen der Therapien (selektive Drop-outs) sowie ein generell nicht interpretierbares zweites primäres Zielkriterium (Anzahl Tage bis zum Erreichen der Hauterscheinungsfreiheit oder einer minimalen Restaktivität) und die unzureichende Definition eines sekundären Zielkriteriums (SEI-Score) zu werten.

Tabelle 20: Studien- und Publikationsqualität der *nicht randomisierten* Studien zur Bade-PUVA

Studie	Eindeutig prospektiv?	Eindeutig zeitlich parallele Gruppen?	Matching	Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet?	Verblindung	Fallzahlplanung	Biometrische Qualität ^(a)
Calzavara-Pinton 1994	nein	nein	(ja) ^(b)	ja	keine	n. g.	leichte Mängel ^(c)
Lowe 1986	nein	nein	ja ^(d)	ja	keine	n. g.	grobe Mängel ^(e)
Rosón 2005	ja	ja	nein	unklar	keine	n. g.	leichte Mängel ^(f)

(a) Siehe Abschnitt 4.3.2 für Erläuterung.

(b) Vermutlich; nach Alter, Geschlecht und PASI.

(c) Als weitere Schwächen im Design sind hier das Fehlen eines primären Zielkriteriums und die nur kurze Beobachtungsdauer zu werten (siehe Abschnitt 5.2.4.1).

(d) Nach Alter und Schweregrad.

(e) Als weitere Schwächen im Design sind hier das Fehlen eines primären Zielkriteriums, die fehlende Angabe der Vorher-Nachher-Veränderungen pro Gruppe und die nur kurze Beobachtungsdauer zu werten (siehe Abschnitt 5.2.4.1).

(f) Als weitere Schwächen im Design sind hier das Fehlen eines primären Zielkriteriums, eine unzureichende Beschreibung des wesentlichen Zielkriteriums („Therapieerfolg“: Verbesserung > 70 %; eine „semiquantitative Methode“, bei der die Plaques hinsichtlich betroffener Fläche, Infiltration und Erythem beurteilt wurden, diente hierfür als Grundlage; eine genaue Beschreibung dieser semi-quantitativen Methode fehlt allerdings) und die nur kurze Beobachtungsdauer zu werten (siehe Abschnitt 5.2.4.1).

5.2.4.2 Asynchrone Balneophototherapie: Photosoletherapie

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- beziehungsweise Publikationsqualität gibt Tabelle 21 für die 3 RCTs und Tabelle 22 für die nicht randomisierte Studie. Die nachfolgende Beschreibung erfolgt separat für die RCTs und für die nicht randomisierte Studie.

Randomisierte Studien

Die Qualitätsmerkmale der BP-BVDD-Studie wurden bereits in Abschnitt 5.2.4.1 ausführlich dargestellt. Deshalb wird hier nur noch auf die anderen beiden RCTs eingegangen.

In nur 1 der beiden anderen randomisierten Studien ist das **Concealment** eindeutig gewährleistet. In der anderen RCT (Léauté-Labrèze 2001) ist es auf Basis der verfügbaren Informationen nicht eindeutig beurteilbar.

In keiner der beiden Studien waren die Patienten oder die Behandler **verblindet**, in beiden Studien erfolgte jedoch eine verblindete Zielkriterienerhebung. Die fehlende Verblindung von Patienten und Behandlern ist hier nachvollziehbar, da dies beim Vergleich Sole+SB-UVB vs. SB-UVB nicht möglich ist.

In beiden RCTs wurde explizit ein **primäres Zielkriterium** benannt und eine Fallzahlplanung beschrieben, bei Léauté-Labrèze 2001 enthielt die Beschreibung der Fallzahlplanung jedoch Unklarheiten. In beiden Studien fand sich eine „adäquate“ **Intention-to-treat-Analyse** (siehe 5.2.4.1 für eine nähere Erläuterung von „adäquat“).

Beide Studien wurden hinsichtlich des globalen Merkmals „biometrische Qualität“ (siehe 4.3.2) mit „leichte Mängel“ bewertet.

Wie bereits in 5.2.4.1 beschrieben, sind bei der Bewertung der beiden Studien neben den genannten allgemeinen Qualitätskriterien für RCTs einige spezifische Aspekte zu beachten:

- Aussagekraft der R/L-Vergleiche,
- Beobachtungsdauer.

In der Studie mit **R/L-Randomisierung** (Dawe 2005) wurde der Vergleich Sole+SB-UVB vs. SB-UVB realisiert, indem nur eine Extremität (Arm beziehungsweise Bein) gebadet wurde und anschließend eine Ganzkörperbestrahlung erfolgte[°]. Die so durchgeführte Photosoletherapie kann lediglich als *Modell* für eine tatsächliche Photosoletherapie angesehen werden, da lediglich eine Extremität gebadet wurde. Die Übertragbarkeit auf eine Ganzkörper-Photosoletherapie ist fraglich. Es erscheint plausibel anzunehmen, dass die Ergebnisse aus einer solchen Studie konservativ im Hinblick auf die Wirksamkeit und antikonservativ im

[°] Im Unterschied zu den beiden Bade-PUVA-Studien mit R/L-Randomisierung, in denen ein Ganzkörperbad und eine Halbseitenbestrahlung durchgeführt wurden, wurden hier also ein Teilkörperbad und eine Ganzkörperbestrahlung vorgenommen.

Hinblick auf Nebenwirkungen ausfallen. Deshalb ist diese Studie grundsätzlich lediglich dazu geeignet, *Anhaltspunkte* für die Nutzenbewertung zu liefern.

In beiden Studien beziehen sich die verwertbaren Ergebnisse^f auf einen nur kurzen Beobachtungszeitraum (bis Therapieende). Sie erlauben deshalb keine Aussagen zu Langzeiteffekten oder Spätkomplikationen der asynchronen Photosoletherapie.

Nicht randomisierte Studie (Boer 1982)

Die nicht randomisierte Studie ist eindeutig prospektiv und hat eindeutig zeitlich parallele Gruppen. Ein Matching wurde in der Studie nicht durchgeführt. Es bleibt unklar, wie die Therapien zu den beiden Unterarmen des jeweiligen Patienten zugeteilt wurden (siehe auch Tabelle 11). Die Vergleichbarkeit der Gruppen (zu Studienbeginn) – dies ist besonders in nicht randomisierten Studien ein zentrales Qualitätskriterium – ist vermutlich gewährleistet. Verblindungsmaßnahmen wurden nicht ergriffen; insbesondere angesichts der subjektiven Elemente im verwendeten Zielkriterium (Grad der Hauterscheinungsfreiheit der Läsionen) ist dies ein relevanter Mangel. Ein primäres Zielkriterium und eine Fallzahlplanung sind nicht beschrieben.

Hinsichtlich des Merkmals „biometrische Qualität“ (siehe 4.3.2) wurde die Studie als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet. Die wesentlichen Mängel, die zu dieser Einschätzung geführt haben, sind die fehlende Verblindung, das in diesem Zusammenhang problematische Zielkriterium und vor allem die fragliche Übertragbarkeit auf eine Ganzkörper-Photosoletherapie: Ähnlich wie bei Dawe 2005 wurde zur Realisierung der asynchronen Photosoletherapie (Sole+BB-UVB) nur ein Unterarm gebadet (Teilkörperbad) und anschließend eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Wie bereits oben erläutert, kann dies lediglich als *Modell* für eine tatsächliche Photosoletherapie angesehen werden.

Insgesamt ist die Studie grundsätzlich höchstens dazu geeignet, erste Anhaltspunkte für eine Nutzenbewertung zu liefern.

^f Bei Léauté-Labrèze 2001 wurde zwar auch ein Follow-up nach 1 Jahr durchgeführt; da es aber auf lediglich 60 % der randomisierten Patienten beruht, lassen sich die entsprechenden Ergebnisse nicht interpretieren und sind in dem vorliegenden Bericht auch nicht dargestellt.

Tabelle 21: Studien- und Publikationsqualität der randomisierten Studien zur Photosoletherapie

Studie	Art der Randomisation	Concealment gewährleistet?	Verblindung			Fallzahlplanung adäquat?	Adäquate ITT-Analyse? ^(a)	Biometrische Qualität ^(b)
			Patient	Behandler	Zielkriterien-Erhebung			
BP-BVDD-Studie 2004			← siehe Tabelle 19 →					
Dawe 2005	R/L	ja	nein	nein	ja	ja	ja	leichte Mängel ^(c)
Léauté-Labrèze 2001	Patientenweise	unklar ^(d)	nein	nein	ja	(ja) ^(e)	ja	leichte Mängel ^(f)

(a) Anteil der nicht in der (primären) Auswertung berücksichtigten Patienten (ITT-Auswertung, falls angegeben): BP-BVDD-Studie 6,6 %, Dawe 2005 3,3 %, Léauté-Labrèze 2001 5,6 %.

(b) Siehe Abschnitt 4.3.2 für Erläuterung.

(c) Als weitere Schwächen im Design sind hier das Baden nur einer Extremität (siehe Abschnitt 5.2.4.2) und eine unzureichende Definition des primären Zielkriteriums (SEI-Score) zu werten.

(d) Nur angegeben: „randomization was centrally controlled by the Dermatology Department in Bordeaux“.

(e) Es ist unklar, ob sich bei der 3-armigen Studie die Fallzahlplanung auf einen 2-Gruppen-Vergleich bezieht – und falls ja, auf welchen – oder auf einen 3-Gruppen-Vergleich.

(f) Weitere Mängel: Es ist unklar, ob die Zwischenauswertung, die zum Abbruch der Studie führte und deshalb gleichzeitig die hier dargestellte Endauswertung der Studie ist, geplant und in der Fallzahlplanung sowie besonders bei den statistischen Analysen berücksichtigt war. Vermutlich war dies nicht der Fall, da keine Anpassung des Signifikanzniveaus erkennbar ist. Darüber hinaus beziehen sich die verwertbaren Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.2.4.2) auf eine nur sehr kurze Beobachtungsdauer (3 Wochen).

Tabelle 22: Studien- und Publikationsqualität der *nicht randomisierten* Studie zur Photosoletherapie

Studie	Eindeutig prospektiv?	Eindeutig zeitlich parallele Gruppen?	Matching	Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet?	Verblindung	Fallzahlplanung	Biometrische Qualität ^(a)
Boer 1982	ja	ja	nein	(ja) ^(b)	keine	n. g.	grobe Mängel ^(c)

n. g.=nicht genannt

(a) Siehe Abschnitt 4.3.2 für Erläuterung.

(b) Vermutlich; hier ist lediglich die Vergleichbarkeit von rechtem und linkem Unterarm relevant. Gemäß Einschlusskriterien musste der Psoriasisbefall der beiden Unterarme „symmetrisch“ sein. Baselinedaten, die dies belegen, sind jedoch nicht dargestellt.

(c) Weitere Mängel:

- Baden nur einer Extremität (siehe Abschnitt 5.2.4.2)
- unstimmmige Beschreibung der Therapien (Bei jedem Patienten war die UVB-Dosis [Ganzkörperbestrahlung!] und vermutlich auch die Behandlungsdauer auf beiden Seiten [rechts/links] identisch. Dies ist problematisch, da laut Definition des Therapieendes sowie laut Definition der UVB-Dosissteigerung beides eigentlich vom Behandlungsverlauf – der ja an den beiden Seiten unterschiedlich sein konnte – abhängig sein sollte.)
- Die einzige potentiell relevante Zielgröße ist problematisch (eine genaue Beschreibung der Zielgröße sowie eine Beschreibung, wer diese Zielgröße beurteilt hat, fehlen).
- Es ist unklar, wie die Zuteilung der Therapien zum rechten/linken Unterarm erfolgte.

5.2.4.3 Synchroner Balneophototherapie

Eine Übersicht über die Kriterien der Studien- beziehungsweise Publikationsqualität der TOMESA_PV-Studie beziehungsweise TOMESA_AE-Studie gibt Tabelle 23.

In beiden Studien ist das **Concealment** bei zentraler Telefonrandomisierung eindeutig gewährleistet.

Bei den **Patienten** der Studien war eine Verblindung technisch nicht durchführbar (Vollbad vs. Liege). Eine Verblindung des **Behandlers** erfolgte ebenso wenig wie eine Verblindung der **PASI- beziehungsweise SCORAD-Beurteiler**. Letzteres wäre grundsätzlich möglich gewesen, wurde aber in der Studie nicht angestrebt. **Demnach ist die Studie insgesamt als „nicht verblindet“ einzustufen.** Die fehlende Verblindung der Befunder ist ein wesentlicher Designmangel der Studie – insbesondere angesichts der subjektiven Elemente in den verwendeten Zielkriterien (PASI beziehungsweise SCORAD) –, der zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte.

In beiden Studien wurde explizit ein **primäres Zielkriterium** benannt. Dafür findet sich jeweils eine adäquate **Fallzahlplanung**.

In beiden RCTs wurde eine **Intention-to-treat-Analyse** für das Hauptzielkriterium durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden fehlende Werte nach dem **LOCF-Prinzip** ersetzt, das heißt, der letzte beobachtete Wert wurde bis zum geplanten primären Studienende (35 Behandlungen) fortgeschrieben. Es wurden allerdings diejenigen Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen nicht mit der Behandlung begonnen oder für die zu keinem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn das Hauptzielkriterium erhoben wurde. Dies betraf in beiden Studien nur einen geringfügigen Anteil von Patienten (TOMESA_PV: 3 %, TOMESA_AE: 6 %).

In beiden Studien beendete ein großer Anteil von Patienten die Therapie vorzeitig (ohne Abheilung), bei TOMESA_PV mehr als doppelt so häufig in der Kontrollgruppe (36,3 % vs. 15,6 %); bei TOMESA_AE in etwa (absolut) 9 % häufiger (36,0 % vs. 27,3 %).

Offenbar existierten aber zum Behandlungsabschluss nur wenige fehlende Werte (über diejenigen Patienten hinaus, die die Therapie erst gar nicht begonnen hatten), denn es wird auch eine ITT-„Observed case“ (OC)-Analyse (ohne LOCF) mit einer nur geringfügig niedrigeren Zahl von Patienten als bei der LOCF-Auswertung präsentiert. Dies lässt sich nur so deuten, dass fast alle Patienten der LOCF-Auswertung zur (primären) Abschlussvisite (nach 35 Behandlungen oder Clearance) erschienen[§]. Die Ergebnisse der LOCF- und OC-Analyse unterscheiden sich zum Behandlungsabschluss nur marginal, allerdings waren sie bei TOMESA_PV für die Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten U4 (20 Behandlungen) bis U6 (30 Behandlungen) in der OC-Analyse deutlich günstiger.

In der Zusammenschau ist so von einer adäquaten ITT-Analyse auszugehen.

[§] Dies lässt sich allerdings aus der Beschreibung des Patientenflusses nicht eindeutig entnehmen.

Neben den genannten allgemeinen Qualitätskriterien für randomisierte Studien sind bei der Bewertung einige weitere spezifische Aspekte zu beachten:

Die Wahl einer Kontrollgruppe ohne Bad lässt zumindest den Stellenwert dieses spezifischen Aspekts, des Bades, nicht mehr beurteilen. Insbesondere angesichts der Ergebnisse der BP-BVDD-Studie, bei der die Chance für einen Therapieerfolg unter einer Behandlung mit LW-UVB doppelt so hoch war als unter einer trockenen UVB-Behandlung ($p < 0,001$), erscheint es plausibel anzunehmen, dass das Bad selbst einen Effekt hat. Insofern wäre eine (weitere) Kontrollgruppe mit einem Leitungswasserbad wünschenswert gewesen. Der Verzicht auf ein Bad könnte darüber hinaus einem „Enttäuschungseffekt“ in der Kontrollgruppe Vorschub geleistet haben. In den Studien beendeten überzufällig mehr Patienten in der Kontrollgruppe die Therapie auf eigenen Wunsch im Vergleich zur sBPT-Gruppe (TOMESA_PV: 29 % vs. 8 % Patienten, $p < 0,001$; TOMESA_AE: 24 % vs. 11 % Patienten, $p = 0,047$, jeweils exakter Fisher-Test).

In beiden Studien wurde ein sehr hoher Anteil von Patienten mit schweren („major“) Protokollverletzungen beobachtet; bei der TOMESA_PV-Studie betrug dieser Anteil in beiden Gruppen etwa 75 %, bei der TOMESA_AE-Studie sogar 89 %. Der häufigste Grund für eine solche Protokollverletzung war, dass weniger als 3 Behandlungen pro Woche erfolgten; jeweils war der diesbezügliche Anteil in der sBPT-Gruppe höher (60,6 % vs. 45,8 % bei TOMESA_PV und 64,8 % vs. 52,8 % bei TOMESA_AE). Dieser hohe Anteil von als „major“ bezeichneten Protokollverletzungen stellt die Praktikabilität des Studiendesigns in Frage.

In der Follow-up-Phase wurden in beiden Studien in beiden Therapiegruppen bei einer großen Zahl von Patienten antipsoriatische beziehungsweise gegen die atopische Dermatitis wirkende Maßnahmen eingesetzt. Unter anderen war dies bei etwa 70 % (TOMESA_PV) beziehungsweise 40 % (TOMESA_AE) der Patienten eine Lichttherapie und bei ca. 40 % der Patienten eine Behandlung mit kortisonhaltigen Präparaten (in der TOMESA_PV-Studie etwas häufiger in der Kontrollgruppe). Dies und ein hoher Anteil (> 20 %, zumeist > 30 %) von fehlenden Werten bei den Zielgrößen machen die Ergebnisse des Follow-up's nicht mehr interpretierbar^h. Die Studien erlauben daher keine Aussagen zur Nachhaltigkeit möglicher Effekte oder Spätkomplikationen der sBPT im direkten Vergleich zur UVB-Behandlung.

In der TOMESA_AE-Studie ist die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich des Merkmals Hauttyp nicht gegeben: In der sBPT-Gruppe finden sich vorwiegend Patienten mit Typ III-V (49 von 88 = 55,7 %), in der UVB-Gruppe Patienten mit Typ I-II (54 von 89 = 60,7 %, $p = 0,035$, exakter Fisher-Test). Dies ist deshalb bemerkenswert, da eine nach Hauttyp stratifizierte Randomisierung vorgenommen wurde. Eine entsprechend adjustierte Auswertung ändert allerdings nichts an dem statistisch signifikanten Gruppenunterschied bezüglich des Hauptzielkriteriums (Abschlussbericht, Tabelle 51, Seite 172).

^h Diese Ergebnisse werden im Folgenden deshalb auch nicht weiter dargestellt.

Die biometrische Qualität der beiden Studien muss aus den dargestellten Gründen als mit „groben Mängeln“ behaftet angesehen werden.

Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität der Studien zur synchronen Balneophototherapie

Studie	Art der Randomisation	Concealment gewährleistet?	Verblindung			Fallzahlplanung adäquat?	Adäquate ITT-Analyse?	Biometrische Qualität ^(a)
			Patient	Behandler	Zielkriterien-Erhebung			
TOMESA_PV-Studie	Patientenweise	ja	nein	nein	nein	ja	ja ^(b)	grobe Mängel ^(c)
TOMESA_AE-Studie	Patientenweise	ja	nein	nein	nein	ja	ja ^(b)	grobe Mängel ^(c)

(a) Siehe Abschnitt 4.3.2 für Erläuterung.

(b) Anteil der nicht in der (primären) Auswertung berücksichtigten Patienten: TOMESA_PV-Studie 3 %, TOMESA_AE-Studie 6,1 %.

(c) Als weitere wesentliche Schwächen im Design sind eine vermutlich nicht angemessene Kontrollgruppe im Zusammenhang mit hohen Therapieabbruchraten sowie ungewöhnlich hohe Anteile von Patienten mit schweren („major“) Protokollverletzungen zu werten.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen – asynchrone Balneophototherapie

In diesem Abschnitt wird auf die 5 Therapieziele, die gemäß Berichtsplan untersucht werden sollen (siehe 4.1.3), eingegangen. Es werden die Ergebnisse dargestellt, die aus den 11 in die Nutzenbewertung der asynchronen Balneophototherapie eingehenden Studien zu diesen 5 Therapiezielen vorliegen.

Zuvor werden die verschiedenen *Therapievergleiche*, die in den Studien vorkommen, in einer Kurzübersicht dargestellt:

Tabelle 24: Übersicht über die *Therapievergleiche* in den eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien

	Therapievergleich		Studie(n)	Anzahl Studien (Anzahl RCTs)
1	Bade-PUVA	vs. orale PUVA	Collins 1992; Cooper 2000; Calzavara-Pinton 1994; Lowe 1986	4 (2 RCTs)
2	Bade-PUVA	vs. SB-UVB	Dawe 2003; Snellman 2004; Rosón 2005	3 (2 RCTs)
	Bade-PUVA	vs. UVB	BP-BVDD-Studie	1 (1 RCT)
	Bade-PUVA	vs. LW+UVB	BP-BVDD-Studie	1 (1 RCT)
3	Sole + SB-UVB	vs. SB-UVB	Dawe 2005; Léauté-Labrèze 2001	2 (2 RCTs)
	Sole + UVB	vs. UVB	BP-BVDD-Studie	1 (1 RCT)
	Sole + UVB	vs. LW+UVB	BP-BVDD-Studie	1 (1 RCT)
	Sole + BB-UVB	vs. BB-UVB	Boer 1982	1 (0 RCTs)
	Sole + BB-UVB	vs. LW+BB-UVB	Boer 1982	1 (0 RCTs)
4	Sole + SB-UVB	vs. Sole	Léauté-Labrèze 2001	1 (1 RCT)
5	Bade-PUVA	vs. Sole+UVB	BP-BVDD-Studie	1 (1 RCT)

siehe Text unten für Erläuterung der Zahlen 1-5 an den geschweiften Klammern.

Die Tabelle zeigt, dass in den 11 Studien insgesamt 11 unterschiedliche Therapievergleiche durchgeführt wurden. Grob klassifizieren könnte man diese 11 Vergleiche in:

- | | |
|--|---------------------------|
| (1) Bade-PUVA vs. orale PUVA | (4 Studien, davon 2 RCTs) |
| (2) Bade-PUVA vs. „UVB-Therapie“ | (4 Studien, davon 3 RCTs) |
| (3) Photosoletherapie vs. „UVB-Therapie“ | (4 Studien, davon 3 RCTs) |
| (4) Photosoletherapie vs. Solebad | (1 RCT) |
| (5) Bade-PUVA vs. Photosoletherapie | (1 RCT) |

Die nachfolgenden Ergebnistabellen (Tabellen mit den Studienergebnissen zu den fünf Therapiezielen) sind so aufgebaut, dass es für jede dieser 5 Grobkategorien eine separate Tabelle gibt. Innerhalb einer Tabelle werden jedoch die *einzelnen* Therapievergleiche unterschieden. Der wesentliche Grund hierfür ist, dass es Hinweise auf eine mögliche unterschiedliche Wirksamkeit von BB- und SB-UVB gibt, siehe hierzu Abschnitt 1.

Deshalb erscheint es auch inhaltlich *nicht* angemessen, alle Studien, die zu einer Grobkategorie gehören, in metaanalytischen Auswertungen zusammenzufassen. Metaanalytische Auswertungen wären also höchstens für jeden einzelnen der 11 Therapievergleiche vorstellbar. Jedoch liegen zu jedem einzelnen Therapievergleich nur sehr wenige Studien (meist nur eine) vor, wie die obige Tabelle zeigt. Dies ist – zusammen mit der Tatsache, dass die Zielkriterien von Studie zu Studie stark variieren – der Grund dafür, dass **metaanalytische Auswertungen nicht durchführbar sind**.

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse zu den 5 Therapiezielen erfolgt separat für

- Bade-PUVA (Abschnitt 5.3.1.1 - 5.3.1.5),
- asynchrone Photosoletherapie (Abschnitt 5.3.2.1 - 5.3.2.5),
- Bade-PUVA vs. asynchrone Photosoletherapie (Abschnitt 5.3.3.1 - 5.3.3.5).

5.3.1 Bade-PUVA

5.3.1.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)

Alle 8 Bade-PUVA-Studien berichten erwartungsgemäß Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Diese Zielkriterien sind allerdings sehr heterogen, wie Tabelle 25 zeigt.

In 5 der 8 Studien wurde der PASI-Score (siehe 5.2.3.1) beziehungsweise ein aus dem PASI-Score abgeleitetes Zielkriterium (häufig ein dichotomes Erfolgskriterium) oder eine Modifikation des PASI-Scores verwendet.

In der BP-BVDD-Studie wurde zusätzlich zum PASI der „**S-PASI**“ („Selbstbeurteilung-PASI“) verwendet. Der PASI wurde ausschließlich während der Therapiephase, der S-PASI sowohl während der Therapiephase als auch in der Follow-up-Phase (bis 6 Monate nach Therapieende) erhoben. Dabei diente der S-PASI – für die Follow-up-Phase – als Ersatz für den PASI, da die PASI-Bestimmung in der Follow-up-Phase nicht realisierbar erschien.ⁱ

In den 3 Studien, in denen der PASI-Score nicht erhoben wurde (Lowe 1986, Dawe 2003, Rosón 2005), wurden Zielgrößen verwendet, die dem PASI inhaltlich ähneln – zumindest in dem Sinne, dass sie Kriterien beinhalten, die auch der PASI beinhaltet (Fläche, Erythem, In-

ⁱ Während der frühen Beobachtungszeitpunkte (Therapiephase) wurden beide Scores (PASI und S-PASI) erhoben. Hier zeigten sich keine grob abweichenden Ergebnisse. Ob dies auch für die Langzeitergebnisse zutrifft, bleibt allerdings unklar.

duration oder Schuppung). Bei Dawe 2003 beispielsweise wurde der „SEI-Score“ erhoben (siehe Tabelle 4).

Bade-PUVA vs. orale PUVA (Tabelle 25)

Keine der 4 Studien zeigt einen (statistisch signifikanten) Unterschied zwischen Bade-PUVA und oraler PUVA. Während in den randomisierten Studien die Ergebnisse bei der oralen PUVA etwas besser sind, verhält es sich bei den beiden nicht randomisierten Studien umgekehrt. Für einen Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheits-Nachweis ist, wie in 5.2.3.1 beschrieben, keine der 4 Studien geplant worden.

Bade-PUVA vs SB-UVB (Tabelle 26)

Die Ergebnisse der RCTs (Dawe 2003, Snellman 2004), in denen jeweils eine Überlegenheit der SB-UVB- gegenüber der Bade-PUVA-Behandlung berichtet wird, können (nur) als ***Hinweise für einen möglichen Vorteil der SB-UVB*** gegenüber der Bade-PUVA angesehen werden, da aus bereits genannten Gründen (siehe Abschnitt 5.2.4) die Aussagekraft beider Studien durch Besonderheiten in den Designs eingeschränkt ist. Als gravierender Mangel wurde in 1 Studie (Dawe 2003) die *zeitlich unterschiedliche Umsetzung der Therapiepläne* in den beiden Behandlungsarmen bewertet, da sie zu einem selektiven Drop-out-Verhalten geführt haben könnte. In beiden Studien ist darüber hinaus nicht auszuschließen, dass aufgrund des Halbseitenvergleichs eine *Vermischung der Effekte* der beiden Therapien (Bade-PUVA, SB-UVB) vorliegen könnte (siehe 5.2.4.1). Schließlich wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die nur kurze Beobachtungszeit (bis Therapieende) geschwächt.

In der nicht randomisierten Studie wurde für das einzige Zielkriterium zu diesem Therapieziel kein Unterschied zwischen den beiden Therapien beobachtet.

Bade-PUVA vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 26)

Hierzu liegt aus der BP-BVDD-Studie eine Reihe von Zielkriterien vor, sogar bis zu einem Beobachtungszeitpunkt bis 8 Monate (= 6 Monate nach Therapieende). Die Ergebnisse zeigen fast durchgängig einen ***Vorteil der Bade-PUVA*** im Vergleich zur trockenen UVB-Therapie. Dasselbe gilt für den Vergleich von Bade-PUVA und LW+UVB. Hier sind die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen zwar etwas kleiner als beim Vergleich mit trockener UVB, aber ebenfalls durchgängig statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Tabelle 25: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
RCTs						
Bade-PUVA vs. orale PUVA	PASI: Differenz zwischen Baseline und Therapieende	Collins 1992	10,0 ± 5,8 (n=20)	11,5 ± 4,9 (n=20)	-1,5 (-4,9 ; 1,9) ↘	0,38
	Ausmaß des Psoriasisbefalls („rule of nines“) ^(b) : Differenz zwischen Baseline und Therapieende		18,7 ± 15,4 (n=20)	22,0 ± 16,1 (n=20)	-3,3 (-13,4 ; 6,8) ↘	0,51
	Anzahl der Behandlungen bis „Clearing“ (95 %-ige PASI-Reduktion)	Cooper 2000	17 (14-20) ^(c) (n=17)	16 (13-20) ^(c) (n=17)	n. g. ↘	n. g.
Nicht randomisierte Studien						
Bade-PUVA vs. orale PUVA	Anteil befallener Körperoberfläche (in %) (Therapieende)	Lowe 1986	4,7 ± 3,74 (n=20)	7,9 ± 9,9 (n=20)	n. g. ↗	0,18
	Erythem-Score für Psoriasisherde (Therapieende)		0,65 ± 0,49 (n=20)	0,94 ± 0,77 (n=20)	n. g. ↗	0,16
	Abschuppungs-Score für Psoriasisherde (Therapieende)		0,24 ± 0,43 (n=20)	0,47 ± 0,96 (n=20)	n. g. ↗	0,33
	Schwellungs-Score für Psoriasisherde (Therapieende)		0,47 ± 0,80 (n=20)	0,68 ± 0,82 (n=20)	n. g. ↗	0,42
	Klinisches Ansprechen (Therapieende) (3-kategoriiell: Hauterscheinungsfreiheit / gutes Ansprechen / Therapieversager) ^(d)		8/20 (40 %) 9/20 (45 %) 3/20 (15 %)	8/20 (40 %) 8/20 (40 %) 4/20 (20 %)	n. g. ↗	1,00 ^(e)
	„Therapieerfolg“: Abnahme des PASI zu Therapieende gegenüber Baseline um mindestens 90 % ^(f)	Calzavara-Pinton 1994	35/36 (97,2 %)	34/36 (94,4 %)	n. g. ↗	1,00

(a) Bei stetigen Zielkriterien ist hier Folgendes angegeben:

In den beiden ersten Spalten: **MW ± SD** (Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingehen). In der 3. Spalte: **Mittelwertsdifferenz** (zwischen den beiden Gruppen) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall. In der 4. Spalte der p-Wert des Tests auf Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei dichotomen Zielkriterien ist hier Folgendes angegeben:

In den beiden ersten Spalten: Anzahl Patienten mit „Ereignis“ / Anzahl aller in die Auswertung eingehender Patienten (zugehöriger Prozentsatz). In der 3. Spalte: **Odds Ratio** (für den Vergleich der beiden Gruppen) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall. In der 4. Spalte der p-Wert des Tests auf Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Weist der Effektschätzer auf einen „Vorteil“ der Balneophototherapie-Gruppe hin, so ist dies mit dem Symbol „↗“ gekennzeichnet, weist der Effektschätzer auf einen „Vorteil“ der Kontrollintervention hin, so ist dies mit dem Symbol „↘“ gekennzeichnet. Ist kein Richtungspfeil angegeben, so weist der Effektschätzer auf „kein Unterschied“ hin (zum Beispiel Mittelwertsdifferenz = 0 oder Odds Ratio = 1).

(b) Nimmt Werte zwischen 0 % (kein Befall) und 100 % (gesamter Körper befallen) an.

(c) Median mit 95 %-Konfidenzintervall.

(d) Dieses Zielkriterium könnte ebenso gut dem Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum“ zugeordnet werden.

(e) Exakter Fisher-Test.

(f) Das heißt, $(\text{PASI}_{(\text{Therapieende})} - \text{PASI}_{(\text{Baseline})}) / \text{PASI}_{(\text{Baseline})} \geq 90 \%$.

Tabelle 26: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
RCTs						
Bade-PUVA vs. SB-UVB	SEI-Score ^(b) für Schweregrad der Psoriasis: Differenz zwischen Therapieende und Baseline	Dawe 2003	Median=17,5 Variabilitätsmaß: n. g. (n=28)	Median=20 Variabilitätsmaß: n. g. (n=28)	Median-Differenz: 2,5 (0 ; 6) ↘	0,04
	Fläche unter SEI-Zeit-Kurve		n. g.	n. g.	n. g. ↘	< 0,001
	Modifizierter PASI (ohne Hand-, Fußflächen, Kopf) zu Therapieende (primäres ZK)	Snellman 2004	Median=3,5 Range: 0 ; 9,6 (n=17)	Median=1,0 Range: 0 ; 6,6 (n=17)	Mediane Differenz: -2,15 (-3,7 ; -0,95) ^(d) ↘	< 0,001
	„Global improvement score“ (GIS) zu Therapieende (primäres ZK)		Median=2 Range: -1 ; 4 (n=17)	Median=3 Range: 0 ; 4 (n=17)	Mediane Differenz: 1 (0,5 ; 1,5) ^(d) ↘	0,001
	Target lesion score“ (TLS) ^(c) zu Therapieende (primäres ZK)		Median=4 Range: 0 ; 15 (n=17)	Median=1 Range: 0 ; 12 (n=17)	Mediane Differenz: -3 (-4,5 ; -1,5) ^(d) ↘	< 0,001
Bade-PUVA vs. UVB	„Therapieerfolg“, definiert als: Abnahme des PASI oder der befallenen Körperfläche zu Therapieende gegenüber Baseline um mindestens 50 % (primäres ZK)	BP-BVDD-Studie	239/305 (78,4 %)	117/270 (43,3 %)	4,735 (3,292; 6,812) ↗	< 0,001
	S-PASI-basierter Therapieerfolg (analog definiert, nur mit S-PASI anstatt PASI) zu 3 Monaten nach Therapieende		193/258 (74,8 %)	124/223 (55,6 %)	2,371 (1,612 ; 3,486) ↗	< 0,001
	S-PASI-basierter Therapieerfolg zu 6 Monaten nach Therapieende		166/249 (66,7 %)	106/210 (50,5 %)	1,962 (1,345 ; 2,863) ↗	0,001
	„Nachhaltiger Behandlungserfolg“, definiert als: „Therapieerfolg“ und komplett rezidivfreie Nachbeobachtungszeit		133/269 (49,4 %)	68/254 (26,8 %)	2,675 (1,854 ; 3,859) ↗	< 0,001

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) SEI-Score: Scaling, Erythema and Induration Score. Zu Baseline wurden 3 symmetrische Plaques ausgewählt (offenbar jeweils eine an Armen, am Rumpf und an unterer Extremität). Jede Plaque wurde hinsichtlich der 3 Kategorien Schuppung, Erythem und Induration auf einer Skala von 0-4 Punkten bewertet. Auf welche Weise hieraus der SEI-Score errechnet wird, ist nicht beschrieben.

(c) 2 symmetrische Läsionen (1 pro Körperhälfte) werden hinsichtlich der Kriterien Erythem, Schuppung, Dicke bewertet.

(d) Laut Publikation handelt es sich um ein 95,5 %-KI. Vermutlich ist dies aber ein Schreibfehler.

Tabelle 26: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB (Fortsetzung)

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
Bade-PUVA vs. LW+UVB	„Therapieerfolg“ (siehe oben, primäres ZK)	BP-BVDD-Studie	239/305 (78,4 %)	173/285 (60,7 %)	2,344 (1,633 ; 3,366) ↗	< 0,001
	S-PASI-basierter Therapieerfolg zu 3 Monaten nach Therapieende		193/258 (74,8 %)	133/227 (58,6 %)	2,099 (1,427 ; 3,086) ↗	< 0,001
	S-PASI-basierter Therapieerfolg zu 6 Monaten nach Therapieende		166/249 (66,7 %)	118/223 (52,9 %)	1,780 (1,227 ; 2,582) ↗	0,003
	„Nachhaltiger Behandlungserfolg“ (siehe oben)		133/269 (49,4 %)	83/258 (32,2 %)	2,062 (1,447 ; 2,938) ↗	< 0,001
Nicht randomisierte Studien						
Bade-PUVA vs. SB-UVB	Therapieerfolg („Verbesserung > 70 %“) zu Therapieende → basiert auf Kriterien Erythem, Fläche, Infiltration	Rosón 2005	28/32 (87,5 %)	118/135 (87,4 %)	Relatives Risiko = 1,0 (0,9 ; 1,2)	0,99

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

5.3.1.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum

Nur 2 der 8 Studien berichten Zielkriterien zu diesem Therapieziel, keine dieser Studien vergleicht Bade-PUVA mit oraler PUVA.

Ein Zielkriterium „Hauterscheinungsfreiheit erreicht (ja/nein)“ oder „Dauer der Hauterscheinungsfreiheit“ wurde in keiner der beiden Studien erhoben. Bei Dawe 2003 wurde das Zielkriterium „Hauterscheinungsfreiheit oder minimale Restaktivität“, in der BP-BVDD-Studie eine auf Basis des PASI (beziehungsweise S-PASI) definierte „Remission“ untersucht. In beiden Fällen wurde also nicht die *vollständige* Hauterscheinungsfreiheit betrachtet.

Theoretisch könnte in diesem Zusammenhang auch das Zielkriterium „Rezidiv“ oder „Zeit bis Auftreten eines Rezidivs“ betrachtet werden, das unter anderem sekundäres Zielkriterium in der BP-BVDD-Studie (hier allerdings in Gestalt einer ungewöhnlichen Operationalisierung) und bei Snellman 2004 war. Allerdings ist ein solches Zielkriterium – wenn überhaupt – nur eingeschränkt interpretierbar, da es von der eigentlichen Bedeutung des Begriffs „Rezidiv“ her nur bei denjenigen Patienten Anwendung finden kann, die eine Hauterscheinungsfreiheit

oder zumindest eine annähernde Hauterscheinungsfreiheit (beispielsweise definiert über den Zustand einer „Remission“) erreicht haben. Damit beruht eine entsprechende Auswertung auf stark selektionierten Patientenkollektiven, deren Vergleichbarkeit unklar ist. Außerdem ergibt sich daraus eine bedingte Aussage – „Gegeben eine Hauterscheinungsfreiheit wird erreicht, dann ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs ...“ –, die für die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie nur eingeschränkt relevant ist, da zum Zeitpunkt dieser Entscheidung naturgegeben nicht bekannt ist, ob eine Erscheinungsfreiheit erreicht wird oder nicht. Sinnvoller wäre ein zusammengesetztes Zielkriterium, zum Beispiel als Misserfolgsdefinition: Nichterreichen einer Hauterscheinungsfreiheit bis Beobachtungsende *oder* Auftreten eines Rezidivs.

Aus den genannten Gründen werden keine Ergebnisse zum Zielkriterium „Rezidiv“ oder „Zeit bis Auftreten eines Rezidivs“ dargestellt.

Bade-PUVA vs. orale PUVA (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Bade-PUVA vs. SB-UVB (Tabelle 27)

Bei Dawe 2003 wurde hinsichtlich der Häufigkeit des Ereignisses „Hauterscheinungsfreiheit oder minimale Restaktivität“ ein (statistisch signifikanter) *Nachteil* der Bade-PUVA gegenüber SB-UVB beobachtet. Hinsichtlich der Anzahl von Behandlungen bis zum Eintreten dieses Ereignisses wurde jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Therapien beobachtet. Diese Ergebnisse beziehen sich auf einen kurzen Beobachtungszeitraum (bis Therapieende).

Die Aussagekraft der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass aufgrund des Halbseitenvergleichs eine *Vermischung der Effekte* der beiden Therapien (Bade-PUVA, SB-UVB) vorliegen könnte, siehe 5.2.4.1.

Bade-PUVA vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 27)

Die Ergebnisse der BP-BVDD-Studie zeigen beinahe durchgängig einen (statistisch signifikanten) *Vorteil* der Bade-PUVA gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise gegenüber LW+UVB. Dies gilt für den Zeitpunkt Therapieende ebenso wie für die Follow-up-Phase bis 8 Monate. Die Unterschiede zwischen Bade-PUVA und UVB sind größer als die Unterschiede zwischen Bade-PUVA und LW+UVB.

Diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Tabelle 27: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
RCTs						
Bade-PUVA vs. SB-UVB	Hauterscheinungsfreiheit oder minimale Restaktivität ^(b)	Dawe 2003	15/28 (54 %)	21/28 (75 %)	Risikodifferenz= 0,21 (0,06-0,37) ↘	0,02 ^(c)
	Anzahl Behandlungen bis zum Eintreten der Hauterscheinungsfreiheit oder der minimalen Restaktivität (primäres ZK)		Median=21	Median=25	Hazard Ratio = 1,03 (0,58-1,83)	0,92
Bade-PUVA vs. UVB	Remission (PASI-basiert) zu Therapieende ^(d)	BP-BVDD-Studie	163/294 (55,4 %)	42/265 (15,8 %)	6,607 (4,420; 9,875) ↗	< 0,001
	Zeit bis Remission (in Tagen)		Median=74 (71 ; 77)	Median=126 (KI nicht berechenbar)	n. g. ↗	n. g. ^(e)
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 3 Monate nach Therapieende ^(f)		71/293 (24,2 %)	29/262 (11,1 %)	2,570 (1,607 ; 4,109) ↗	< 0,001
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 6 Monate nach Therapieende ^(g)		39/293 (13,3 %)	13/262 (5,0 %)	2,941 (1,533 ; 5,642) ↗	0,001
Bade-PUVA vs. LW+UVB	Remission (PASI-basiert) zu Therapieende	BP-BVDD-Studie	163/294 (55,4 %)	77/271 (28,4 %)	3,135 (2,209 ; 4,449) ↗	< 0,001
	Zeit bis Remission (in Tagen)		Median=74 (71 ; 77)	Median=98 (84 ; 112)	n. g. ↗	n. g. ^(e)
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 3 Monate nach Therapieende		71/293 (24,2 %)	32/262 (12,2 %)	2,299 (1,457 ; 3,628) ↗	< 0,001
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 6 Monate nach Therapieende		39/293 (13,3 %)	21/262 (8,0 %)	1,762 (1,008 ; 3,082) ↗	0,055

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) „Minimale Restaktivität“: Psoriasisbefall nur noch unterhalb der Knie oder am Kreuzbein.

(c) McNemar-Test.

(d) Definition: Erreichen eines **PASI-Scores ≤ 3** am Therapieende oder vor dem Therapieende; falls dies bereits vor Therapieende erreicht wurde, musste bei *allen* Folgemessungen bis einschließlich Therapieende der PASI ≤ 3 bleiben.

(e) Verfügbar ist lediglich der p-Wert für den Vergleich der 4 Gruppen (Logrank-Test): p < 0,001.

(f) S-PASI ≤ 3 am Therapieende oder vor dem Therapieende sowie bei *allen* Folgemessungen bis einschließlich 3-Monats-Follow-up.

(g) Analog zu (f).

5.3.1.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie

6 der 8 Bade-PUVA-Studien (alle außer Cooper 2000 und Rosón 2005) berichten explizit Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Die Zielkriterien sind relativ homogen. Sie betreffen meist das unerwünschte Ereignis „Erythem“. 3 Studien berichten über weitere *einzelne* unerwünschte Ereignisse (zum Beispiel Übelkeit), die BP-BVDD-Studie stellt auch summarisch „unerwünschte Ereignisse“ dar. Bei einer Studie (Cooper 2000) wird kursorisch in nicht auswertbarer und interpretierbarer Weise über unerwünschte Wirkungen basierend auf einer Fragebogenerhebung von einer Subgruppe von Patienten berichtet.

Bade-PUVA vs. orale PUVA (Tabelle 28)

Die einzige RCT mit Daten zu diesem Therapieziel (Collins 1992) zeigt einen Vorteil der Bade-PUVA gegenüber der oralen PUVA hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit. Dieses Ergebnis wird von den beiden nicht randomisierten Studien bestätigt. Die Aussagekraft der Collins-Studie ist jedoch durch die Unklarheit bezüglich des Concealments eingeschränkt. Die Ergebnisse der nicht randomisierten Studien könnten massiven Verzerrungen unterliegen (keine Randomisation, keine Verblindung). Deshalb können diese Ergebnisse insgesamt nur als ***Hinweis auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit*** bewertet werden.

Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten aus prospektiv vergleichenden Studien vor.

Da aber häufig als ein wesentlicher Nachteil der oralen PUVA gegenüber der Bade-PUVA die Kanzerogenität angeführt wird, wurden über die gemäß Berichtsplan eingeschlossenen Studien hinausgehende Informationen zur Langzeitsicherheit ermittelt. Dazu wurde eine Recherche nach ***vergleichenden Studien*** auch retrospektiver Art durchgeführt (s. Abschnitt 4.5.2). Diese lieferte eine Publikation: Lindelöf (1992) [44].

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde bei Psoriasispatienten die Bade-PUVA (unter Verwendung des Psoralens TMP) mit oraler PUVA (unter Verwendung des Psoralens 8-MOP) hinsichtlich des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen der Haut verglichen. Diese Patienten sind vermutlich auch Bestandteil der in einer weiteren Publikation desselben (Erst-)Autors 1 Jahr zuvor [45] betrachteten Kohorte aus 11 schwedischen Zentren, in der lediglich nebenbei eine vergleichende Bemerkung zum Malignitätsrisiko von Bade- und oraler PUVA gemacht wird. Die dort getroffene Aussage ist jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht ausreichend sicher interpretierbar.

In der Untersuchung von Lindelöf 1992 wurden 2975 Patienten betrachtet, die zwischen 1974 und 1985 an einer von 4 dermatologischen Unikliniken in Schweden behandelt wurden. 3 der Kliniken behandelten mit oraler PUVA, 1 mit Bade-PUVA. Durch Verlinkung mit dem schwedischen Krebsregister wurde für diese Patienten ermittelt, ob ein Plattenepithelkarzinom

aufgetreten war. Die auf diese Weise errechnete Plattenepithelkarzinom-Rate wurde mit der (in der Allgemeinbevölkerung) erwarteten Plattenepithelkarzinom-Rate, die ebenfalls aus dem schwedischen Krebsregister ermittelt worden war, verglichen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 6,5 Jahre (Spannbreite 2 bis 14 Jahre).

Ob es sich bei allen 2975 Patienten um Psoriasispatienten handelt, ist der Publikation nicht eindeutig zu entnehmen. Es ist aber davon auszugehen, dass dies zumindest beim größten Teil der Patienten der Fall ist.

Für die Gruppe der mit oraler PUVA behandelten Patienten (2378) wurden über alle 3 Zentren und für Männer und Frauen gemeinsam während des Berichtszeitraumes etwa 2 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom erwartet, beobachtet wurden allerdings 17 Patienten mit einem solchen Karzinom der Haut. Bei den Patienten der Bade-PUVA-Gruppe (597) wurde 1 Patient mit einem Plattenepithelkarzinom erwartet, und genau 1 Patient entwickelte auch einen derartigen Hauttumor.^j

Die Aussagekraft der Untersuchung ist jedoch insbesondere dadurch stark eingeschränkt, dass designbedingt nicht ausgeschlossen werden kann, dass der beobachtete Unterschied in den Hautkrebsraten nicht durch die Therapie, sondern durch andere Unterschiede zwischen den Bade-PUVA- und den mit oraler PUVA behandelten Patienten (wie z. B. unterschiedliche Schweregradverteilungen der Psoriasis, unterschiedliche Vor- oder Folgetherapien) verursacht sein könnte. Ein klarer Unterschied bestand beim eingesetzten Psoralen: Während für die Bade-PUVA ausschließlich das Psoralen TMP Verwendung fand, wurde den Patienten für die orale PUVA 8-MOP verabreicht. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass der beobachtete Unterschied möglicherweise auf den unterschiedlichen Psoralentyp zurückzuführen sein könnte. Ferner ist unklar, inwieweit das Ergebnis der Untersuchung auf Deutschland übertragbar ist, da hier üblicherweise 8-MOP verwendet wird.

Die Ergebnisse der Lindelöf-Untersuchung geben somit trotz des deutlichen Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen allenfalls Hinweise darauf, dass das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms der Haut bei Bade-PUVA-Patienten *geringer* sein könnte als bei Patienten, die mit oraler PUVA behandelt werden.

^j In der Arbeit werden diese Informationen getrennt für Männer und Frauen und (für die Patienten mit oraler PUVA) auf die einzelnen Kliniken aufgeschlüsselt angegeben. Das Zusammenfassen der Daten bringt zwar eine gewisse Unschärfe mit sich – so waren die standardisierten Inzidenzquotienten zwischen Männern und Frauen und zwischen den Kliniken durchaus unterschiedlich, was aber wiederum u. a. durch die kleinen Zahlen zumindest zum Teil erklärbar wäre –, jedoch wurde der Übersichtlichkeit halber hier auf eine getrennte Darstellung verzichtet.

Tabelle 28: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
RCTs						
Bade-PUVA vs. orale PUVA	Erythem vom Grad 2	Collins 1992	3/22 (14,0 %)	7/22 (32,0 %)	n. g. ↗	0,28
	Übelkeit		0/22 (0,0 %)	9/22 (40,9 %)	n. g. ↗	0,0014
	Juckreiz		9/22 (41,0 %)	9/22 (41,0 %)	n. g.	1,00
Nicht randomisierte Studien						
Bade-PUVA vs. orale PUVA	Erythem	Calzavara-Pinton 1994	4/36 (11,1 %)	5/36 (13,9 %)	n. g. ↗	1,00
	Juckreiz		3/36 (8,3 %)	3/36 (8,3 %)	n. g.	1,00
	PUVA-Schmerz		0/36 (0,0 %)	1/36 (2,8 %)	n. g. ↗	1,00
	Übelkeit / Erbrechen		0/36 (0,0 %)	9/36 (25,0 %)	n. g. ↗	0,0022
	Erythem	Lowe 1986	7/20 (35,0 %)	4/20 (20,0 %)	n. g. ↘	0,48
	Juckreiz		3/20 (15,0 %)	2/20 (10,0 %)	n. g. ↘	1,0
	Übelkeit		0/20 (0,0 %)	6/20 (30,0 %)	n. g. ↗	0,02

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

Bade-PUVA vs. SB-UVB (Tabelle 29)

In Dawe 2003 und Snellman 2004 wurden eine niedrigere Erythemhäufigkeit unter Bade-PUVA als unter SB-UVB beobachtet. In der Dawe-Studie waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant und betreffen nur die asymptomatischen und nicht schmerzhaften Erytheme. Die Ergebnisse der Snellman-Studie sind insofern nur bedingt interpretierbar, da unklar ist, ob hier Patienten oder Ereignisse gezählt wurden.

Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Bade-PUVA vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 29)

In der BP-BVDD-Studie wurde ein *Vorteil der Bade-PUVA gegenüber UVB bezüglich der Rate phototoxischer Reaktionen* beobachtet. Beim *Vergleich von Bade-PUVA und LW+UVB lag dieser Vorteil nicht vor* (auch wenn die Rate phototoxischer Reaktionen auch

hier in der Bade-PUVA-Gruppe niedriger ist als in der LW+UVB-Gruppe). Hinsichtlich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wurde kein Unterschied zwischen Bade-PUVA und UVB / LW+UVB beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kamen in der Bade-PUVA-Gruppe geringfügig häufiger vor als in der trockenen UVB-Gruppe (nicht statistisch signifikant), beim Vergleich mit LW+UVB hingegen wurde dieser Unterschied nicht beobachtet.

In der Studie wurde auch die *globale Einschätzung der Verträglichkeit* durch den Arzt beziehungsweise den Patienten erhoben. Für beide Zielkriterien zeigte sich ein *Vorteil der Bade-PUVA* gegenüber UVB / LW+UVB.

Auch diese Ergebnisse (insbesondere die Verträglichkeitseinschätzungen) könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Tabelle 29: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a) Bade-PUVA
			Bade-PUVA	Kontrolle		
RCTs						
Bade-PUVA vs. SB-UVB	Erythem vom Grad 1 (asymptomatisch)	Dawe 2003	16/28 (57 %)	21/28 (75 %)	Risikodifferenz = 0,18 (-0,02 ; 0,38) ↗	0,10 ^(b)
	Erythem vom Grad 2 (nicht schmerzhaft)		8/28 (29 %)	10/28 (36 %)	Risikodifferenz = 0,07 (-0,12 ; 0,27) ↗	0,48 ^(b)
	Erythem vom Grad 3 (schmerzhaft)		4/28 (14 %)	4/28 (14 %)	Risikodifferenz = 0 (-0,17 ; 0,17)	> 0,99 ^(b)
	Erythem	Snellman 2004	3 ^(c) /17	9 ^(c) /17	n. g. ↗	n. g.
Bade-PUVA vs. UVB	Phototoxische Reaktion ^(d)	BP-BVDD-Studie	16/297 (5,4 %)	31/252 (12,3 %)	n. g. ↗	0,005
	Unerwünschtes Ereignis		19/306 (6,2 %)	18/261 (6,9 %)	n. g. ↗	0,737
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		5/306 (1,6 %)	0/261 (0 %)	n. g. ↘	0,065
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt ^(e)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	< 0,001
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient ^(e)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	< 0,001
Bade-PUVA vs. LW+UVB	Phototoxische Reaktion ^(d)	BP-BVDD-Studie	16/297 (5,4 %)	19/266 (7,1 %)	n. g. ↗	0,485
	Unerwünschtes Ereignis		19/306 (6,2 %)	22/277 (7,9 %)	n. g. ↗	0,423
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		5/306 (1,6 %)	5/277 (1,8 %)	n. g. ↗	1,000
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt ^(e)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,035
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient ^(e)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,005

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) McNemar-Test.

(c) Unklar, ob es sich um die Anzahl von Patienten oder die Anzahl von Ereignissen (mehrere Erytheme pro Patient möglich) handelt.

(d) Definition: Erythem vom Grad 4 oder 5 oder Erythem vom Grad 3, das zu einer Dosisreduktion bei der nächsten Bestrahlung oder zu einer Behandlungspause von mindestens 5 Tagen führte.

(e) Hier werden nur die p-Werte der paarweisen Vergleiche angegeben (sowie eine Angabe dazu, in welche Richtung der Schätzer zeigte). Die zugrunde liegende statistische Auswertung basierte auf einer Transformation der Daten (5. Potenz); durchgeführt wurde eine ANCOVA mit Messwertwiederholungen.

5.3.1.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte)

Nur aus 1 der 8 Bade-PUVA-Studien liegen Lebensqualitätsdaten vor (BP-BVDD-Studie).

Verwendet wurde der FEH-Gesamtscore. Der **FEH** ist ein Lebensqualitäts-Fragebogen zum Erleben von Hautbeschwerden. Er erhebt speziell das *Stigmatisierungserleben* von Psoriasis-erkrankten. Die Beurteilung erfolgte durch den Patienten selbst. Der Gesamtscore kann Werte zwischen -4 und +12 annehmen. Je höher der Gesamtscore ist, desto ausgeprägter ist das Stigmatisierungsgefühl. Negative Vorher-Nachher-Differenzen (Differenz zwischen Baseline und Therapieende) weisen auf eine *Verbesserung* des Erlebens von Hautbeschwerden hin.

Bade-PUVA vs. orale PUVA (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Bade-PUVA vs. SB-UVB (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Bade-PUVA vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 30)

Die Ergebnisse der BP-BVDD-Studie zeigen keinen Unterschied zwischen Bade-PUVA und UVB und keinen Unterschied zwischen Bade-PUVA und LW+UVB.

Tabelle 30: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Bade-PUVA versus UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
RCTs						
Bade-PUVA vs. UVB	FEH-Score: Differenz zwischen Baseline und Therapieende ^(b)	BP-BVDD-Studie	-0,64 ± 1,83 (n=294)	-0,52 ± 1,24 (n=258)	0,12 (-0,15 ; 0,39) ↗	0,374 ^(c)
Bade-PUVA vs. LW+UVB	FEH-Score: Differenz zwischen Baseline und Therapieende ^(b)	BP-BVDD-Studie	-0,64 ± 1,83 (n=294)	-0,54 ± 1,44 (n=271)	0,10 (-0,17 ; 0,37) ↗	0,473 ^(c)

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) Je kleiner der Wert, desto stärker die Vorher-Nachher-Verbesserung.

(c) t-Test.

5.3.1.5 Verminderung des Therapieaufwandes

In keiner der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien wurde ein Zielkriterium zu diesem Therapieziel berichtet.

5.3.2 Asynchrone Photosoletherapie

5.3.2.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)

Alle 4 Photosoletherapie-Studien berichten erwartungsgemäß Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Diese Zielkriterien sind allerdings recht heterogen, wie Tabelle 31 und Tabelle 32 zeigen. In 2 der 4 Studien wurde der PASI-Score beziehungsweise ein aus dem PASI-Score abgeleitetes Zielkriterium (häufig ein dichotomes Erfolgskriterium) verwendet. In den anderen beiden Studien wurde der SEI-Score (Dawe 2005) beziehungsweise der „Grad der Hauterscheinungsfreiheit der Läsionen“ (Boer 1982) verwendet.

Sole+SB-UVB vs. SB-UVB (Tabelle 31)

Die Ergebnisse der Untersuchung von Dawe 2005 geben *Hinweise auf eine Überlegenheit* von Sole + SB-UVB gegenüber SB-UVB: Die Aussagekraft der Studie ist, wie in 5.2.4.2 erläutert, so eingeschränkt (nur eine *Extremität* gebadet), dass die Studie höchstens Anhaltspunkte zur Nutzenbewertung hinsichtlich einer Ganzkörperbehandlung liefern kann.

Die Ergebnisse von Léauté-Labrèze 2001 sind aus anderen Gründen nur unter Vorbehalt zu sehen: In der Publikation [34] ist lediglich der 3-Gruppen-Vergleich (Photosole vs. SB-UVB vs. Sole) dargestellt ($p < 0,001$). Für den vorliegenden Bericht relevant sind aber die beiden paarweisen Vergleiche: Photosole vs. SB-UVB (Tabelle 31) sowie Photosole vs. Sole (Tabelle 32). Diese 2-Gruppen-Vergleiche können anhand der in der Publikation verfügbaren Daten **nicht** selbst berechnet werden, da keine Variabilitätsmaße angegeben sind. Deshalb wurden die Autoren mit der Bitte angeschrieben, die Ergebnisse für die paarweisen Vergleiche zur Verfügung zu stellen. Die Antwort der Autoren vom 10.02.06 (siehe **Anhang C**) enthält die in Tabelle 31 und Tabelle 32 angegebenen p-Werte und sonst keine weiteren Angaben.

Auffällig an diesen von den Autoren genannten p-Werten ist, dass der p-Wert für den Vergleich Photosole vs. UVB ($p = 0,3$) *kleiner* ist als der p-Wert für den Vergleich Photosole vs. Solebad ($p = 0,7$), obwohl die Mittelwertsdifferenz beim ersten Vergleich *geringer* ist (-55 % versus -64 %) als beim zweiten Vergleich (-55 % versus -29 %). Grundsätzlich ist ein solches Ergebnis möglich (aufgrund großer Unterschiede in den Varianzen), es ist jedoch eher unwahrscheinlich. Auch ist unklar, wie der 3-Gruppen-Vergleich dann einen so wesentlich kleineren p-Wert aufweisen kann. **Die beiden p-Werte sind aus diesem Grund mit großer Vorsicht zu interpretieren.** Einen Unterschied zwischen den beiden Therapien im interessierenden Zielkriterium lassen die Ergebnisse bei der oben genannten Einschränkung nicht erkennen.

Sole+UVB vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 31)

Hierzu liegt aus der BP-BVDD-Studie eine Reihe von Zielkriterien vor – sogar bis zu einem Beobachtungszeitpunkt bis 8 Monate (= sechs Monate nach Therapieende). Die Ergebnisse zeigen fast durchgängig einen *Vorteil* von Sole+UVB gegenüber UVB/LW+UVB. Dies gilt bis zu einem Beobachtungszeitraum von 5 Monaten (= 3 Monate nach Therapieende). Für das Zielkriterium „S-PASI-basierter Therapieerfolg zu 8 Monaten“ hingegen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sole+UVB und UVB/LW+UVB beobachtet.

Diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Sole+BB-UVB vs. BB-UVB / LW+BB-UVB (Tabelle 31)

Zu diesem Vergleich liegt nur eine kleine nicht randomisierte Studie älteren Datums (Boer 1982) mit sehr eingeschränkter Aussagekraft vor. Auch sie kann, wie Dawe 2005, höchstens Anhaltspunkte zur Nutzenbewertung liefern (siehe 5.2.4.2). Die Ergebnisse der Studie geben keinen Hinweis auf Unterschiede zwischen Sole + BB-UVB und BB-UVB und keinen Hinweis auf Unterschiede zwischen Sole + BB-UVB und LW + BB-UVB.

Sole+SB-UVB vs. Solebad (Tabelle 32)

In einer RCT (Léauté-Labrèze 2001) wurde auch ein Vergleich gegenüber reinem Solebad angestellt. Die Studie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien; die Ergebnisse der Studie sind jedoch kaum interpretierbar (siehe oben).

Tabelle 31: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, BB-UVB, UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effekt-Schätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs. SB-UVB	SEI-Score^(b) : Differenz zwischen Therapieende und Baseline	Dawe 2005	MW: n. g. SD: n. g. (n=58)	MW: n. g. SD: n. g. (n=58)	n. g. (0,087;0,91) ↗	0,019
	Fläche unter SEI-Zeit-Kurve (primäres ZK)		MW = 278 SD: n. g. (n=58)	MW = 292 SD: n. g. (n=58)	-14 (-32 ; 3) ↗	0,099
	$(\text{PASI}_{\text{Tag 21}} - \text{PASI}_{\text{Baseline}}) / \text{PASI}_{\text{Baseline}}$ (primäres ZK)	Léauté-Labrèze 2001	MW = -0,55 SD: n. g. (n=24)	MW = -0,64 SD: n. g. (n=21)	n. g. ↘	(0,3) ^(c)
Sole+UVB vs. UVB	„Therapieerfolg“ (siehe Tabelle 26, primäres ZK)	BP-BVDD-Studie	224/299 (74,9 %)	117/270 (43,3 %)	3,906 (2,737; 5,572) ↗	< 0,001
	S-PASI -basierter Therapieerfolg zu 3 Monaten nach Therapieende		169/246 (68,7 %)	124/223 (55,6 %)	1,752 (1,201 ; 2,556) ↗	0,004
	S-PASI -basierter Therapieerfolg zu 6 Monaten nach Therapieende		134/237 (56,5 %)	106/210 (50,5 %)	1,276 (0,879 ; 1,854) ↗	0,217
	„Nachhaltiger Behandlungserfolg“ (siehe Tabelle 26)		116/260 (44,6 %)	68/254 (26,8 %)	2,203 (1,522 ; 3,190) ↗	< 0,001
Sole+UVB vs. LW+UVB	„Therapieerfolg“ (siehe oben, primäres ZK)	BP-BVDD-Studie	224/299 (74,9 %)	173/285 (60,7 %)	1,934 (1,358; 2,753) ↗	< 0,001
	S-PASI -basierter Therapieerfolg zu 3 Monaten nach Therapieende		169/246 (68,7 %)	133/227 (58,6 %)	1,551 (1,064 ; 2,262) ↗	0,027
	S-PASI -basierter Therapieerfolg zu 6 Monaten nach Therapieende		134/237 (56,5 %)	118/223 (52,9 %)	1,158 (0,802 ; 1,672) ↗	0,454
	„Nachhaltiger Behandlungserfolg“ (siehe oben)		116/260 (44,6 %)	83/258 (32,2 %)	1,698 (1,188 ; 2,429) ↗	0,004

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) Siehe Tabelle 26.

(c) p-Wert-Angabe fraglich (siehe Text in Abschnitt 5.3.2.1).

Tabelle 31: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, BB-UVB, UVB und LW-UVB (Fortsetzung)

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
Nicht randomisierte Studien						
Sole + BB-UVB vs. BB-UVB	Grad der Hauterscheinungsfreiheit der Läsionen ^(b)	Boer 1982	* (n=5)	* (n=5)	* ↗	0,125
Sole + BB-UVB vs. LW + BB-UVB	Grad der Hauterscheinungsfreiheit der Läsionen	Boer 1982	* (n=5)	* (n=5)	*	nicht berechenbar**

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) Bewertet anhand der Kriterien Erythem, Schuppung, Infiltration.

* In der Publikation [42] sind die Ergebnisse der Einzelpatienten dargestellt. Auf deren Darstellung wird hier verzichtet. Ein Effektschätzer oder ein statistischer Test wird in der Publikation nicht berichtet. Deshalb wurde eine eigene Berechnung mittels Wilcoxon-signed-ranks-Test angestellt.

** Der Wilcoxon-signed-ranks-Test ist hier nicht berechenbar, da **alle Paardifferenzen = 0** sind.

Tabelle 32: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus Soletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs. Sole	(PASI _{Baseline} – PASI _{Tag21}) / PASI _{Baseline} (primäres ZK)	Léauté-Labrèze 2001	MW = -0,55 SD: n. g. (n=24)	MW = -0,29 SD: n. g. (n=22)	n. g. ↗	(0,7) ^(b)

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) p-Wert-Angabe fraglich (siehe Text in Abschnitt 5.3.2.1).

5.3.2.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum

Nur 1 der 4 Studien (BP-BVDD-Studie) berichtet Zielkriterien zu diesem Therapieziel.

Ein Zielkriterium „Hauterscheinungsfreiheit erreicht (ja/nein)“ oder „Dauer der Hauterscheinungsfreiheit“ wurde nicht erhoben. Vielmehr wurde eine auf Basis des PASI (beziehungsweise S-PASI) definierte „Remission“ untersucht, die nicht zwingend eine *vollständige* Hauterscheinungsfreiheit voraussetzte.

Sole+SB-UVB vs. SB-UVB (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Sole+UVB vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 33)

Die Ergebnisse der BP-BVDD-Studie [29] zeigen *für das Zielkriterium „Remission zu Therapieende“ einen Vorteil* von Sole+UVB gegenüber UVB / LW+UVB. Der Unterschied zwischen Sole+UVB und trockener UVB ist größer als der Unterschied zwischen Sole+UVB und LW+UVB. Für die späteren Beobachtungszeitpunkte (5 beziehungsweise 8 Monate) ist dieser Vorteil jedoch nicht mehr zu beobachten: Zwar zeigen sich für die „nachhaltige Remission“ bis 5 Monate noch Hinweise auf einen möglichen Vorteil der Photosoletherapie gegenüber UVB / LW+UVB, der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich des 8-Monats-Ergebnisses liegen ebenfalls Hinweise auf einen möglichen Vorteil von Sole+UVB gegenüber UVB vor (nicht statistisch signifikant), für den Vergleich mit LW+UVB ist jedoch kein Unterschied erkennbar.

Diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Sole+BB-UVB vs. BB-UVB / LW+BB-UVB (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Sole+SB-UVB vs. Solebad (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Tabelle 33: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Photosoletherapie versus UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole+UVB vs. UVB	Remission (PASI-basiert) zu Therapieende ^(b)	BP-BVDD-Studie	134/293 (45,7 %)	42/265 (15,9 %)	4,475 (2,994 ; 6,688) ↗	< 0,001
	Zeit bis Remission (in Tagen) ^(b)		Median=83 (79 ; 87)	Median=126 (KI nicht berechenbar)	n. g. ↗	n. g. ^(c)
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 3 Monate nach Therapieende ^(b)		45/287 (15,7 %)	29/262 (11,1 %)	1,494 (0,906 ; 2,464) ↗	0,133
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 6 Monate nach Therapieende ^(b)		24/287 (8,4 %)	13/262 (5,0 %)	1,748 (0,871 ; 3,509) ↗	0,127
Sole+UVB vs. LW+UVB	Remission (PASI-basiert) zu Therapieende	BP-BVDD-Studie	134/293 (45,7 %)	77/271 (28,4 %)	2,123 (1,496 ; 3,013) ↗	< 0,001
	Zeit bis Remission (in Tagen)		Median=83 (79 ; 87)	Median=98 (84 ; 112)	n. g. ↗	n. g. ^(c)
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 3 Monate nach Therapieende		45/287 (15,7 %)	32/262 (12,2 %)	1,337 (0,821 ; 2,177) ↗	0,269
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 6 Monate nach Therapieende		24/287 (8,4 %)	21/262 (8,0 %)	1,047 (0,568 ; 1,930) ↗	1,000

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) Siehe Tabelle 27.

(c) Verfügbar ist lediglich der p-Wert für den Vergleich der 4 Gruppen (Logrank-Test): $p < 0,001$.

5.3.2.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie

3 der 4 Photosoletherapie-Studien (alle außer Boer 1982) berichten Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Diese Zielkriterien sind relativ homogen. In allen 3 Studien wurde das Zielkriterium „unerwünschtes Ereignis eingetreten (ja/nein)“ erhoben. In der BP-BVDD-Studie wurden zusätzlich auch phototoxische Reaktionen sowie die globale Einschätzung der Verträglichkeit durch den Arzt beziehungsweise den Patienten erhoben.

Sole+SB-UVB vs. SB-UVB (Tabelle 34)

In beiden RCTs wurde eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse unter Sole + SB-UVB als unter trockener SB-UVB beobachtet; die Ergebnisse sind jedoch nur bei Dawe 2003 statistisch signifikant. Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Sole+UVB vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 34)

In der BP-BVDD-Studie wurde bezüglich der Häufigkeit phototoxischer Reaktionen kein Unterschied zwischen Photosoletherapie und trockener UVB-Therapie beobachtet. Hingegen wurde beim Vergleich von Photosoletherapie und LW+UVB ein Hinweis auf einen *Nachteil* der Photosoletherapie (nicht statistisch signifikant) beobachtet. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegen keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen vor. Für die globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt beziehungsweise Patient zeigt sich ein *Vorteil der Photosoletherapie* gegenüber UVB, jedoch kein Unterschied beim Vergleich von Photosoletherapie und LW+UVB. Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Auch diese Ergebnisse (insbesondere die Verträglichkeitseinschätzungen) könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Sole+BB-UVB vs BB-UVB / LW+BB-UVB (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Sole+SB-UVB vs. Solebad (Tabelle 35)

Es wurde eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse in der Gruppe „Sole + SB-UVB“ als in der Solebad-Gruppe beobachtet, die Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant. Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Tabelle 34: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs. SB-UVB	Unerwünschtes Ereignis	Dawe 2005	6/60 (10 %)	0/60 (0 %)	n. g. ↘	0,031 ^(b)
	Unerwünschtes Ereignis	Léauté-Labrèze 2001	12/24 (50 %)	7/21 (33 %)	n. g. ↘	0,366
Sole+UVB vs. UVB	Phototoxische Reaktion ^(c)	BP-BVDD-Studie	33/284 (11,6 %)	31/252 (12,3 %)	n. g. ↗	0,894
	Unerwünschtes Ereignis		19/292 (6,5 %)	18/261 (6,9 %)	n. g. ↗	0,866
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		3/292 (1,0 %)	0/261 (0 %)	n. g. ↘	0,251
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt ^(c)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,011
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient ^(c)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	< 0,001
Sole+UVB vs. LW+UVB	Phototoxische Reaktion ^(c)	BP-BVDD-Studie	33/284 (11,6 %)	19/266 (7,1 %)	n. g. ↘	0,081
	Unerwünschtes Ereignis		19/292 (6,5 %)	22/277 (7,9 %)	n. g. ↗	0,521
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		3/292 (1,0 %)	5/277 (1,8 %)	n. g. ↗	0,495
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt ^(c)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,901
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient ^(c)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,878

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) Exakter Binomialtest, zweiseitig.

(c) Siehe Tabelle 29.

Tabelle 35: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Photosole- versus Soletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs Sole	Unerwünschtes Ereignis	Léauté-Labrèze 2001	12/24 (50 %)	8/22 (36 %)	n. g. ↘	0,388

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

5.3.2.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte)

Aus 2 der 4 Photosoletherapie-Studien (BP-BVDD-Studie; Léauté-Labrèze 2001) liegen Lebensqualitätsdaten vor. In der BP-BVDD-Studie wurde der FEH-Score verwendet (siehe Seite 83). Bei Léauté-Labrèze 2001 wurde ein Lebensqualitätsindex verwendet, bei dem mittels einer 10-cm-VAS die Lebensqualität quantifiziert wurde.

Sole+SB-UVB vs. SB-UVB (Tabelle 36)

Die Ergebnisse der Studie von Léauté-Labrèze 2001 sind kaum interpretierbar; Einzelheiten siehe Tabelle.

Sole+UVB vs. UVB / LW+UVB (Tabelle 36)

Die Ergebnisse der BP-BVDD-Studie zeigen keinen Unterschied zwischen Sole+UVB und UVB und keinen Unterschied zwischen Sole+UVB und LW+UVB, auch wenn die Ergebnisse in der Photosoletherapie-Gruppe etwas günstiger sind als in der jeweiligen Kontrollgruppe (nicht statistisch signifikant).

Sole+BB-UVB vs. BB-UVB / LW+BB-UVB (keine Tabelle)

Hierzu liegen keine Daten vor.

Sole+SB-UVB vs. Solebad (Tabelle 37)

Die Ergebnisse der Studie von Léauté-Labrèze 2001 sind kaum interpretierbar; Einzelheiten siehe Tabelle.

Tabelle 36: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, UVB und LW-UVB

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs. SB-UVB	Differenz der Änderung bezogen auf Ausgangswert ^(b)	Léauté-Labrèze 2001	MW = -0,60 SD: n. g. (n=24)	MW = -0,50 SD: n. g. (n=21)	n. g. ↗	n. g. ^(c)
Sole+UVB vs. UVB	FEH-Score: Differenz zwischen Baseline und Therapieende ^(d)	BP-BVDD-Studie	-0,70 ± 1,63 (n=284)	-0,52 ± 1,24 (n=258)	0,18 (-0,07 ; 0,43) ↗	0,152 ^(e)
Sole+UVB vs. LW+UVB	FEH-Score: Differenz zwischen Baseline und Therapieende ^(d)	BP-BVDD-Studie	-0,70 ± 1,63 (n=284)	-0,54 ± 1,44 (n=271)	0,16 (-0,10 ; 0,42) ↗	0,222 ^(e)

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) $(\text{QoL-Index}_{\text{Tag 21}} - \text{QoL-Index}_{\text{Baseline}}) / \text{QoL-Index}_{\text{Baseline}}$.

(c) In der Publikation [34] ist nur der 3-Gruppen-Vergleich (Photosole vs. UVB vs. Sole) dargestellt ($p = 0,01$). Für den vorliegenden Bericht relevant sind aber die beiden paarweisen Vergleiche: Photosole vs. UVB sowie Photosole vs. Sole. Diese 2-Gruppen-Vergleiche können anhand der in der Publikation verfügbaren Daten *nicht* selbst berechnet werden, da keine Variabilitätsmaße angegeben sind. Deshalb wurden die Autoren mit der Bitte angeschrieben, die Ergebnisse für die paarweisen Vergleiche zur Verfügung zu stellen. Die Antwort der Autoren vom 10.02.06 (siehe **Anhang C**) enthält jedoch keine Informationen zu diesem Zielkriterium.

(d) Je kleiner der Wert, desto stärker die Vorher-Nachher-Verbesserung.

(e) t-Test.

Tabelle 37: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Photosoletherapie versus Soletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs. Sole	Differenz der Änderung bezogen auf Ausgangswert (siehe oben)	Léauté-Labrèze 2001	MW = -0,60 SD: n. g. (n=24)	MW = 0,10 SD: n. g. (n=22)	n. g. ↗	n. g. ^(b)

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

(b) Siehe vorherige Tabelle.

5.3.2.5 Verminderung des Therapieaufwandes

In keiner der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien wurde ein Zielkriterium zu diesem Therapieziel berichtet.

5.3.3 Bade-PUVA vs. asynchrone Photosoletherapie

Zum Vergleich der beiden Formen der asynchronen Balneophototherapie liegt nur 1 Studie, die BP-BVDD-Studie, vor. In dieser Studie wird die Bade-PUVA mit Sole+UVB verglichen.

5.3.3.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)

Die Zielkriterien der BP-BVDD-Studie zu diesem Therapieziel wurden bereits in 5.3.1.1 und 5.3.2.1 erläutert.

Die Ergebnisse (Tabelle 38) zeigen durchgängig einen *leichten Vorteil der Bade-PUVA* gegenüber der Photosoletherapie; jedoch liegt ein statistisch signifikanter Effekt nur für *ein* Zielkriterium (Therapieerfolg zu 6 Monaten nach Therapieende) – also für den spätesten Beobachtungszeitpunkt – vor.

Auch diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Tabelle 38: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Photosoletherapie		
RCTs						
Bade-PUVA vs. Sole+UVB	„Therapieerfolg“ (siehe Tabelle 26, primäres ZK)	BP-BVDD-Studie	239/305 (78,4 %)	224/299 (74,9 %)	1,212 (0,831 ; 1,769) ↗	0,337
	S-PASI -basierter Therapieerfolg zu 3 Monaten nach Therapieende		193/258 (74,8 %)	169/246 (68,7 %)	1,353 (0,917 ; 1,997) ↗	0,138
	S-PASI -basierter Therapieerfolg zu 6 Monaten nach Therapieende		166/249 (66,7 %)	134/237 (56,5 %)	1,537 (1,064 ; 2,221) ↗	0,025
	„Nachhaltiger Behandlungserfolg“ (siehe Tabelle 26)		133/269 (49,4 %)	116/260 (44,6 %)	1,214 (0,862 ; 1,709) ↗	0,296

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25 (für die Deutung der Richtungspfeile [nach oben oder unten] bei „Richtung des Effektes“ muss hier „Balneophototherapie-Gruppe“ durch „Bade-PUVA“ und „Kontrollintervention“ durch „Photosoletherapie“ ersetzt werden).

5.3.3.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum

Die Zielkriterien der BP-BVDD-Studie zu diesem Therapieziel wurden bereits in den Abschnitten 5.3.1.2 beziehungsweise 5.3.2.2 erläutert.

Die Ergebnisse (Tabelle 39) zeigen fast durchgängig einen *Vorteil der Bade-PUVA* gegenüber der Photosoletherapie. Lediglich für die nachhaltige Remission bis 6 Monate nach Therapieende ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Für das Zielkriterium „Zeit bis Remission“ liegt keine Auswertung zum Vergleich der beiden Gruppen vor.

Auch diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Tabelle 39: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Photosoletherapie		
RCTs						
Bade-PUVA vs. Sole+UVB	Remission (PASI-basiert) zu Therapieende ^(b)	BP-BVDD-Studie	163/294 (55,4 %)	134/293 (45,7 %)	1,476 (1,067 ; 2,044) ↗	0,021
	Zeit bis Remission (in Tagen) ^(b)		Median=74 (71 ; 77)	Median=83 (79 ; 87)	n. g. ↗	n. g. ^(c)
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 3 Monate nach Therapieende ^(b)		71/293 (24,2 %)	45/287 (15,7 %)	1,720 (1,135 ; 2,606) ↗	0,013
	Nachhaltige Remission (S-PASI-basiert) bis 6 Monate nach Therapieende ^(b)		39/293 (13,3 %)	24/287 (8,4 %)	1,683 (0,984 ; 2,878) ↗	0,062

(a) Siehe Legende unter Tabelle 38.

(b) Siehe Tabelle 27.

(c) Verfügbar ist lediglich der p-Wert für den Vergleich der 4 Gruppen (Logrank-Test): $p < 0,001$.

5.3.3.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit)Therapie

Die Zielkriterien der BP-BVDD-Studie zu diesem Therapieziel wurden bereits in den Abschnitten 5.3.1.3 beziehungsweise 5.3.2.3 erläutert.

Die Ergebnisse zeigen hinsichtlich der Häufigkeit phototoxischer Reaktionen sowie hinsichtlich der globalen Verträglichkeitseinschätzung durch Arzt beziehungsweise Patient einen **Vorteil der Bade-PUVA**. Hinsichtlich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war **kein Unterschied** zwischen den beiden Therapiegruppen erkennbar. Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Auch diese Ergebnisse (insbesondere die Verträglichkeitseinschätzungen) könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterienerhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Tabelle 40: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Photosoletherapie		
RCTs						
Bade-PUVA vs. Sole+UVB	Phototoxische Reaktion ^(b)	BP-BVDD-Studie	16/297 (5,4 %)	33/284 (11,6 %)	n. g. ↗	0,007
	Unerwünschtes Ereignis		19/306 (6,2 %)	19/292 (6,5 %)	n. g. ↗	1,000
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		5/306 (1,6 %)	3/292 (1,0 %)	n. g. ↘	0,725
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Arzt ^(b)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,041
	Globale Einschätzung der Verträglichkeit durch Patient ^(b)		n. g.	n. g.	n. g. ↗	0,002

(a) Siehe Legende unter Tabelle 38.

(b) Siehe Tabelle 29.

5.3.3.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte)

Das in der BP-BVDD-Studie verwendete Zielkriterium zur Lebensqualität wurde bereits in 5.3.1.4 beschrieben. Die Ergebnisse (Tabelle 41) lassen keinen Unterschied zwischen den beiden Formen der Balneophototherapie erkennen.

Tabelle 41: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photoletherapie

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Sole+UVB		
RCTs						
Bade-PUVA vs. Sole+UVB	FEH-Score: Differenz zwischen Baseline und Therapieende ^(b)	BP-BVDD-Studie	-0,64 ± 1,83 (n=294)	-0,70 ± 1,63 (n=284)	-0,06 (-0,34; 0,22) ↘	0,678 ^(c)

(a) Siehe Legende unter Tabelle 38.

(b) Je kleiner der Wert, desto stärker die Vorher-Nachher-Verbesserung

(c) t-Test

5.3.3.5 Verminderung des Therapieaufwandes

In keiner der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien wurde ein Zielkriterium zu diesem Therapieziel berichtet.

5.3.4 Überblick über die Ergebnisse zu den Therapiezielen

Die in den Abschnitten 5.3.1 bis 5.3.3 dargestellten Studienergebnisse zu den 5 Therapiezielen werden in der nachfolgenden Tabelle 42 zusammenfassend dargestellt. Hierbei wurde eine sehr grobe (ausschließlich der Orientierung dienende) Darstellungsweise gewählt, um einen Überblick über die 11 verschiedenen Therapievergleiche möglich zu machen. In der Legende unter der Tabelle sind in kursorischer Form die relevanten Einschränkungen der jeweils zugrunde liegenden Studien genannt.

Anhand dieser Übersichtstabelle lassen sich Ergebnisse zu den Therapievergleichen folgendermaßen zusammenfassen:

Bade-PUVA vs. orale PUVA:

Die Studien geben **Hinweise auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA** in Bezug auf das Auftreten von Übelkeit und – eingeschränkt – Erbrechen sowie aus einer retrospektiven Untersuchung einen schwachen Hinweis bezüglich des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Daten zu den anderen Therapiezielen liegen nicht vor beziehungsweise zeigen keinen nennenswerten Unterschied. Da die Studien nicht erkennbar als Äquivalenz- oder Nicht-unterlegenheitsstudien konzipiert waren, kann dies jedoch nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden.

Bade-PUVA vs. SB-UVB:

Die Studien geben schwache **Hinweise auf einen möglichen Vorteil der trockenen SB-UVB-Therapie** hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen zeigen keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden Therapien; Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit-)Therapien liegen nicht vor. Zu Lebensqualität und Therapieaufwand liegen ebenfalls keine Daten vor.

Bade-PUVA vs. UVB / LW+UVB:

Die BP-BVDD-Studie zeigt einen **Vorteil der Bade-PUVA** hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen sind uneinheitlich: Bezüglich der Verträglichkeitseinstufung durch Arzt und Patient und des Auftretens einer phototoxischen Reaktion zeigen sich Vorteile für die Bade-PUVA; allerdings wurden häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur trockenen UVB verzeichnet (statistisch nicht signifikant). Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien liegen nicht vor. Die Daten zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Therapien. Zum Therapieaufwand liegen keine Daten vor.

Sole+SB-UVB vs. SB-UVB:

Die Studien geben **Hinweise auf einen möglichen Vorteil von Sole + SB-UVB** hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes, allerdings auch **Hinweise auf einen möglichen Nachteil** zu Ungunsten der Sole+SB-UVB im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (ohne nähere Spezifizierung). Daten zu den anderen Therapiezielen liegen nicht vor beziehungsweise sind nicht interpretierbar.

Sole+UVB vs. UVB / LW+UVB:

Die BP-BVDD-Studie zeigt einen **Vorteil der Sole+UVB** hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen sind uneinheitlich: Bezüglich der Verträglichkeitseinstufung durch Arzt und Patient zeigen sich Vorteile der Sole+UVB gegenüber der trockenen UVB, allerdings liegen bezüglich des Auftretens einer phototoxischen Reaktion Hinweise auf Nachteile der Sole+UVB gegenüber der LW+UVB vor. Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien liegen nicht vor. Die Daten zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Therapien. Zum Therapieaufwand liegen keine Daten vor.

Sole+BB-UVB vs. BB-UVB / LW+BB-UVB:

Es wurden **keine Unterschiede** zwischen den Therapien nachgewiesen. Die Daten der zu Grunde liegenden Studie sind allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

Sole+SB-UVB vs. Solebad:

Es wurden **keine Unterschiede** zwischen den Therapien nachgewiesen. Die Daten der zu Grunde liegenden Studie sind allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

Bade-PUVA vs. Sole+UVB:

Die BP-BVDD-Studie gibt **Hinweise auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA** hinsichtlich der Reduktion des Hautbeschwerdebildes und hinsichtlich des Erreichens einer Hauterscheinungsfreiheit.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen geben keine Hinweise auf einen Nachteil der Bade-PUVA, sie geben im Gegenteil Hinweise auf vereinzelte Vorteile der Bade-PUVA. Daten zu (langfristigen) Folgeschäden der (Begleit)Therapien liegen nicht vor. Die Daten zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Therapien. Zum Therapieaufwand liegen keine Daten vor.

Tabelle 42: Grobe Übersicht über die Ergebnisse zu den Therapievergleichen bei der Bewertung der asynchronen Balneophototherapie

Therapievergleiche		Reduktion des Hautbeschwerdebildes	Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit	Reduktion der unerwünschten Wirkungen beziehungsweise Folgeschäden	Erhalt beziehungsweise Besserung der Lebensqualität	Verminderung Therapieaufwand
Bade-PUVA	vs. orale PUVA	↔	—	(↗) bzgl. Übelkeit ^(a) + Kanzerogenität ^(b)	—	—
Bade-PUVA	vs. SB-UVB	(↘) ^(b)	(↘) ^(b)	(↗) (bzgl. Erythemraten) ^(c)	—	—
Bade-PUVA	vs. UVB	↗ ^(c)	↗ ^(c)	(↘) (bzgl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse) ^(d) ↗ (bzgl. phototoxischer Reaktionen) ^(d) ↗ (bzgl. Verträglichkeitseinschätzung) ^(d)	↔	—
Bade-PUVA	vs. LW+UVB	↗ ^(c)	↗ ^(c)	↗ (bzgl. Verträglichkeitseinschätzung) ^(d)	↔	—
Sole+SB-UVB	vs. SB-UVB	(↗) ^(e)	—	(↘) (bzgl. unerwünschter Ereignisse ohne Spezifizierung) ^(e)	(—) ^(e)	—
Sole+UVB	vs. UVB	↗ ^(c)	↗ (nur bis Therapieende) ^(c)	↗ (bzgl. Verträglichkeitseinschätzung) ^(d)	↔	—
Sole+UVB	vs. LW+UVB	↗ ^(c)	↗ (nur bis Therapieende) ^(c)	(↘) (bzgl. phototoxischer Reaktionen) ^(d)	↔	—
Sole+BB-UVB	vs. BB-UVB	(↔) ^(e)	—	—	—	—
Sole+BB-UVB	vs. LW+BB-UVB	(↔) ^(e)	—	—	—	—
Sole+SB-UVB	vs. Solebad	(↔) ^(f)	—	(↔) ^(f)	(—) ^(f)	—
Bade-PUVA	vs. Sole+UVB	(↗) ^(c)	↗ ^(c)	↗ (bzgl. phototoxischer Reaktionen) ^(d) ↗ (bzgl. Verträglichkeitseinschätzung) ^(d)	↔	—

- ↔ = Kein Nachweis eines Unterschiedes.
 ↗ = Vorteil der zuerst genannten Therapie.
 (↗) = Hinweis auf Vorteil der zuerst genannten Therapie.
 ↘ = Nachteil der zuerst genannten Therapie.
 (↘) = Hinweis auf Nachteil der zuerst genannten Therapie.
 — = Hierzu liegen keine Daten vor.

- (a) Unklarheit bzgl. Concealment (Collins 1992).
 (b) Retrospektiver Vergleich (Lindlöf 1992). Bezieht sich auf Plattenepithelkarzinome der Haut.
 (c) Halbseitenvergleich Designproblematik (Dawe 2003) und kurze Beobachtungsdauer (Snellman 2004, Dawe 2003).
 (d) Keine verblindete Zielkriterienerhebung in der zugrundeliegenden Studie (BP-BVDD-Studie). Ein gravierender Bias hierdurch erscheint jedoch – in dieser Studie – unwahrscheinlich.

- (e) Nur Extremität gebadet: Studie (Dawe 2005) kann grundsätzlich höchstens Anhaltspunkte für die Nutzenbewertung geben.
 (e) Hierzu liegen Daten aus der Studie Boer 1982 mit nur sehr geringen Fallzahlen vor.
 (f) Hierzu liegen Daten aus der Léauté-Labrèze-Studie (2001) vor, diese sind jedoch kaum interpretierbar.

5.4 Ergebnisse zu Therapiezielen – synchrone Balneophototherapie

Entsprechend Abschnitt 5.3 wird im Folgenden auf die 5 Therapieziele, die gemäß Berichtsplan untersucht werden sollen, eingegangen. Eine Unterscheidung in die in den beiden zugrunde gelegten RCTs betrachteten Indikationsgebiete erfolgt nicht, da ähnliche Zielkriterien (mit gleichen Operationalisierungen und vergleichbaren Implikationen) untersucht wurden.

Aufgrund der in Abschnitt 5.2.4.3 dargestellten Mängel im Design sind die Ergebnisse allerdings mit Zurückhaltung zu interpretieren.

5.4.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)

Die Zielkriterien der beiden TOMESA-Studien zu diesem Therapieziel wurden bereits in Abschnitt 5.2.3.3 dargestellt und erläutert.

Die Ergebnisse (Tabelle 43) zeigen jeweils einen **einen Vorteil der sBPT gegenüber der UVB-Therapie**. Bei der Indikation Psoriasis vulgaris zeigt sich dieser Effekt jedoch eindeutiger als bei der atopischen Dermatitis.

Tabelle 43: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ – synchrone Balneophototherapie

Indikation	Zielkriterium ^(a)	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			sBPT	UVB		
Psoriasis vulgaris	PASI: Prozentuale Reduktion bei Therapieende gegenüber Baseline	TOMESA_PV	82,5 [59,4, 92,4] (n=179)	33,0 [2,2, 62,4] (n=177)	49,6 (n. g.) ↗	<0.001
Atopisches Ekzem	SCORAD: Prozentuale Reduktion bei Therapieende gegenüber Baseline	TOMESA_AE	69,1 [33,5, 85,3] (n=85)	42,9 [16,8, 74,8] (n=84)	26,2 (n. g.) ↗	0,004

- (a) Es ist Folgendes angegeben: In den Spalten 4 und 5: **Median [1., 3. Quartil]** (Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingehen). In der 6. Spalte: **Mediandifferenz** (zwischen den beiden Gruppen). In der 7. Spalte der p-Wert des Tests auf Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test).
Weist der Effektschätzer auf einen „Vorteil“ der Balneophototherapie-Gruppe hin, so ist dies mit dem Symbol „↗“ gekennzeichnet, weist der Effektschätzer auf einen „Vorteil“ der Kontrollintervention hin, so ist dies mit dem Symbol „↘“ gekennzeichnet. Ist kein Richtungspfeil angegeben, so weist der Effektschätzer auf „kein Unterschied“ hin (Differenz = 0).

5.4.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum

Ein Zielkriterium „Hauterscheinungsfreiheit erreicht (ja/nein)“ wurde in den beiden Studien nicht explizit berichtet. Dass zudem keine interpretierbaren Angaben zur Nachhaltigkeit möglicher Effekte vorliegen, wurde ebenfalls bereits in Abschnitt 5.2.4.3 erläutert.

Es lassen sich jedoch aus jeweils einer Abbildung Daten zum Anteil von Patienten mit einer PASI- beziehungsweise SCORAD-Reduktion > 75 % schätzen, die als Annäherung für dieses Therapieziel angesehen werden können und nachfolgend in Tabelle 44 dargestellt sind.

Die Ergebnisse entsprechen denjenigen zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“, was jedoch im Prinzip auch nicht anders zu erwarten war, da die „Hauterscheinungsfreiheit“ aus diesem abgeleitet ist. Wiederum ist der beobachtete Effekt bei der atopischen Dermatitis geringer ausgeprägt.

Tabelle 44: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ – synchrone Balneophototherapie

Indikation	Zielkriterium ^(a)	Studie	Ergebnisse ^(b)		Effektschätzer (KI) ^(b) Richtung des Effektes ^(b)	p-Wert ^(b)
			sBPT	UVB		
Psoriasis vulgaris	Anzahl der Patienten, die bei Therapieende eine relative PASI-Reduktion von >75 % gegenüber Baseline erreicht haben	TOMESA_PV	102/179 (57,0 %)	39/177 (22,0 %)	0,21 [0,13;0,34] ↗	< 0,001
Atopisches Ekzem	Anzahl der Patienten, die bei Therapieende eine relative SCORAD-Reduktion von >75 % gegenüber Baseline erreicht haben	TOMESA_AE	37/85 (43,5 %)	21/84 (25,0 %)	0,43 [0,22;0,83] ↗	0,015

(a) Jeweils geschätzt anhand der Abbildungen 4 („Verteilungseigenschaften der prozentualen Änderung des PASI- [beziehungsweise SCORAD-] Scores versus Baseline, ITT-Population (LOCF für fehlende Werte bis U7) – Untersuchung=U7/nach 35 Beh./Abschluss“) der beiden Abschlussberichte (Seite 184 [TOMESA_PV] beziehungsweise Seite 167 [TOMESA_AE]).

(b) Es ist Folgendes angegeben: In den Spalten 4 und 5: Anzahl Patienten mit „Ereignis“ / Anzahl aller in die Auswertung eingehender Patienten (zugehöriger Prozentsatz). In der 6. Spalte: **Odds Ratio** (für den Vergleich der beiden Gruppen) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall. In der 7. Spalte der p-Wert des Tests auf Unterschied zwischen den beiden Gruppen (exakter Fisher-Test).

Weist der Effektschätzer auf einen „Vorteil“ der Balneophototherapie-Gruppe hin, so ist dies mit dem Symbol „↗“ gekennzeichnet, weist der Effektschätzer auf einen „Vorteil“ der Kontrollintervention hin, so ist dies mit dem Symbol „↘“ gekennzeichnet. Ist kein Richtungspfeil angegeben, so weist der Effektschätzer auf „kein Unterschied“ hin (Odds Ratio = 1).

5.4.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Be- gleit)Therapie

Sowohl in der TOMESA_PV- als auch in der TOMESA_AE-Studie stellt sich die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen während der Therapiephase in beiden Gruppen gleichmäßig dar (Tabelle 45). In beiden Studien wurde keine Zunahme melanozytärer Nävi während der Behandlungsphase beobachtet. In der TOMESA_PV-Studie kam es während der Follow-up-Phase bei einem Patienten aus der sBPT-Gruppe zu einem zusätzlichen melanozytären Nävus. Für keine der Gruppen gibt es einen Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil bezüglich des Nebenwirkungsprofils.

Tabelle 45: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ – synchrone Balneophototherapie

Indikation	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a) Bade-PUVA
			sBPT	UVB		
Psoriasis vulgaris	Unerwünschtes Ereignis (gesamt)	TOMESA_PV	43/180 (23,9 %)	38/179 (21,2 %)	n. g. ↘	0,61
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (gesamt)		2/180 (1,1 %)	4/179 (2,2 %)	n. g. ↗	0,45
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^(b)		22/180 (12,2 %)	17/179 (9,5 %)	n. g. ↘	0,50
	Erythem ^(c)		2/180 (1,1 %)	3/179 (1,7 %)	n. g. ↗	0,68
	Lichtdermatose ^(c)		11/180 (6,1 %)	3/179 (1,7 %)	n. g. ↘	0,053
Atopisches Ekzem	Unerwünschtes Ereignis (gesamt)	TOMESA_AE	30/88 (34,1 %)	24/89 (47,0 %)	n. g. ↘	0,33
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (gesamt)		1/88 (1,1 %)	5/89 (5,6 %)	n. g. ↗	0,21
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^(b)		9/88 (10,2 %)	13/89 (14,6 %)	n. g. ↗	0,50
	Erythem ^(c)		5/88 (5,7 %)	2/89 (2,2 %)	n. g. ↘	0,28
	Lichtdermatose ^(c)		2/88 (2,3 %)	4/89 (4,5 %)	n. g. ↗	0,68

(a) Siehe Legende (b) unter Tabelle 44.

(b) Kodierung nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) SOC („System Organ Class“).

(c) Kodierung nach MedDRA PT („Preferred Term“).

5.4.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte)

Zu beiden Studien liegen Lebensqualitätsdaten vor: Neben globalen Einschätzungen durch die Patienten bezüglich ihres Gesundheitszustandes und der Wirksamkeit der eingesetzten Therapien wurden der Freiburger Lebensqualitätsindex (FLQA-d), das Sickness impact profile (SIP), visuelle Analogskalen (VAS) zur Beurteilung der Besserung des Krankheitszustandes durch den Patienten sowie zusätzlich der Psoriasis Disability Index (PDI) in der TOMESA_PV-Studie eingesetzt.

Bei der **atopischen Dermatitis** ergaben sich zwar in beiden Gruppen bei Therapieende günstigere Einschätzungen der Lebensqualität durch die Patienten, im Vergleich zwischen den Gruppen aber keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es zeigt sich **kein Hinweis auf einen Vorteil durch die sBPT**.

Auch bei der **Psoriasis vulgaris** konnten anhand der eingesetzten Instrumente Verbesserungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität am Ende im Vergleich zum Beginn der Therapie in beiden Gruppen beobachtet werden. Jedoch zeigten sich hier im SIP und bei der VAS zum gegenwärtigen Gesundheitszustand sowie bei einzelnen Subdomänen des PDI und des FLQA-d statistisch signifikant stärkere Verbesserungen in der sBPT-Gruppe. Dies kann jedoch nur **als Hinweis auf einen Vorteil für die sBPT** gedeutet werden, der sich am stärksten im Bereich der körperlichen Beschwerden und im Empfinden des eigenen Gesundheitszustandes darstellt, da die Ergebnisse durch einen hohen Anteil von Patienten mit fehlenden Werten (20-30 %) belastet sind.

Tabelle 46: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ – synchrone Balneophototherapie

Indikation	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effektschätzer (KI) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			sBPT	UVB		
Psoriasis vulgaris	Reduktion im Psoriasis Disability Index (PDI) ^(b)	TOMESA_PV	-5,0 [-14,0, 3,0] (n=141)	-2,0 [-9,0, 3,0] (n=130)	n. g. ↗	0,203
	Freiburger Lebensqualitätsindex (FLQA-d) ^(c)		Durchgängig stärkere Besserung unter sBPT mit statistisch signifikanten Unterschieden in den Subdomänen ^(d) - Körperliche Beschwerden - VAS Gesundheitszustand allgemein - VAS Gesundheitszustand Haut (n=116-136) (n=103-126)		Für alle Domänen: n. g. ↗	< 0,001 0,007 0,001
	Reduktion im Sickness Impact Profile (SIP)		-0,9 [-3,5, 0,0] (n=135)	-0,4 [-2,0, 0,4] (n=118)	n. g. ↗	0,023
	Rating-Scale (VAS) Gesundheitszustand zurzeit		15,0 [0,0, 35,0] (n=136)	5,0 [-5,0, 20,0] (n=123)	n. g. ↗	< 0,001
	Gesundheitszustand zurzeit ohne Psoriasis vulgaris		0,0 [-5,0, 10,0] (n=137)	0,0 [-5,0, 10,0] (n=123)	n. g. ↗	0,456
Atopisches Ekzem	Freiburger Lebensqualitäts-Assessment (FLQA-d)	TOMESA_AE	Durchgängig stärkere Besserung unter sBPT ohne statistisch signifikante Unterschiede (n=48-56) (n=41-60)		Für alle Domänen: n. g. ↗	
	Reduktion im Sickness Impact Profile (SIP)		-1,1 [-2,9, 0,0] (n=55)	-0,6 [-4,2, 0,0] (n=57)	n. g. ↗	0,979
	Rating-Scale (VAS) Gesundheitszustand zur Zeit		25,0 [7,5, 42,5] (n=56)	22,5 [0,0, 40,0] (n=58)	n. g. ↗	0,433
	Gesundheitszustand zur Zeit ohne atopisches Ekzem		0,0 [-5,0, 10,0] (n=58)	0,0 [-5,0, 10,0] (n=56)	n. g. ↗	0,507

n. g.=nicht genannt.

(a) Siehe Legende unter Tabelle 43.

(b) Statistisch signifikante Unterschiede in der Subdomäne Freizeit.

(c) Für den FLQA-d gibt es keinen Summenscore.

(d) Die restlichen Subdomänen beschreiben (p-Wert für Gruppenvergleich): Alltags- und Berufsleben (0,150), Sozialleben (0,105), psychisches Befinden (0,096), Therapie (0,059), Zufriedenheit (0,053) und die Lebensqualität insgesamt (0,196).

5.4.5 Verminderung des Therapieaufwandes

In keiner der beiden Studien wurde ein Zielkriterium zu diesem Therapieziel berichtet.

5.5 Meta-Analyse

Die im Berichtsplan vorgesehene Meta-Analyse (siehe 4.4.3) war auf Basis der verfügbaren Daten nicht durchführbar. Dies ist am Anfang von Abschnitt 5.2.4.3 ausführlich erläutert.

5.6 Sensitivitätsanalysen

Die im Berichtsplan vorgesehenen Sensitivitätsanalysen (siehe 4.4.4) waren auf Basis der verfügbaren Daten nicht durchführbar.

5.7 Subgruppenanalysen

Die im Berichtsplan vorgesehenen Subgruppenanalysen (siehe 4.4.5) waren auf Basis der verfügbaren Daten nicht durchführbar.

5.8 Zusammenfassung

Im vorliegenden Bericht wurden der Nutzen der **asynchronen Balneophototherapie (2 Formen: Bade-PUVA und asynchrone Photosoletherapie)** bei Patienten mit Psoriasis vulgaris sowie der Nutzen der **synchronen Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren)** bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und atopischem Ekzem im akuten Schub untersucht.

Es erfolgte eine systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken und in Literaturverzeichnissen relevanter Publikationen sowie eine Umfeldrecherche.

Datenlage

Durch die Recherche zu allen Zielinterventionen (asynchrone und synchrone Balneophototherapie) wurden zunächst 16 Studien identifiziert, die die vorab festgelegten Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen. Zu 3 dieser Studien lagen keine Publikationen, sondern Abschlussberichte der Studien vor, zu den anderen 13 Studien wurden Studienpublikationen in Fachzeitschriften identifiziert.

Zur vergleichenden Untersuchung der möglichen Kanzerogenität zwischen Bade- und oraler PUVA wurde in Abweichung vom Berichtsplan zusätzlich eine retrospektive Studie identifiziert und eingeschlossen.

14 Studien untersuchten die asynchrone Balneophototherapie, 2 die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren).

Unter den 16 zunächst eingeschlossenen Studien befanden sich 10 RCTs. In die Nutzenbewertung gingen 13 der 16 Studien ein, darunter 9 RCTs. Die **13 eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingegangenen Studien** umfassen insgesamt 2326 Patienten, die 9 RCTs insgesamt 2032 Patienten. 7 der 11 Studien zur *asynchronen Balneophototherapie* untersuchten die Bade-PUVA, 3 die asynchrone Photosoletherapie und 1 sowohl Bade-PUVA als auch die asynchrone Photosoletherapie. Bei den beiden Studien zur *synchronen Balneophototherapie* wurde 1 synchrone Photosoletherapie (TOMESA-Verfahren) geprüft.

Die asynchrone Photosoletherapie kann mit SB-UVB, mit BB-UVB oder mit selektiver UVB (verschiedene Bestrahlungsspektren) angewendet werden. Alle Varianten kamen in den Studien vor. Dadurch untersuchten die 11 Studien viele verschiedene Formen der Balneophototherapie und auch viele verschiedene Kontrollinterventionen. Insgesamt wurden in den 11 Studien **11 verschiedene Therapievergleiche** angestellt.

In der zusätzlich eingeschlossenen retrospektiven Studie wurde über 2975 Patienten berichtet. Hier wurden die orale und die Bade-PUVA-Therapie betrachtet.

Ergebnisse der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingegangenen Studien

Asynchrone Balneophototherapie:

Alle 11 Studien hatten Mängel, die ihre Aussagekraft einschränkten; in den meisten Fällen war dies einer (oder mehrere) der folgenden Mängel:

- fehlende Randomisation,
- Unklarheit bezüglich einer verdeckten Gruppenzuordnung (bei RCTs),
- fehlende Verblindung (vor allem keine verblindete Zielkriterienerhebung),
- Halbseiten-Vergleich → Vermischung der Effekte der Prüf- und der Kontrollintervention möglich,
- Baden nur einer *Extremität* → Übertragbarkeit auf Ganzkörpertherapie fraglich,
- „Vermischung“ der drei verschiedenen UVB-Formen.

Unter Berücksichtigung dieser Qualitätsaspekte der 11 Studien ergibt die Zusammenschau der Studienergebnisse für die 11 Therapievergleiche folgende Ergebnisse^k (eine ausführlichere Darstellung findet sich in Abschnitt 5.3.4 und gibt dort Tabelle 42 wieder):

(1) Bade-PUVA vs. orale PUVA:	Es gibt keinen Nachweis von Unterschieden.
(2) Bade-PUVA vs. SB-UVB:	Es gibt Hinweise auf einen Nachteil der Bade-PUVA.
(3) Bade-PUVA vs. UVB / LW+UVB ^l :	Es wurde ein Vorteil der Bade-PUVA gezeigt.
(4) Sole+SB-UVB vs. SB-UVB:	Es gibt Hinweise auf einen Vorteil von Sole + SB-UVB.
(5) Sole+UVB vs. UVB / LW+UVB:	Es wurde ein Vorteil von Sole+UVB gezeigt.
(6) Sole+BB-UVB vs. BB-UVB / LW+BB-UVB:	Es gibt keinen Nachweis von Unterschieden.
(7) Sole+SB-UVB vs. Solebad:	Es gibt keinen Nachweis von Unterschieden.
(8) Bade-PUVA vs. Sole+UVB:	Es gibt Hinweise auf einen Vorteil der Bade-PUVA.

Alle genannten Vor- beziehungsweise Nachteile beziehen sich auf das Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ und/oder das Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“. Hinsichtlich des Therapieziels „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ sind die Ergebnisse uneinheitlich, allerdings überwiegen Hinweise auf Vorteile der asynchronen Balneophototherapie gegenüber den Kontrollinterventionen. Beim Vergleich der beiden Balneophototherapie-Formen bestehen Hinweise auf einen Vorteil der Bade-PUVA. Daten zu möglichen (langfristigen) Folgeschäden der Therapien liegen lediglich aus einer retrospektiven Studie zum Vergleich Bade- gegenüber oraler PUVA vor. Hier ergibt sich ein Hinweis auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA im Hinblick auf das Auftreten

^k Bei dieser Aufzählung ist zu beachten, dass sich die Bezeichnungen „Sole+UVB“, „UVB“ und „LW+UVB“ auf eine „Mischung“ der 3 verschiedenen UVB-Formen beziehen (BP-BVDD-Studie, siehe 5.2.4.1).

^l Hiermit sind die beiden Therapievergleiche „Bade-PUVA vs. UVB“ und „Bade-PUVA vs. LW+UVB“ gemeint. Deshalb enthält die Aufzählung nur 8 anstatt 11 Zeilen.

von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Daten zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ liegen entweder nicht vor oder zeigen keine Unterschiede zwischen den Therapien. Daten zum Therapieziel „Verminderung des Therapieaufwandes“ liegen nicht vor.

Die Ergebnisse enthalten eine **Diskrepanz**: Während ein *Vorteil* der Bade-PUVA gegenüber UVB (beziehungsweise LW+UVB) gezeigt wurde (BP-BVDD-Studie), liegen Hinweise auf einen *Nachteil* der Bade-PUVA gegenüber SB-UVB vor. Ob diese Diskrepanz dadurch zu erklären ist, dass in der BP-BVDD-Studie alle 3 Formen der UVB-Spektren (je nach Verfügbarkeit im Studienzentrum) zur Anwendung kamen, oder ob die Diskrepanz andere Ursachen hat, kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Hierzu wären für die BP-BVDD-Studie Subgruppenanalysen zum UVB-Spektrum hilfreich gewesen (s. die ausführliche Darstellung der Problematik in Abschnitt 5.2.4.1).

Eine weitere **Diskrepanz** zeichnet sich in den Studienergebnissen ab: Während die BP-BVDD-Studie Hinweise auf einen *Vorteil* der Bade-PUVA gegenüber Sole+UVB gibt, weisen die anderen Studienergebnisse indirekt^m auf einen möglichen *Nachteil* der Bade-PUVA gegenüber Sole+SB-UVB hin (da es Hinweise auf einen Nachteil der Bade-PUVA gegenüber SB-UVB sowie Hinweise auf einen Vorteil von Sole+SB-UVB gegenüber SB-UVB gibt). Auch hier kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden, ob die Ursache für die Diskrepanz die UVB-Spektren-Mischung in der BP-BVDD-Studie sein könnte.

Grundsätzlich ist die **Interpretation der Ergebnisse der BP-BVDD-Studie** (und damit die Interpretation der Ergebnisse zu den obigen Therapievergleichen 3, 5 und 8) problematisch: Die Ergebnisse beziehen sich auf eine „Mischung“ aus verschiedenen in Deutschland zur Anwendung kommenden UVB-Bestrahlungsspektren, das heißt auf eine „Mischung“ verschiedener therapeutischer Maßnahmen. Ob für den *einzelnen* Bestrahlungstyp die Ergebnisse genauso gelten, also ob zum Beispiel auch „Sole+SB-UVB“ der trockenen „SB-UVB“-Therapie überlegen ist und ob die Bade-PUVA auch der trockenen „SB-UVB“-Therapie überlegen ist, ist nicht vollständig klar. Für die Photosoletherapie legen zusätzliche Auswertungen der BP-BVDD-Studie die Vermutung nahe, dass der Therapieeffekt nicht abhängig vom Bestrahlungstyp der Kontrollintervention ist, beziehungsweise dass der Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Bestrahlungstyp der Kontrollintervention keine bedeutsamen Unterschiede aufweist. Für die Bade-PUVA liegen jedoch solche Auswertungen bedauerlicherweise nicht vor.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Die Ergebnisse der beiden Studien zur Indikation Psoriasis vulgaris und atopische Dermatitis lassen sich unter Berücksichtigung der Designschwächen der zugrunde gelegten Studien und der beobachteten Effekte wie folgt zusammenfassen:

^m Solche indirekten Vergleiche *zwischen* unterschiedlichen Studien sind natürlich von sehr eingeschränkter Aussagekraft.

Psoriasis vulgaris	sBPT vs. SB-UVB:	Es wurde ein Vorteil von sBPT gezeigt.
Atopisches Ekzem	sBPT vs. SB-UVB:	Es gibt Hinweise auf einen Vorteil der sBPT.

Alle genannten Vorteile beziehen sich auf das Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ und daraus abgeleitet indirekt auch auf das Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“. Bezüglich des Therapieziels „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ sind die Ergebnisse dahingehend einheitlich, dass keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen waren. Daten zu möglichen (langfristigen) Folgeschäden der Therapien lagen nicht vor. Für das Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ gibt es Hinweise, dass bei der Psoriasis vulgaris die symptomatische Besserung durch die sBPT auch mit einer günstigen Beeinflussung der Lebensqualität einhergeht, vor allem im Bereich der körperlichen Beschwerden und im Empfinden des eigenen Gesundheitszustandes. Bei der atopischen Dermatitis wurden keine günstigen Effekte auf die Lebensqualität durch die sBPT nachgewiesen. Daten zum Therapieziel „Verminderung des Therapieaufwandes“ lagen nicht vor.

Beide Studien haben Limitationen, die ihre Aussagekraft beeinträchtigen: Die trockene UVB-Behandlung als alleinige Kontrollintervention erscheint nicht adäquat. Eine Vergleichsintervention „Leitungswasser-BPT“ hätte wichtige Informationen über einen unspezifischen Effekt durch das Bad liefern können. Die nicht verblindete Befunderhebung kann zu einer Verzerrung geführt haben. Des Weiteren ist die Zahl der Therapieabbrüche auf eigenen Wunsch der Patienten in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Verumgruppe. Bei dem unverblindeten Design ist die Abgrenzung von einem „Enttäuschungseffekt“ somit schwierig. Bezüglich der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt die Rate der fehlenden Werte zwischen 20 bis 30 %. Die Daten zur Beobachtung über den Zeitraum des Therapieendes sind nicht verwertbar, da offensichtlich (in beiden Gruppen) eine intensive krankheitsbezogene Therapie nach Interventionsende stattfand und ein hoher Anteil (zumeist > 30 %) fehlender Werte zu verzeichnen war.

6 DISKUSSION

Die Balneophototherapie ist kein einheitliches Therapieverfahren: Grob lässt sie sich in die asynchrone Balneophototherapie, die eine Zeitversetzung von Bad und Bestrahlung voraussetzt, und in die synchrone Balneophototherapie, also gleichzeitige Bad- und Bestrahlungsbehandlung (TOMESA-Verfahren), unterteilen. Neben dem zeitlichen Zusammenhang von Bad und Bestrahlung gibt es weitere Unterschiede, was die praktische Durchführung anbetrifft. Bezüglich des Bades können folgende Aspekte differieren: Konzentrationen der Lösungen, Inhaltsstoffe der Lösungen, Temperatur, Badedauer, Zeitabstand zur Bestrahlung. Bezüglich der Lichtbehandlung sind die Art der UV-Strahlung (UVA, SB-UVB, BB-UVB, selektive UVB), die Festlegung der Anfangsdosis (gemäß einer individuellen MPDⁿ- beziehungsweise MED^o-Bestimmung oder gemäß dem Hauttyp), die Art der Dosissteigerung und andere Faktoren zu nennen. Diese Vielfalt lässt sich auch aus den Empfehlungen bestehender Leitlinien zur Dermatologie beziehungsweise Photodermatologie unterschiedlicher Länder [11,23,46] entnehmen, die von Land zu Land deutlich differieren, sowohl bezüglich der Formen der Balneophototherapie als auch der konkreten Durchführungsarten der einzelnen Therapieoptionen.

Dieses breite Spektrum an Therapieformen spiegelt sich auch im vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung der Balneophototherapie in den eingeschlossenen Studien wieder, und so lässt sich bei diversen Therapievergleichen auch keine Einheitlichkeit der Therapiedurchführung erkennen, was eine zusammenfassende kurze Bewertung unmöglich machte. Dies hatte zur Folge, dass die Vergleiche der verschiedenen Therapieoptionen separat abgebildet und bewertet werden mussten.

Klares Ergebnis der vorliegenden Bewertung zur Balneophototherapie ist die Feststellung eines Zusatznutzens der beiden grundsätzlichen Varianten (synchrone und asynchrone Form) gegenüber einer trockenen UVB-Bestrahlung, für die asynchrone Form auch gegenüber einer UVB-Bestrahlung nach Leitungswasserbad, bei Patienten mit einer Psoriasis vulgaris. Gemäß Auftragskonkretisierung sollten für die synchrone Form neben der Psoriasis vulgaris noch die Indikationen atopische Dermatitis, Prurigo nodularis, Prurigo bei Nierenerkrankungen, Parapsoriasis en plaques, Ichthiosis vulgaris und Vitiligo betrachtet werden. Hierbei ergeben sich bei Patienten mit atopischer Dermatitis Hinweise auf einen Nutzen; für die anderen aufgelisteten Indikationen konnten keine Studien identifiziert werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien für den vorliegenden Bericht genügten.

Vergleich mit anderen systematischen Übersichten und HTA-Berichten

Ein Vergleich mit anderen systematischen Übersichten und HTA-Berichten auf diesem Gebiet ist nur eingeschränkt möglich, da die vorliegende Bewertung von 3 große randomisierte Studien dominiert wird, für die Abschlussberichte erst im Jahr 2004 (BP-BVDD-Studie) beziehungsweise im Verlauf der Berichterstellung (TOMESA-Studien) vorgelegt wurden.

ⁿ MPD: Minimale Phototoxische Dosis

^o MED: Minimale Erythem Dosis

Psoriasis vulgaris

2 HTA-Berichte aus dem Jahr 2000 kamen zu sehr konträren Einschätzungen: Während der Bericht des (damaligen) Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen den Nutzen der Balneophototherapie (asynchrone Photosoletherapie und Bade-PUVA) als nicht belegt ansah [47], konstatierte ein Bericht des englischen NHS-HTA-Programms (National Health Services Health Technology Assessment Programme) die Wirksamkeit der Bade-PUVA anhand von 3 direkten Vergleichsstudien zur oralen PUVA [4]. Dabei handelte es sich um 1 randomisierte [26] und 2 nicht randomisierte [33,40] Studien. 2 dieser 3 Studien sowie 2 weitere gingen in die vorliegende Bewertung ein. Zwar wurde in allen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen im Hinblick auf eine Reduktion des Hautbeschwerdebildes beobachtet, jedoch kann dies auch nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden, da die betrachteten Patientenzahlen jeweils klein waren und keine der Studien erkennbar als Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheits-Studie konzipiert war. Ein kürzlich publizierter HTA-Bericht des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) [14] baute auf dem englischen Bericht auf und kam hinsichtlich des Vergleichs zwischen oraler und Bade-PUVA zu der gleichen Schlussfolgerung wie der englische Bericht, ohne dass das Design der zugrunde liegenden Studien problematisiert wurde. Allerdings konnten in die grundsätzliche Wirksamkeitsbewertung der Bade-PUVA des DIMDI-Berichts auch die Ergebnisse der BP-BVDD-Studie einfließen.

Weder im englischen HTA-Bericht aus dem Jahr 2000 noch im DIMDI-HTA-Bericht finden sich Aussagen zur asynchronen Photosoletherapie, und keiner der 3 Berichte äußert sich zur synchronen Photosoletherapie.

Atopisches Ekzem

Ein HTA-Bericht des englischen NHS-HTA-Programms aus dem Jahr 2000 beschäftigte sich neben vielen anderen Therapieoptionen mit dem Stellenwert von Solebädern und der Lichttherapie bei der Behandlung des atopischen Ekzems [10]. Eine Kombination von Solebad und Lichtbehandlung, entsprechend einer Balneophototherapie, wurde dabei nicht explizit thematisiert und es wurden dazu entsprechend keine Studien identifiziert, was das Rechercheergebnis der vorliegenden Bewertung – zumindest bis zum Jahr 2000 – bestätigt.

Schriftliche Anhörung zum Vorbericht

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 9 Stellungnahmen ein (siehe Anhang F). Alle Stellungnehmenden wurden zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung ihrer Stellungnahmen eingeladen, von denen 6 durch Teilnehmer vertreten waren (siehe Anhang E). In den Stellungnahmen waren 21 wissenschaftliche Publikationen zitiert (siehe Anhang E). Diese teilen sich wie folgt auf: 2 RCTs, die bereits im Vorbericht berücksichtigt wurden; 1 HTA-Bericht, der ebenfalls im Vorbericht Berücksichtigung fand; 1 offenbar nicht randomisierte kontrollierte Studie (zur Pharmakokinetik) ohne Betrachtung patientenrelevanter Zielgrößen; 1 retrospektive kontrol-

lierte Kohortenstudie; 2 unkontrollierte Interventionsstudien; 10 Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe beziehungsweise ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan; 1 Leitlinie; 1 nicht systematische Übersichtsarbeit; 2 Querschnittsstudien.

Keine dieser zitierten Arbeiten erfüllte somit die in dem zugrunde liegenden Berichtsplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die vorliegende Bewertung.

In den Stellungnahmen kristallisierten sich 4 zentrale Diskussionspunkte heraus, die während der mündlichen wissenschaftlichen Erörterung ausführlich zur Sprache kamen. Diese betrafen den Vergleich der Bade-PUVA mit der oralen PUVA, die Bedeutung der Vermischung der UVB-Spektren in der BP-BVDD-Studie, die Ergebnisse zur Lebensqualität sowie die Qualitätseinordnung der beiden Studien zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA-Studien). Diese Punkte werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Vergleich von Bade-PUVA und oraler PUVA

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde im Hinblick auf den Vergleich von Bade- und oraler PUVA kritisiert, dass die Vorteile der Bade-PUVA nicht ausreichend dargestellt worden seien. Insbesondere sei klar belegt, dass die Bade-PUVA ein niedrigeres Kanzerogenitätsrisiko und eine geringere Toxizität aufweise sowie mit einem geringeren Aufwand für die Patienten verbunden sei.

Kanzerogenitätsrisiko

Wie in Abschnitt 1.5 des vorliegenden Berichts dargestellt, gibt es Hinweise, dass im Rahmen der oralen PUVA-Therapie mit einer hohen kumulativen UVA-Gesamtdosis das Risiko von bösartigen Erkrankungen der Haut steigt. Da bei der Bade-PUVA deutlich geringere UVA-Dosen eingesetzt werden [4,14], liegt die Vermutung nahe, dass hierunter das Kanzerogenitätsrisiko geringer als bei der oralen PUVA ist. Manche Autoren bezweifeln allerdings diese Plausibilität und führen eine pharmakokinetische Argumentation ins Feld: Es müsse wegen des synergistischen Effekts die Konzentration des lichtsensibilisierenden Agens (Psoralen) im Zielorgan (Haut) zum (relevanten) Zeitpunkt der UVA-Bestrahlung beachtet werden, und hier seien keine bedeutsamen Unterschiede anzunehmen [48].

Um dieser Frage gebührend nachzugehen, wurden im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung – abweichend von der im Berichtsplan definierten Methodik – auch retrospektive vergleichende Studien zwischen oraler und Bade-PUVA, die mittels der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Literaturrecherche identifiziert worden waren, hinsichtlich des Auftretens bösartiger Erkrankungen eingeschlossen und bewertet. Die diesbezüglich erweiterte Suche lieferte lediglich 1 Studie aus Schweden zum Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut: Lindelöf (1992) [44]. Diese Studie beziehungsweise deren Publikation ist neben den grundsätzlichen Designschwächen einer retrospektiven Erhebung mit wesentlichen Limitationen behaftet:

- Es wird nichts über die Basischarakteristika der betrachteten Patienten (beispielsweise den Anteil der Patienten mit Psoriasis, den Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit Psoriasis oder die Komorbidität) und über Begleittherapien berichtet.
- Anstelle des in Deutschland verwendeten 8-MOP wurde das Psoralen TMP eingesetzt.
- Die kumulative UVA-Dosis war in der Gruppe der Patienten mit oraler PUVA im Vergleich zur Bade-PUVA um den Faktor 8 bis 21 besonders stark erhöht. Zum Vergleich: In den 4 in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Vergleichsstudien zwischen oraler und Bade-PUVA war die kumulative UVA-Dosis etwa um den Faktor 2,5 bis 4 erhöht.

Insbesondere der Stellenwert des Psoralentyps für die Frage der Kanzerogenität muss derzeit als noch ungeklärt angesehen werden: Lindelöf et al. beschrieben 1991 im Rahmen ihrer Kohortenauswertung für das Psoralen TMP unabhängig von der Anwendung (oral oder als Bad) keine Risikoerhöhung gegenüber der Allgemeinbevölkerung [45]. Allerdings wurden von diesen Patienten nur etwa 170 mit oralem TMP behandelt (gegenüber ca. 720 Anwendungen als Badezusatz). Anhand dieser Daten wiesen die Autoren in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1992 [44]selbst darauf hin, dass der beobachtete Unterschied beim Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen zwischen Bade- und oraler PUVA möglicherweise auf den unterschiedlichen Psoralentyp zurückzuführen sein könnte. Hannuksehla-Svahn bestätigten 1999 für eine Kohorte von 944 Patienten aus Schweden und Finnland den Befund, dass bei Psoriasispatienten, die eine Bade-PUVA mit TMP erhalten hatten, keine Risikoerhöhung für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut beobachtet werden konnte [49]. Allerdings ergab sich die gleiche Beobachtung bei einer vergleichsweise kleinen Kohorte von 158 finnischen Patienten mit Bade-PUVA und 8-MOP-Zusatz [50]. Hier wiederum konstatierten die Autoren selbst, dass die Patientenzahl zu klein sei, um definitive Schlussfolgerungen ziehen zu können: Mit hinreichender Sicherheit konnte lediglich eine 24fache Risikoerhöhung ausgeschlossen werden.

Die aus der Publikation von Lindelöf 1992 indirekt abzuleitende deutliche Risikoerhöhung der oralen gegenüber der Bade-PUVA um etwa den Faktor 8 muss vor dem dargestellten Hintergrund der Designschwächen der Studie gesehen und kann somit allenfalls als ein schwacher Hinweis (auf ein höheres Kanzerogenitätsrisiko) interpretiert werden.

Toxizität

Als Nebenwirkungen von 8-MOP werden neben dem Hinweis auf das möglicherweise erhöhte Karzinogenitätsrisiko im Rahmen einer systemischen PUVA-Therapie unter anderem häufig Juckreiz, das Auftreten von Erythemen, Übelkeit und Erbrechen sowie – seltener – Kopfschmerzen und Schwindel beschrieben. Außerdem kann es zu einer (reversiblen) Erhöhung der Transaminasen und zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die in der Leber abgebaut werden, kommen^P.

^P Fachinformation: Meladinine® (Stand: April 2004)

Allein aufgrund einer unterschiedlichen Applikation und damit verbunden von unterschiedlichen Serumkonzentrationen auf eine unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens solcher Nebenwirkungen bei oraler und Bade-PUVA zu schließen, erscheint nicht adäquat, da sie zum einen auch durch andere Faktoren als das Psoralen getriggert werden können und sie zum Zweiten prinzipiell der Erhebung und Bewertung in einer vergleichenden Studie zugänglich sind.

In 3 der 4 in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Vergleichsstudien zwischen oraler und Bade-PUVA wurde über das Auftreten von unerwünschten Ereignissen berichtet. Dabei zeigte sich in 2 Studien konsistent ein Vorteil der Bade- gegenüber der oralen PUVA im Hinblick auf das Auftreten von Übelkeit. In der 3. Studie wurden Übelkeit und Erbrechen zusammengefasst berichtet, und auch hier war ein statistisch signifikanter Vorteil der Bade-PUVA gegeben. Davon ausgehend, dass ein enger Zusammenhang zwischen Übelkeit und Erbrechen besteht, kann angenommen werden, dass sich für die beiden Studien, in denen Erbrechen nicht explizit aufgeführt wurde, der Vorteil auch auf das Auftreten von Erbrechen erstreckt. Zur Nebenwirkung Erythem lagen zwischen den Studien uneinheitliche Ergebnisse vor, zum Juckreiz konsistent nahezu keine Unterschiede. Über andere Nebenwirkungen wurde nichts berichtet.

Somit lässt sich bezüglich Nebenwirkungen lediglich feststellen, dass die Bade-PUVA im Hinblick auf das Auftreten von Übelkeit und – mit Einschränkung – auch von Erbrechen einen Vorteil gegenüber der oralen PUVA bietet.

Behandlungsaufwand

Da die lichtsensibilisierende Wirkung des Psoralens bei oraler Aufnahme wesentlich länger anhält als beim Zusatz in einem Bad im Rahmen der Bade-PUVA [11], sind die Maßnahmen zum Schutz vor natürlicher UV-Exposition bei der oralen PUVA deutlich aufwändiger. Während bei der oralen PUVA den Patienten das Tragen einer Schutzbrille und das komplette Meiden von Sonnenlicht am Tage der Bestrahlung nahegelegt wird, kann auf die Schutzbrille nach der Bade-PUVA verzichtet werden und die Empfehlung zum Meiden von Sonnenexposition ist auf einige Stunden nach der Bestrahlung begrenzt. Dies kann als prozeduraler Vorteil der Bade-PUVA gedeutet werden, der sich der Überprüfungsnotwendigkeit im Rahmen einer klinischen Studie entzieht. Nichtsdestotrotz wäre es wünschenswert, Daten aus vergleichenden Studien darüber zur Verfügung zu haben, inwieweit sich dieser prozedurale Vorteil auch in einer Verbesserung der Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität niederschlägt. Solche Daten liegen jedoch nicht vor.

Zusammenfassende Würdigung

Der Hinweis auf ein möglicherweise niedrigeres Kanzerogenitätsrisiko, der Vorteil im Hinblick auf das Auftreten von Übelkeit (und Erbrechen) sowie der geringere Aufwand der Bade- gegenüber der oralen PUVA müssen vor dem Hintergrund der Wirksamkeit der beiden Behandlungsmethoden gesehen werden. Hierzu lassen sich allerdings keine eindeutigen Aussa-

gen treffen, da zwar in den entsprechenden Studien einerseits keine statistisch signifikanten (Effektivitäts)Unterschiede beobachtet wurden, diese aber andererseits auch nicht darauf angelegt waren, eine gleichwertige Wirksamkeit zu demonstrieren.

Darüber hinaus muss beim Vergleich beider Methoden noch die Indikationsstellung beachtet werden. Dies ist allerdings aus 2 Gründen problematisch:

- Die Indikation für eine Photochemotherapie wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. So wird sie im HTA-Bericht von Griffiths unter den „Second-line“-Therapien geführt, die gewöhnlich unter anderen für Patienten mit einer „schweren, ausgedehnten Erkrankung, die nicht auf eine topische Therapie ansprechen“ reserviert sei. Der HTA-Bericht des DIMDI demgegenüber beschäftigt sich mit der Behandlung einer „mittelschweren und schweren Psoriasis“, beschreibt aber, dass „bei der Behandlung der schweren Psoriasis ... die Phototherapie in Deutschland in den letzten Jahrzehnten einen festen Stellenwert erlangt [hat]“. Die Fachinformation für Meladinine[®], das einzige in Deutschland zugelassene 8-MOP-Präparat, nennt als Anwendungsgebiet „Schwere Formen der Psoriasis vulgaris“. In der Fachinformation für Meladinine[®] Lösungskonzentrat 0,3 %, das für die Anwendung im Rahmen der Bade-PUVA zugelassen ist, findet sich wiederum keine Einschränkung auf einen Schweregrad der Psoriasis^q.
- Die Schweregradeinteilung der Psoriasis selbst ist ebenfalls uneinheitlich [14,51]. Die EMEA (European Medicines Agency), die europäische Zulassungsbehörde, schlägt in einer Guideline aus dem Jahr 2004 die folgende Einteilung in 4 Kategorien vor, die sich am Erfolg von topischen Therapien, am Ausmaß des Hautbefalls bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) sowie am PASI orientiert [51]:
 - mild bis mittelschwer: gute Kontrolle der Läsionen mit topischer Therapie allein; Befall KOF < 10 % oder PASI < 10
 - mittelschwer: Kontrolle der Läsionen mit topischer Therapie noch möglich; Befall KOF > 10 % oder PASI > 10
 - mittelschwer bis schwer: keine Kontrolle der Läsionen mit topischer Therapie; Befall KOF > 10 % (bei sehr dicken Läsionen auch < 10 %) oder PASI 10-20
 - schwer: begründete Notwendigkeit einer systemischen Therapie zur Kontrolle der Läsionen; Befall KOF > 20 % (bei sehr dicken Läsionen auch 10-20 %) oder PASI > 20

Auch wenn die EMEA-Einteilung insbesondere aufgrund der „oder“-Verknüpfungen nicht eindeutig ist, so kann sie dennoch der Orientierung dienen, und es zeigt sich, dass zumindest die beiden randomisierten Vergleichsstudien zwischen oraler und Bade-PUVA, die in die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurden, die Kriterien für eine schwere Psoriasis gemäß der letzten Kategorie eher nicht erfüllen. Bei Collins 1992 wurden Patienten mit einer befallenen KOF > 10 % eingeschlossen, der mittlere PASI betrug bei Aufnahme 14. Bei Cooper

^q Aus den Fachinformationen: Meladinine[®] (Stand: April 2004) und Meladinine[®] Lösungskonzentrat 0,3% (Stand Dezember 2004)

2000 werden zwar keine Ein- und Ausschlusskriterien genannt, allerdings betrug der PASI im Median bei Aufnahme 13.

Da eine Unterlegenheit der Bade-PUVA bezüglich der Wirksamkeit anhand der vorliegenden Studien nicht ausgeschlossen und zumindest für einen Teil der in diesen Studien betrachteten Patienten keine schwere Psoriasis angenommen werden kann, relativieren sich die möglichen beziehungsweise definitiven Vorteile der Bade-PUVA auf der Schadensseite, so dass eine letztendliche Nutzen-Schaden-Abwägung nicht erfolgen kann.

Bedeutung des UVB-Spektrums

Bezüglich der UVB-Therapie für Patienten mit Psoriasis gibt es Hinweise, dass die Schmalband-UVB der Breitband-UVB überlegen [4,13] und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist [4,14]. Im englischen HTA-Bericht aus dem Jahr 2000 („Undoubtedly, NBUVB^f phototherapy is a more effective monotherapy for psoriasis than is BBUVB.“) werden explizit Vergleichsstudien zwischen PUVA und Schmalband-UVB gefordert.

Diese Hinweise wurden im Vorbericht zur vorliegenden Nutzenbewertung zum Anlass genommen, die Vermischung der UVB-Spektren bei der BP-BVDD-Studie, die die Ergebnisse zum Nutzen der asynchronen Balneophototherapie dominiert, beziehungsweise das Fehlen entsprechender Subgruppenanalysen zu kritisieren. Die Autoren der Studie legten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine erweiterte Auswertung vor. Diese war allerdings nur bedingt geeignet, die Frage zu beantworten, ob die beobachteten Effekte der Bade-PUVA und der Photosoletherapie gegenüber einer „trockenen“ (UVB-)Lichttherapie oder einer Lichttherapie nach einem Bad in Leitungswasser je nach verwendetem UVB-Spektrum (in den Kontrollgruppen!) unterschiedlich ausfallen. Für die Photosolebehandlung kann diese Frage eher verneint werden, für die Bade-PUVA muss sie letztlich als weiterhin offen angesehen werden, da diese nicht in die erweiterte Auswertung der BP-BVDD-Studie aufgenommen wurde (s. Abschnitt 5.2.4.1). Erschwerend kommt hinzu, dass 2 kleinere randomisierte Studien (davon 1 mit groben biometrischen Mängeln) aus den Jahren 2003 beziehungsweise 2004 statistisch signifikante Nachteile der Bade-PUVA gegenüber einer Schmalband-UVB zeigten [36,37]. Eine entsprechende Subgruppenauswertung der BP-BVDD-Studie könnte die im englischen HTA-Bericht formulierte Forschungslücke voraussichtlich schließen und die verbleibende Unsicherheit in der Bewertung des Zusatznutzens der Bade-PUVA gegenüber der Schmalband-UVB ausräumen. Bei einer solchen Subgruppenauswertung geht es nicht um die Frage der (statistischen) Signifikanz der (Therapie)Effektschätzer innerhalb der Subgruppen als vielmehr um die Konsistenz der Schätzer zwischen den Subgruppen (Interaktion).

Lebensqualität

Die in die vorliegende Bewertung eingegangenen Studien lieferten hinsichtlich der Beeinflussung der Lebensqualität nur begrenzte Evidenz. Neben den 3 großen randomisierten Studien

^f NBUVB: Narrow Band UVB, BBUVB: Broad Band UVB

[29-31] berichtete dazu noch eine weitere Studie [34] Ergebnisse. Dabei ergaben sich für die asynchrone Balneophototherapie (sowohl Bade-PUVA als auch Photosoletherapie) keine Vorteile gegenüber den Kontrollinterventionen. Hierbei ist jedoch einzuschränken, dass in der BP-BVDD-Studie mit dem FEH lediglich ein Instrument zur Erfassung des Stigmatisierungsgefühls eingesetzt wurde, das – wenn überhaupt [6] – nur einen Teil des Lebensqualitätskonstruktes abbildet. Das ändert jedoch nichts an der Aussage, dass keine Daten vorliegen, anhand derer eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität durch die asynchrone Balneophototherapie belegt werden kann. Der Analogieschluss, dass durch die Verbesserung des Hautbeschwerdebildes allein auch die Lebensqualität verbessert werde, reicht dafür nicht aus. Beispielsweise wurde im Rahmen einer systematischen Übersicht kürzlich beschrieben, dass der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Befalls durch psoriatische Herde und der krankheitsspezifischen beziehungsweise gesundheitsbezogenen Lebensqualität als gering beziehungsweise sehr gering einzustufen sei, zwischen dem PASI und der krankheitsspezifischen Lebensqualität als allenfalls moderat und zwischen dem PASI und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht ausreichend untersucht [53].

TOMESA-Studien

Im Vorbericht zu der vorliegenden Nutzenbewertung führten insbesondere die folgenden Aspekte zu einer Einstufung der biometrischen Qualität der TOMESA-Studien als mit „groben Mängeln“ behaftet:

1. der Verzicht auf eine Kontrollgruppe mit Leitungswasserbad,
2. die fehlende Verblindung der Endpunktbeurteiler sowie
3. der hohe Anteil von Patienten mit als „schwer“ (major) bezeichneten Protokollverletzungen.

In der Stellungnahme der Initiatoren der TOMESA-Studien zum Vorbericht wurde bezüglich Punkt 1 darauf hingewiesen, dass die Durchführung einer synchronen Balneophototherapie mit Leitungswasser aufgrund der konstanten Temperatur ein Umwälzverfahren benötige, das aus hygienischen Gründen hohe Anteile an Desinfektionsmitteln erfordere. Dies berge insbesondere für Patienten mit chronischen Hauterkrankungen ein unvertretbares Risikopotenzial. Diese Argumentation wird in der Stellungnahme nicht durch wissenschaftliche Referenzen gestützt. Darüber hinaus findet sie sich auch nicht in den Abschlussberichten der Studien, in denen ansonsten eine intensive Auseinandersetzung mit der Möglichkeit eines Süßwasserbades als „Placebo“ geführt wird. Hier steht vielmehr im Vordergrund, dass ein Süßwasserbad durch eine starke Hydratation der Epidermis Schäden verursache könne. Auch diese Annahme wird dort nicht mit wissenschaftlichen Zitaten belegt.

Die fehlende Verblindung wurde in der Stellungnahme mit dem zu großen Aufwand begründet, den eine verblindete Endpunkterhebung bedeutet hätte.

Zu Punkt 3 wurde in der Stellungnahme angeführt, dass eine ITT-Auswertung durchgeführt worden sei. Außerdem wurde die eigene Einschätzung der als „schwer“ bezeichneten Protokollverletzungen zurückgezogen.

Zusammenfassend sei – laut Stellungnahme – festzustellen, dass der primäre Mangel der Studie in der fehlenden Verblindung liege. Die fehlende Verblindung habe aber bei der BP-BVDD-Studie lediglich zu einer Bewertung der biometrischen Qualität mit „leichte Mängel“ geführt. Zudem sei für die synchrone Balneophototherapie nicht nachvollziehbar, warum einerseits bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Nutzen, andererseits bei der Indikation atopische Dermatitis lediglich der Hinweis auf einen Nutzen beschrieben worden sei, wo die konfirmatorischen Tests doch für beide Indikationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapieverfahren im Hauptzielkriterium nachweisen konnten.

Die oben genannten 3 zentralen Kritikpunkte an den TOMESA-Studien im Vorbericht werden durch die Stellungnahme entweder nicht wissenschaftlich untermauert widerlegt (Kontrollgruppe), nicht bestätigt (Verblindung), oder es erfolgt in Kenntnis der Daten eine Neuinterpretation von Studiendefinitionen (Einschätzung von Protokollverletzungen). Entsprechend wurde keine Notwendigkeit gesehen, die Einstufung der biometrischen Qualität der TOMESA-Studien zu modifizieren. Der (scheinbare) Widerspruch in der Nutzenbewertung der synchronen Balneophototherapie zwischen den beiden Indikationen lässt sich dadurch auflösen, dass zum einen für die Psoriasis vulgaris deutlich stärkere Effektschätzer in Bezug auf das Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ beziehungsweise „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ beobachtet wurden und es hier zum Zweiten im Gegensatz zur atopischen Dermatitis Hinweise auf eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität gab.

Medizinische Notwendigkeit

Der vorliegende Bericht sollte gemäß Auftragskonkretisierung neben der Bewertung des Nutzens auch eine Bewertung der medizinischen Notwendigkeit enthalten. Aus philosophischer Sicht (z. B. nach Immanuel Kant) ist die Notwendigkeit eine Kategorie der Modalität (neben Möglichkeit und Dasein). Ontologisch wird ein Sachverhalt demnach notwendig genannt, wenn er so sein muss, wie er ist [53]. Diese Definition kann auf die medizinische Notwendigkeit so nicht zutreffen. Allerdings ist die medizinische Notwendigkeit ein wissenschaftlich bislang nicht eindeutig definierter Begriff. Im §27 Abs. 1 SGB V wird die Anwendung der medizinischen Notwendigkeit im Kontext der Erstattungsfähigkeit medizinischer Leistungen beschrieben, der Begriff jedoch ebenfalls nicht definiert: „*Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern.*“ Wesentlich in diesem Zusammenhang scheint, dass bestimmte Aspekte des Nutzens, nämlich der patientenseitige Aufwand sowie die Patientenzufriedenheit, hier nicht aufgezählt werden.

Offenbar geht der Begriff der medizinischen Notwendigkeit über den Begriff des Nutzens hinaus. Für den Nachweis der medizinischen Notwendigkeit ist der Nachweis des Nutzens eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung. Die Notwendigkeit einer bestimmten

medizinischen Maßnahme berücksichtigt über den Nutzen dieser Maßnahme hinaus unter anderem Werte, Ressourcen, Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität und Bewertungen aller möglichen Alternativen einschließlich der Folgen des Verzichts auf die zu beurteilende Maßnahme.

Daher umfasst die medizinische Notwendigkeit Komponenten, die sich einer wissenschaftlichen Bewertung zumindest teilweise entziehen können, wie beispielsweise die ggf. subjektiv unterschiedliche Einschätzung der Relevanz der zugrunde liegenden medizinischen Problematik einschließlich der Einschätzung der unterschiedlichen Schwere der Krankheitsbilder. Weiterhin muss die zu bewertende medizinische Intervention im Kontext verfügbarer Therapiealternativen und der Versorgungsrealität gesehen werden. Hierfür sind in erster Linie direkte Vergleichsstudien und andere Ergebnisse der Versorgungsforschung im Kontext des betreffenden Einsatzgebietes der zu beurteilenden Maßnahme erforderlich.

Liegen keine direkten Vergleichsstudien vor, könnten alternativ ggf. indirekte Vergleiche herangezogen werden. Diese sind jedoch methodisch problematisch [54] und erfordern eine systematische Nutzenbewertung aller dieser Therapiealternativen anhand der gleichen Kriterien wie derjenigen zur Bewertung der in Frage stehenden medizinischen (Prüf)Intervention. Eine solche systematische Nutzenbewertung der Therapiealternativen bei der Psoriasis vulgaris und der atopischen Dermatitis wäre allerdings im Rahmen eines solchen Berichts nicht mehr leistbar und war folgerichtig auch nicht vorgesehen.

Sowohl bei der Psoriasis vulgaris als auch der atopischen Dermatitis handelt es sich um Erkrankungen, die mit einer erheblichen Krankheitslast einhergehen können und die mit einer vergleichsweise hohen Prävalenz auftreten (siehe Abschnitte 1.3 und 1.4), so dass es sich bei beiden zweifellos um eine relevante medizinische Problematik handelt.

Für beide Erkrankungen liegt eine Reihe von Therapiealternativen vor [4,10,14].

Zur atopischen Dermatitis wurde lediglich eine direkte Vergleichsstudie mit der trockenen SB-UVB-Therapie identifiziert, aus der sich Hinweise für einen Zusatznutzen der synchronen Balneophototherapie ableiten lassen. Für andere Therapiealternativen gibt es keine solchen direkten Vergleichsstudien. Insofern kann gemäß der oben skizzierten Methodik keine abschließende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgen.

Zur Psoriasis vulgaris wurden Vergleichsstudien mit der trockenen UVB-Therapie (mit unterschiedlichen Spektren), einer UVB-Therapie mit vorherigem Leitungswasserbad und einer oralen PUVA identifiziert. Als Balneophototherapie kamen jeweils unterschiedliche Varianten zur Anwendung (Bade-PUVA sowie synchrone und asynchrone Photosoletherapie), wobei nicht jede Variante der Balneophototherapie mit jeder der oben genannten Vergleichsinterventionen verglichen wurde. Für die Mehrzahl der Therapievergleiche ergab sich ein Zusatznutzen der Balneophototherapie-Verfahren. Für andere in Deutschland verfügbare (systemische) Therapiealternativen wurden keine solchen direkten Vergleichsstudien gefunden. Inso-

fern kann hier ebenfalls keine abschließende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgen.

7 FAZIT

In dem vorliegenden Bericht wurden 3 Formen der Balneophototherapie bewertet: die Bade-PUVA-Therapie, die asynchrone Photoletherapie und die synchrone Balneophototherapie. Als Indikationen wurde die **Psoriasis vulgaris** für alle 3 genannten Verfahren, nur für die synchrone Balneophototherapie zusätzlich auch die **atopische Dermatitis** untersucht.

- Die **asynchrone Bade-PUVA** hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise LW+UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen.
- Die **asynchrone Photoletherapie** (Sole+UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch LW+UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.
- Für die **Bade-PUVA** gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der **asynchronen Photoletherapie** (Sole+UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention.
- Für die **Bade-PUVA** besteht gegenüber der **oralen PUVA** ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.
- Zum Therapieziel Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität liegen für **alle Formen der asynchronen Balneophototherapie** keine Belege für einen Zusatznutzen oder Schaden vor.
- Für die **synchrone Balneophototherapie** (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der *Indikation Psoriasis vulgaris* ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität. Bei Patienten mit *atopischer Dermatitis* gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

8.1 Asynchrone Balneophototherapie

8.1.1 Bade-PUVA

Randomisierte Studien (Ib*)

BP-BVDD-Studie [29]

- „Abschlussbericht – Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis“. Version 2 vom 15.12.2004
- „Statistischer Analyseplan – Endauswertung“. Version 3 vom 15.07.2004
- Case Report Form (**CRF**) (gemäß Schreiben vom 08.09.2005 der CRO ans IQWiG)
- Antwort der CRO (Herr Dr. Brockow) vom 08.09.2005 auf ein Schreiben des IQWiG vom 17.08.2005: Dieses Antwortschreiben enthält Antworten auf Fragen des IQWiG zum Abschlussbericht; außerdem enthält es **Zusatzauswertungen** (Anhänge 1 bis 5 des Schreibens vom 08.09.2005), die im Abschlussbericht nicht enthalten sind.

Collins (1992) [26]

Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 1992; 127: 392-395.

Cooper (2000) [27]

Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JAA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8 methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 111-114.

Dawe (2003) [36]

Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. Br J Dermatol 2003; 148: 1194-1204.

Snellman (2004) [37]

Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. Acta Derm Venereol 2004; 84: 132- 137.

Sridhar (1992) [38]

Sridhar K, Srinivas CR, Shenoi SD. PUVA Therapy for psoriasis. Comparison of oral and bath water delivery of 8-MOP. Ind J Dermatol Venereol Leprol 1992; 58: 252-254.

* Evidenzstufeneinteilung gemäß Verfahrensordnung des G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (2005); gelesen unter <http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs2/beschluesse/2005-09-20-VO-BANZ.pdf> [letzter Zugriff am 02.11.2006]

Nichtrandomisierte Studien (IIb)

Calzavara-Pinton (1994) [25,33]

- Calzavara-Pinton PG, Rastelli M, Zane C, Boccaletti V, De PG. 'Bath-PUVA': un reale progresso nella fotochemioterapia della psoriasi cronica a placche. G Ital Dermatol Venereol 1994; 129(5): 227-232. (Italienisch)
- Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De PG. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. Dermatology 1994; 189(3): 256-259. (Englisch)

Lowe (1986) [39]

Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, Moy LS. PUVA therapy for psoriasis: Comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 754-760.

Rosón (2005) [35]

Rosón E, Doval I, Florez A, Cruces M. Comparative study of the treatment of psoriasis plaques with PUVA baths and narrow-band UVA (311 NM). Actas Dermosifiliogr 2005; 96(6): 371-375.

Rowe (1985) [32]

Rowe E, Meffert H, Mieke M, Sönnichsen N. Die antipsoriatische Wirksamkeit von 8-Methoxypsoralen und Teerbädern. Dermatologisches Monatsschreiben 1985; 171: 180-184.

Turjanmaa (1985) [40]

Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. Acta Derm Venereol 1985; 65(1): 86-88.

8.1.2 Asynchrone Photosoletherapie

Randomisierte Studien (Ib)

BP-BVDD-Studie [29]

- „Abschlussbericht – Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis“. Version 2 vom 15.12.2004
- „Statistischer Analyseplan – Endauswertung“. Version 3 vom 15.07.2004
- Case Report Form (**CRF**) (gemäß Schreiben vom 08.09.2005 der CRO ans IQWiG)
- Antwort der CRO (Herr Dr. Brockow) vom 08.09.2005 auf ein Schreiben des IQWiG vom 17.08.2005: Dieses Antwortschreiben enthält Antworten auf Fragen des IQWiG zum Abschlussbericht; außerdem enthält es **Zusatzauswertungen** (Anhänge 1 bis 5 des Schreibens vom 08.09.2005), die im Abschlussbericht nicht enthalten sind.

Dawe (2005) [41]

Dawe RS, Yule S, Cameron H, Moseley H, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 613-619.

Léauté-Labrèze (2001) [34]

Léauté-Labrèze C, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq ML, Sanciaume C et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: lessons from the Salies de Bearn randomized study. *Arch Dermatol* 2001; 137(8): 1035-1039.

Nichtrandomisierte Studien (IIb)

Boer (1982) [42]

Boer J, Schothorst AA, Boom B, Hermans J, Suurmond D. Influence of Water and Salt Solutions on UVB Irradiation of Normal Skin and Psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1982; 273: 247-259.

8.2 Synchrone Balneophototherapie

Randomisierte Studien (Ib)

TOMESA_PV-Studie (2005) [30]

- „Abschlussbericht Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneophototherapie (sBPT) bei der Behandlung von Psoriasis vulgaris.“ Final Version 01 vom 20.02.2006
- „Statistischer Analyseplan “– Version FINAL01 vom November 2005 (gemeinschaftliches Dokument für die Indikationen Psoriasis und atopische Dermatitis)
- Case Report Form (**CRF**)
- TOMESA Phase III Blinded Review Meeting (14.04.2005)
- Patienteninformation zur Vergleichsstudie

TOMESA_AE-Studie (2005) [31]

- „Abschlussbericht: „Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneophototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem.“ Final Version 01 vom 20.02.2006
- „Statistischer Analyseplan “– Version FINAL01 vom November 2005 (gemeinschaftliches Dokument für die Indikationen Psoriasis und atopische Dermatitis)
- Case Report Form (**CRF**)
- TOMESA Phase III Blinded Review Meeting (14.04.2005)
- Patienteninformation zur Vergleichsstudie

9 LITERATUR

1. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(4): 314-320.
2. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3): 280-284.
3. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Enerback C, Enlund F, Samuelsson L et al. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 1997; 137(6): 939-942.
4. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan PA, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000; 4(40): 1-125.
5. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137(6): 943-949.
6. Schmid-Ott G, Kuensebeck HW, Jaeger B, Werfel T, Frahm K, Ruitman J et al. Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1999; 79(6): 443-447.
7. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 860-876.
8. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55(3): 205-213.
9. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Atopische Dermatitis [online]. Letztes Update 2002 [Zugriff am: 19 July 2005];
gelesen unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-027.htm>.
10. Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4(37): 1-191.
11. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie [online]. Letztes Update 2002 [Zugriff am: 19 July 2005];
gelesen unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-029.htm>.
12. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke W-H, Follmann M et al. Therapie der Psoriasis vulgaris [online]. Letztes Update July 2006 [Zugriff am: 29 Sept. 2006];
gelesen unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-001.htm>.
13. Bandow GD, Koo JYM. Narrow-band ultraviolet B radiation: A review of the current literature. *Int J Dermatol* 2004; 43(8): 555-561.
14. Deutsche Agentur für HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis. Köln: DAHTA; 2006. (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; Vol 34).

15. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV). Richtlijn: Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis 2003.
16. Faguer K, Roelandts R, Domp Martin A, Van D, V, Coster J, Stoof T et al. Photo(chemo)therapy in private practice in Belgium, France and The Netherlands. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15(2): 59-63.
17. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134(12): 1582-1585.
18. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(17): 1278-1284.
19. Stern RS, Bagheri S, Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 33-39.
20. Stern RS, Bauer E, Epstein JH, Wolf J, Nigra TP, Anderson TF et al. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(5): 755-761.
21. Gruss C, Behrens S, Von KG, Reuther T, Husebo L, Altmeyer P et al. Effects of water temperature on photosensitization in bath-PUVA therapy with 8-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998; 14(5-6): 145-147.
22. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Fercuson J et al. Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2000; 142(1): 22-31.
23. American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(4): 643-648.
24. Snellman E. Psoriasis. EBM Guidelines [online]. Letztes Update 2004 [Zugriff am: 19 July 2005];
gelesen unter: http://www.terveysportti.fi/ebmg/ltk.avaa?p_artikkeli=ebm00288.
25. Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De PG. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189(3): 256-259.
26. Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127(4): 392-395.
27. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JAA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(2): 111-114.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Berichtsplan zum Bericht "Balneophototherapie" [online]. Letztes Update 05 Aug. 2005 [Zugriff am: 29 May 2006];
gelesen unter:
<http://www.iqwig.de/index.media.2cf1b4fd51262b0312317d230201ba35.pdf>.

29. Forschungsinstitut für Balneologie und Kurortwissenschaft Bad Elster. Abschlussbericht zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis. Eine multizentrische, offene, randomisiert-kontrollierte Vergleichsstudie. Studienkurztitel: BP-BVDD. Bad Elster: FBK; 2004.
30. ARGE der KKV Bayern. Abschlussbericht: Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneophototherapie (sBPT) bei der Behandlung von Psoriasis vulgaris. 2006.
31. ARGE der KKV Bayern. Abschlussbericht: Aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der synchronen Balneophototherapie (TOMESA) bei Patienten mit atopischem Ekzem. 2006.
32. Rowe E, Meffert H, Mieke M, Sonnichsen N. Phototherapie der Psoriasis. Die antipsoriatische Wirkung von 8-Methoxypsoralen und Teerbädern. *Dermatol Monatsschr* 1985; 171(3): 180-184.
33. Calzavara-Pinton PG, Rastelli M, Zane C, Boccaletti V, De PG. 'Bath-PUVA': un reale progresso nella fotochemioterapia della psoriasi cronica a placche. 'Bath-PUVA': A real advance in the photochemotherapy of chronic plaque-type psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 1994; 129(5): 227-232.
34. Léauté-Labrèze C, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq M-L, Sanciaume C et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: Lessons from the Salies de Bearn randomized study. *Arch Dermatol* 2001; 137(8): 1035-1039.
35. Rosón E, Doval I, Florez A, Cruces M. Comparative study of the treatment of psoriasis plaques with PUVA baths and narrow-band UVA (311 NM). *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(6): 371-375.
36. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148(6): 1194-1204.
37. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrow-band UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84(2): 132-137.
38. Sridhar K, Srinivas CR, Shenoi SD. PUVA therapy for psoriasis. Comparison of oral and bath water delivery of 8-MOP. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1992; 58(4): 252-254.
39. Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, Moy LS. PUVA therapy for psoriasis: Comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14(5 Pt 1): 754-760.
40. Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(1): 86-88.
41. Dawe RS, Yule S, Cameron H, Moseley H, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153(3): 613-619.

42. Boer J, Schothorst AA, Boom B, Hermans J, Suurmond D. Influence of water and salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1982; 273(3-4): 247-259.
43. Gibbs NK. Narrowband UV-B phototherapy clears psoriasis through a combination of local and systemic effects. *Arch Dermatol* 2003; 139(5): 665-666.
44. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Berne B. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1992; 128(10): 1341-1344.
45. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991; 338(8759): 91-93.
46. British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 146-255.
47. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Ambulante Balneophototherapie. Köln: BÄK; 2000.
48. Shephard SE, Panizzon RG. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999; 199(2): 106-112.
49. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141(3): 497-501.
50. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5 Pt 1): 694-696.
51. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of Psoriasis. London: EMEA; 2004.
52. De Korte J., Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(2): 140-147.
53. Kant I. Kritik der reinen Vernunft. Auflage 5, Verlag Georg Reimer, Berlin, 1900.
54. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2000; 9(26): 1-147.

Anhang A: Suchstrategien

A.1: Suchstrategien zur asynchronen Balneophototherapie

Datum der Recherche: 17.10.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbank(en): Ovid MEDLINE® In-Process, Other Non-Indexed Citations,
Ovid MEDLINE®

Anzahl Treffer: 818

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	exp Psoriasis/	18415
2	Psoria\$.ab,ti.	18139
3	1 or 2	22071
4	exp PUVA Therapy/	3003
5	PUVA therap\$.ab,ti.	811
6	PUVA?therap\$.ab,ti.	19
7	((foil or bath or topical) and PUVA\$).ab,ti.	487
8	exp Photochemotherapy/	9279
9	Photochemotherap\$.ab,ti.	1488
10	photosensitizing agents/ or exp psoralens/ or exp trioxsalen/	7604
11	(8-MOP or 8 MOP or 5-MOP or 5 MOP).ab,ti.	861
12	(8-methoxypsoral\$ or 8 methoxypsoral\$ or 5-methoxypsoral\$ or 5 methoxypsoral\$).ab,ti.	1640
13	methoxypsoralen\$.ab,ti.	1658
14	psoralen\$.ab,ti.	2493
15	Meladinin\$.ab,ti.	20
16	Oxsoralen.ab,ti.	13
17	Puvalen.ab,ti.	3
18	Trimethylpsoralen.ab,ti.	365
19	trioxy\$.ab,ti.	54
20	trisoralen.ab,ti.	14
21	exp Ultraviolet Therapy/	5182
22	(ultraviolet\$ or UV\$).ab,ti.	89515
23	or/4-22	101269
24	exp Balneology/	7285
25	Balneo\$.ab,ti.	1093
26	(sole\$ or salt water\$ or dead sea).ab,ti.	59991
27	(or/24-26) and (or/21-22)	711
28	23 or 27	101269
29	(clin\$ trial\$ or clin\$ stud\$).ti,ab.	149046

30	clinical trial.pt.	416571
31	exp CLINICAL TRIALS/	170237
32	(control\$ group\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	428477
33	controlled clinical trial.pt.	69491
34	COMPARATIVE STUDY.sh.	1223482
35	DOUBLE BLIND METHOD.sh.	83403
36	placebo\$.ti,ab.	93122
37	PLACEBOS.sh.	24069
38	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	192988
39	random\$.ti.	48106
40	randomized controlled trial.pt.	206927
41	RANDOM ALLOCATION.sh.	53886
42	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	39317
43	RESEARCH DESIGN.sh.	41793
44	SINGLE BLIND METHOD.sh.	9322
45	(singl\$ blind\$ or doubl\$ blind\$ or singl\$ mask\$ or doubl\$ mask\$).ti,ab.	79715
46	or/29-45	2048427
47	3 and 28 and 46 Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 14, 2005> (5) Ovid MEDLINE® <1966 to October Week 1 2005> (813)	818

Die Nachrecherche am 16.03.2006 erbrachte 18 Treffer. Alle Treffer wurden im Rahmen des 1. Screenings ausgeschlossen.

Datum der Recherche: 18.10.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbank(en): EMBASE

Anzahl Treffer: 1043

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	exp Psoriasis/	16887
2	Psoria\$.ab,ti.	15609
3	1 or 2	20314
4	exp PUVA Therapy/	4638
5	PUVA therap\$.ab,ti.	904
6	PUVA?therap\$.ab,ti.	51
7	((foil or bath or topical) and PUVA\$).ab,ti.	628
8	exp Photochemotherapy/	1427
9	Photochemotherap\$.ab,ti.	1464
10	photosensitizing agents/ or exp psoralens/ or exp trioxsalen/	3580
11	(8-MOP or 8 MOP or 5-MOP or 5 MOP).ab,ti.	771
12	(8-methoxypsoral\$ or 8 methoxypsoral\$ or 5-methoxypsoral\$ or 5 methoxypsoral\$).ab,ti.	1360
13	methoxypsoralen\$.ab,ti.	1380
14	psoralen\$.ab,ti.	2174
15	Meladinin\$.ab,ti.	16
16	Oxsoralen.ab,ti.	13
17	Puvalen.ab,ti.	0
18	Trimethylpsoralen.ab,ti.	244
19	trioxy\$.ab,ti.	54
20	trisoralen.ab,ti.	3
21	exp Ultraviolet Therapy/	16428
22	(ultraviolet\$ or UV\$).ab,ti.	73957
23	or/4-22	90181
24	exp Balneology/	2696
25	Balneo\$.ab,ti.	522
26	(sole\$ or salt water\$ or dead sea).ab,ti.	51561
27	(or/24-26) and (or/21-22)	752
28	23 or 27	90181
29	(clin\$ trial\$ or clin\$ stud\$).ti,ab.	130777
30	exp CLINICAL TRIALS/	361471
31	COMPARATIVE STUDY.sh.	67458
32	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1357037
33	DOUBLE BLIND PROCEDURE.sh.	57266
34	placebo\$.ti,ab.	87778

35	PLACEBO.sh.	80780
36	PROSPECTIVE STUDY.sh.	50113
37	random\$.ti.	43305
38	RANDOMIZATION.sh.	16301
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.sh.	99183
40	(singl\$ blind\$ or doubl\$ blind\$ or singl\$ mask\$ or doubl\$ mask\$).ti,ab.	76622
41	SINGLE BLIND PROCEDURE.sh.	5529
42	or/29-41	1760317
43	3 and 28 and 42	1043

Die Nachrecherche am 16.03.2006 erbrachte 45 Treffer. Alle Treffer wurden im Rahmen des 1. Screenings ausgeschlossen.

Datum der Recherche: 20.10.2005

Suchmaske: Wiley Interscience: Cochrane Library

Datenbank(en): Cochrane Central

Anzahl Treffer: 269

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees in MeSH products	1112
2	psoria* in Abstract in all products	1218
3	psoria* in Record Title in all products	1741
4	(#1 OR #2 OR #3)	2073
5	MeSH descriptor PUVA Therapy explode all trees in MeSH products	157
6	puva therap* in Abstract in all products	101
7	puva therap* in Record Title in all products	42
8	((foil OR bath OR topical) AND puva*) in Abstract in all products	61
9	((foil OR bath OR topical) AND puva*) in Record Title in all products	40
10	MeSH descriptor Photochemotherapy explode all trees in MeSH products	331
11	photochemotherap* in Abstract in all products	71
12	photochemotherap* in Record Title in all products	81
13	MeSH descriptor Photosensitizing Agents, this term only in MeSH products	102
14	MeSH descriptor Psoralens explode all trees in MeSH products	105
15	MeSH descriptor Trioxsalen explode all trees in MeSH products	11
16	8-mop OR 8 mop OR 5-mop OR 5 mop in Abstract in all products	71
17	8-mop OR 8 mop OR 5-mop OR 5 mop in Record Title in all products	18
18	8-methoxypsoral* OR 8 methoxypsoral* OR 5-methoxypsoral* OR 5 methoxypsoral* in Abstract in all products	82
19	8-methoxypsoral* OR 8 methoxypsoral* OR 5-methoxypsoral* OR 5 methoxypsoral* in Record Title in all products	64
20	methoxypsoralen* in Abstract in all products	2
21	methoxypsoralen* in Record Title in all products	5
22	psoralen* in Abstract in all products	98
23	psoralen* in Record Title in all products	53
24	meladinin* in Abstract in all products	3
25	meladinin* in Record Title in all products	1
26	oxsoralen* in Abstract in all products	4
27	oxsoralen* in Record Title in all products	0
28	puvalen* in Abstract in all products	0
29	puvalen* in Record Title in all products	0
30	trimethylpsoralen* in Abstract in all products	9
31	trimethylpsoralen* in Record Title in all products	11

32	trioxy* in Abstract in all products	0
33	trioxy* in Record Title in all products	0
34	trisoralen in Abstract in all products	0
35	trisoralen in Record Title in all products	0
36	MeSH descriptor Ultraviolet Therapy explode all trees in MeSH products	329
37	ultraviolet* OR uv* in Abstract in all products	1340
38	ultraviolet* OR uv* in Record Title in all products	890
39	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38)	2046
40	MeSH descriptor Balneology explode all trees in MeSH products	229
41	balneo* in Abstract in all products	45
42	balneo* in Record Title in all products	51
43	sole* OR salt water* OR dead sea in Abstract in all products	1650
44	sole* OR salt water* OR dead sea in Record Title in all products	197
45	((#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44) AND (#36 OR #37 OR #38))	40
46	(#39 OR #45)	2046
47	clin* trial* OR clin* stud* in Abstract in all products	80220
48	clin* trial* OR clin* stud* in Record Title in all products	21387
49	clinical trial in Publication Type in all products	265339
50	MeSH descriptor Clinical Trials explode all trees in MeSH products	42685
51	control* OR prospectiv* OR volunteer* in Abstract in all products	148159
52	control* OR prospectiv* OR volunteer* in Record Title in all products	54177
53	controlled clinical trial in Publication Type in all products	264001
54	MeSH descriptor Double-Blind Method, this term only in MeSH products	69276
55	placebo* in Abstract in all products	82071
56	placebo* in Record Title in all products	19064
57	MeSH descriptor Placebos, this term only in MeSH products	16765
58	MeSH descriptor Prospective Studies, this term only in MeSH products	40057
59	random* in Record Title in all products	57150
60	MeSH descriptor Randomized Controlled Trials, this term only in MeSH products	8416
61	randomized controlled trial in Publication Type in all products	200601
62	MeSH descriptor Random Allocation, this term only in MeSH products	20141
63	MeSH descriptor Research Design, this term only in MeSH products	2212
64	MeSH descriptor Single-Blind Method, this term only in MeSH products	5837
65	singl* blind* OR doubl* blind* OR singl* mask* OR doubl* mask* in Abstract in all products	14136
66	singl* blind* OR doubl* blind* OR singl* mask* OR doubl* mask* in Record Title in all products	5854
67	(#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65)	364372

	OR #66)	
68	(#4 AND #46 AND #67)	270
69	(#68)	269

Die Nachrecherche am 22.03.2006 erbrachte 6 Treffer. Alle Treffer wurden im Rahmen des 1. Screenings ausgeschlossen.

A.2: Suchstrategien zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA)

Datum der Recherche: 17.10.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbank(en): Ovid MEDLINE® In-Process, Other Non-Indexed Citations,
Ovid MEDLINE®

Anzahl Treffer: 70

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	exp Psoriasis/	18415
2	Psoria\$.ab,ti.	18141
3	dermatitis\$.ab,ti.	23392
4	exp dermatitis/ or dermatitis, atopic/ or eczema/ or neurodermatitis/	54689
5	(eczema and atopic).ab,ti.	2182
6	neuroderm\$.ab,ti.	605
7	exp Prurigo/	649
8	Prurigo.ab,ti.	591
9	prurigo nodularis.ab,ti.	160
10	exp Parapsoriasis/	609
11	Parapsoria\$.ab,ti.	281
12	exp Ichthyosis Vulgaris/	65
13	Ichthyosis Vulgaris.ab,ti.	244
14	exp Vitiligo/	2175
15	Vitiligo.ab,ti.	2279
16	or/1-15	83083
17	tomesa.ab,ti.	2
18	exp Phototherapy/	15132
19	exp Ultraviolet Therapy/	5182
20	(ultraviolet\$ or UV\$).ab,ti.	89535
21	exp Balneology/	7285
22	Balneo.ab,ti.	71
23	(salt water\$ or dead sea or sole\$).ab,ti.	59999
24	(17 or (or/21-23)) and (or/18-20)	795
25	(clin\$ trial\$ or clin\$ stud\$).ti,ab.	149103
26	clinical trial.pt.	416571
27	exp CLINICAL TRIALS/	170237
28	(control\$ group\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	428582
29	controlled clinical trial.pt.	69491
30	Comparative Study/	1223482
31	DOUBLE BLIND METHOD.sh.	83403

32	placebo\$.ti,ab.	93142
33	PLACEBOS.sh.	24069
34	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	192988
35	random\$.ti.	48115
36	randomized controlled trial.pt.	206927
37	RANDOM ALLOCATION.sh.	53886
38	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	39317
39	RESEARCH DESIGN.sh.	41793
40	SINGLE BLIND METHOD.sh.	9322
41	(singl\$ blind\$ or doubl\$ blind\$ or singl\$ mask\$ or doubl\$ mask\$).ti,ab.	79731
42	or/25-41	2048594
43	16 and 24 and 42	70

Die Nachrecherche am 16.03.2006 erbrachte 0 Treffer.

Datum der Recherche: 18.10.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbank(en): EMBASE

Anzahl Treffer: 70

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	exp Psoriasis/	16887
2	Psoria\$.ab,ti.	15609
3	dermatitis\$.ab,ti.	21476
4	exp dermatitis/ or dermatitis, atopic/ or eczema/ or neurodermatitis/	42298
5	(eczema and atopic).ab,ti.	2331
6	neuroderm\$.ab,ti.	318
7	exp Prurigo/	646
8	Prurigo.ab,ti.	577
9	prurigo nodularis.ab,ti.	164
10	exp Parapsoriasis/	188
11	Parapsoria\$.ab,ti.	198
12	exp Ichthyosis Vulgaris/	405
13	Ichthyosis Vulgaris.ab,ti.	195
14	exp Vitiligo/	2392
15	Vitiligo.ab,ti.	2047
16	or/1-15	65846
17	tomesa.ab,ti.	3
18	exp Phototherapy/	16428
19	exp Ultraviolet Therapy/	16428
20	(ultraviolet\$ or UV\$).ab,ti.	73957
21	exp Balneology/	2696
22	Balneo\$.ab,ti.	522
23	(salt water\$ or dead sea or sole\$).ab,ti.	51561
24	(17 or (or/21-23)) and (or/18-20)	752
25	(clin\$ trial\$ or clin\$ stud\$).ti,ab.	130777
26	exp CLINICAL TRIALS/	361471
27	COMPARATIVE STUDY.sh.	67458
28	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1357037
29	DOUBLE BLIND PROCEDURE.sh.	57266
30	placebo\$.ti,ab.	87778
31	PLACEBO.sh.	80780
32	PROSPECTIVE STUDY.sh.	50113
33	random\$.ti.	43305
34	RANDOMIZATION.sh.	16301
35	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.sh.	99183

36	(singl\$ blind\$ or doubl\$ blind\$ or singl\$ mask\$ or doubl\$ mask\$).ti,ab.	76622
37	SINGLE BLIND PROCEDURE.sh.	5529
38	or/25-37	1760317
39	16 and 24 and 38	70

Die Nachrecherche am 16.03.2006 erbrachte 0 Treffer.

Datum der Recherche:08.11.2005

Suchmaske: Wiley Interscience: Cochrane Library

Datenbank(en): Cochrane Central

Anzahl Treffer: 31

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees in MeSH products	1112
2	psoria* in Abstract in all products	1218
3	psoria* in Record Title in all products	1741
4	dermatiti* in Abstract in all products	1119
5	dermatiti* in Record Title in all products	1135
6	MeSH descriptor Dermatitis explode all trees in MeSH products	1757
7	MeSH descriptor Dermatitis, Atopic explode all trees in MeSH products	607
8	MeSH descriptor Eczema explode all trees in MeSH products	269
9	MeSH descriptor Neurodermatitis explode all trees in MeSH products	45
10	eczema AND atopic in Abstract in all products	240
11	eczema AND atopic in Record Title in all products	209
12	neuroderm* in Abstract in all products	25
13	neuroderm* in Record Title in all products	36
14	MeSH descriptor Prurigo explode all trees in MeSH products	12
15	prurigo in Abstract in all products	9
16	prurigo in Record Title in all products	12
17	prurigo nodularis in Abstract in all products	1
18	prurigo nodularis in Record Title in all products	3
19	MeSH descriptor Parapsoriasis explode all trees in MeSH products	3
20	parapsoria* in Abstract in all products	0
21	parapsoria* in Record Title in all products	1
22	MeSH descriptor Ichthyosis Vulgaris explode all trees in MeSH products	1
23	ichthyosis vulgaris in Abstract in all products	8
24	ichthyosis vulgaris in Record Title in all products	2
25	MeSH descriptor Vitiligo explode all trees in MeSH products	50
26	vitiligo in Abstract in all products	58
27	vitiligo in Record Title in all products	112
28	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27)	4805
29	tomesa in Abstract in all products	0
30	tomesa in Record Title in all products	0
31	MeSH descriptor Phototherapy explode all trees in MeSH products	882

32	MeSH descriptor Ultraviolet Therapy explode all trees in MeSH products	329
33	ultraviolet* OR uv* in Abstract in all products	1340
34	ultraviolet* OR uv* in Record Title in all products	890
35	MeSH descriptor Balneology explode all trees in MeSH products	229
36	balneo* in Abstract in all products	45
37	balneo* in Record Title in all products	51
38	salt water* OR dead sea OR sole* in Abstract in all products	1650
39	salt water* OR dead sea OR sole* in Record Title in all products	197
40	(#29 OR #30 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39)	1982
41	(#31 OR #32 OR #33 OR #34)	2300
42	(#40 AND #41)	45
43	clin* trial* OR clin* stud* in Abstract in all products	80220
44	clin* trial* OR clin* stud* in Record Title in all products	21387
45	clinical trial in Publication Type in all products	265339
46	MeSH descriptor Clinical Trials explode all trees in MeSH products	42685
47	control* OR prospectiv* OR volunteer* in Abstract in all products	148159
48	control* OR prospectiv* OR volunteer* in Record Title in all products	54177
49	controlled clinical trial in Publication Type in all products	264001
50	MeSH descriptor Double-Blind Method, this term only in MeSH products	69276
51	placebo* in Abstract in all products	82071
52	placebo* in Record Title in all products	19064
53	MeSH descriptor Placebos, this term only in MeSH products	16765
54	MeSH descriptor Prospective Studies, this term only in MeSH products	40057
55	random* in Record Title in all products	57150
56	MeSH descriptor Randomized Controlled Trials, this term only in MeSH products	8416
57	randomized controlled trial in Publication Type in all products	200601
58	MeSH descriptor Random Allocation, this term only in MeSH products	20141
59	MeSH descriptor Research Design, this term only in MeSH products	2212
60	MeSH descriptor Single-Blind Method, this term only in MeSH products	5837
61	singl* blind* OR doubl* blind* OR singl* mask* OR doubl* mask* in Abstract in all products	14136
62	singl* blind* OR doubl* blind* OR singl* mask* OR doubl* mask* in Record Title in all products	5854
63	(#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62)	364372
64	(#28 AND #42 AND #63)	31
65	(#64)	31

Die Nachrecherche am 22.03.2006 erbrachte einen Treffer. Dieser konnte als Dublette ausgeschlossen werden.

ANHANG B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (geordnet nach Ausschlussgründen)

B.1: Durch die Recherche zur asynchronen Balneophototherapie identifizierte Literatur

E1 nicht erfüllt

Abel, E. A., Goldberg, L. H., Farber, E. M. Treatment of palmoplantar psoriasis with topical methoxsalen plus long-wave ultraviolet light. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1257-1261.

Behrens, S., Von Kobyletzki, G., Gruss, C., Reuther, T., Altmeyer, P., Kerscher, M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 47-51.

Der-Petrossian, M., Seeber, A., Honigsmann, H., Tanew, A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 39-43.

Dittmar, H. C., Pflieger, D., Schempp, C. M., Schöpf, E., Simon, J. C. Vergleichsstudie Solebäder plus UVA/B versus UVA/B-Monotherapie bei Patienten mit subakuter atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999; 50: 649-653.

Grundmann-Kollmann, M., Behrens, S., Peter, R. U., Kerscher, M. Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 87-89.

Schempp, C. M., Blumke, C., Schulte-Monting, J., Schopf, E., Simon, J. C. Der Einfluss verschiedener Salzlösungen auf die Ultraviolett-B-vermittelte Induktion von Erythem und Pigmentierung. *Hautarzt* 1998; 49: 482-486

Schiener, R., Gottlober, P., Müller, B., Williams, S., Pillekamp, H., Peter, R. U., Kerscher, M. PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 62-67.

Shephard, S. E., Schreggenberger, N., Dummer, R., Panizzon, R. G. Comparison of 8-MOP aqueous bath and 8-MOP ethanolic lotion (Meladinine) in local PUVA therapy. *Dermatology* 1998; 197: 25-30.

E2 nicht erfüllt

Abel, E. A., O'Connell, B. M., Farber, E. M. Psoriasis Day Care Center at Stanford. Part-time and full-time programs. *Int J Dermatol* 1987; 26: 500-507.

Andrew, E., Nilsen, A., Thune, P., Wiik, I. Photochemotherapy in psoriasis-clinical response and 8-MOP plasma concentrations at two dose levels. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6: 591-600.

An eye on the markets. *Current Drug Discovery* 2003; OCT.: 30-31.

Aschoff, R., Wozel, G., Meurer, M. Aktuelle Aspekte der topischen Psoriasisbehandlung. *Hautarzt* 2003; 54: 237-241.

Ashcroft, D. M., Po, A. L. W., Williams, H. C., Griffiths, C. E. M. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: Systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1536-1543.

Bandow, G. D., Koo, J. Y. M. Narrow-band ultraviolet B radiation: A review of the current literature. *Int J Dermatol* 2004; 43: 555-561.

Barth, J., Dietz, O., Heilmann, S., Kadner, H., Kraensel, H., Meffert, H., Metz, D., Pinzer, B., Schiller, F. Fotochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen und UVA bei Psoriasis vulgaris. *Dermatol Monatsschr* 1978; 164: 401-407.

Beani, J. C., Sarrazin, C., Amblard, P., Reymond, J. L., Beriel, H., Boitard, M. Comparison between plasma levels of 8-methoxypsoralen and skin photosensitivity: the interest of pharmacokinetic studies during photochemotherapy of psoriasis. *Dermatologica* 1983; 166: 169-174.

Benedetto, A. V., Roenigk, H. H., Jr. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis. *J Am Osteopath Assoc* 1976; 75: 885-892.

Bernhard, J. D., Kristeller, J., Kabat-Zinn, J. Effectiveness of relaxation and visualization techniques as an adjunct to phototherapy and photochemotherapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 572-574.

Berns, M. W., McCullough, J. L. Porphyrin sensitized phototherapy. *Arch Dermatol* 1986; 122: 871-874.

Bethea, D., Fullmer, B., Syed, S., Seltzer, G., Tiano, J., Rischko, C., Gillespie, L., Brown, D., Gasparro, F. P. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 78-88.

Boehncke, W.-H., Friedrich, M., Mrowietz, U., Reich, K., Rosenbach, T., Sticherling, M., Thaci, D. Stellenwert von Biologics in der Psoriasis-Therapie: Ein Konsensus-Papier der Arbeitsgruppe Psoriasis, Arbeitsgemeinschaft dermatologische Forschung. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 620-628.

Boer, J., Schothorst, A. A., Suurmond, D. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis in sunlight-responsive patients. *Lancet* 7-4-1979; 1: 773.

Bohnert, E., Badilatti, B., Sidler, P., Jung, E. G. DNS-Repair von Lymphocyten nach 8-MOP + UVA and nach UVC. *Arch Dermatol Res* 4-5-1979; 264: 299-305.

Braun, R., Dotterud, L. K., Falk, E. S. Comparison of betamethasone valerate solution with phototherapy (UVB comb) in scalp psoriasis treatment. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 385.

Buckley, D. A., Phillips, W. G. 8-Methoxypsoralen PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol* 1997; 136: 800-801.

Camp, R. D. R. Updates from the Third International Congress on Psoriasis: From Gene to Clinic, the Royal College of Physicians, London, U.K., 21-23 November 2002. *Br J Dermatol* 2003; 148: 878-884.

Cather, J. C., Cather, J. C., Abramovits, W. Investigational therapies for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S133-S138.

Cather, J. C., Menter, A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 37-45.

Clark, C. Management of severe psoriasis. *Pharmaceutical Journal* 2004; 274: 689-692.

Corbett, M. Controlled trials of PUVA and etretinate for psoriasis. *Br J Dermatol* 1985; 112: 121-122.

Cripps, D. J., Lowe, N. J. Photochemotherapy for psoriasis remission times. Psoralens and UV-A and combined photochemotherapy with anthralin. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4: 477-483.

De Rie, M. A., Out, T. A., Bos, J. D. Low-dose narrow-band UVB phototherapy combined with topical therapy is effective in psoriasis and does not inhibit systemic T-cell activation. *Dermatology* 1998; 196: 412-417.

Editorial: Light on psoriasis. *Lancet* 15-2-1975; 1: 378-379.

Eedy, D. J., English, J. S. C. Updates from the British Association of Dermatologists 83rd Annual Meeting, 1-4 July 2003, Brighton, U.K. *Br J Dermatol* 2004; 150: 11-32.

Elder, J. T. Psoriasis clinical registries, genetics, and genomics. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: ii106-ii107.

Even-Paz, Z., Gumon, R., Kipnis, V., Abels, D. J., Efron, D. Dead Sea sun versus Dead Sea water in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1996; 7: 83-86.

Farber, E. M. Therapeutic perspectives in psoriasis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 456-460.

Feldman, S. R., Garton, R., Averett, W., Balkrishnan, R., Vallee, J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: Considerations of efficacy, safety and cost. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1525-1533.

Fortune, D. G., Richards, H. L., Kirby, B., McElhone, K., Main, C. J., Griffiths, C. E. M. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1219-1226.

Gambichler, T., Rapp, S., Senger, E., Altmeyer, P., Hoffmann, K. Balneophototherapy of psoriasis: Highly concentrated salt water versus tap water - A randomized, one-blind, right/left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 22-25.

Geidel, H., Schiller, F., Heise, H. Der Einfluss von Wasser auf UV-Bestrahlung und Psoriasis. *Dermatol Monatsschr* 1984; 170: 376-379.

Ghislain, P.-D., Marot, L. Treating psoriasis in... 2010. *Louv Med* 2005; 124: S145-S148.

Goldstein, A. E., Lebwohl, M., Wei, H. Comparison of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients treated with topical corticosteroids, UV-B, and psoralen UV-A therapies. *Arch Dermatol* 2000; 136: 808-810.

Gottlieb, S. L., Hayes, E., Gilleaudeau, P., Cardinale, I., Gottlieb, A. B., Krueger, J. G. Cellular actions of etretinate in psoriasis: Enhanced epidermal differentiation and reduced cell mediated inflammation are unexpected outcomes. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 404-418.

Granstein, R. D. New treatments for psoriasis. *N Engl J Med* 2001; 345: 284-287.

Gruner, S., Zwirner, A., Boonen, H., Sonnichsen, N. Der Einfluß einer Behandlung mit Salz des Toten Meeres (Tomesa-Therapie) auf epidermale Langerhanszellen - eine klinische Studie. *Z Hautkr* 1990; 65: 1146-1151.

Guenther, L. C. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 197-202.

Howell, D. R. Dithranol or photochemotherapy for psoriasis? *Lancet* 7-4-1979; 1: 772-773.

Hönigsmann, H., Wolff, K. Isotretinoin-PUVA for psoriasis. *Lancet* 29-1-1983; 1: 236.

IL-4 promising treatment for psoriasis. *Pharmaceutical Journal* 2002; 269: 802.

Jeanmougin, M. Photothérapie: UVB ou UVA? Phototherapy: UVB or UVA? *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118: 517-518.

Kabat-Zinn, J. Participatory medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 239-240.

Kasten, F. Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris mit teerhaltigen Meerwasserbädern. *Hautarzt* 1975; 26: 48-49.

Kenicer, K. J., Lakshmi, T., Addo, H. A., Johnson, B. E., Frain-Bell, W. An assessment of the effect of photochemotherapy (PUVA) and UV-B phototherapy in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1981; 105: 629-639.

Kiriyama, T., Danno, K., Uehara, M. Combination of topical tacalcitol and PUVA for psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 1997; 8: 62-64.

Koo, J. Calcipotriol/calcipotriene (Dovonex/Daivonex) in combination with phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S59-S61.

Koo, J., Lee, E., Lee, C. S., Lebwohl, M. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 613-622.

Lamberg, L. A host of novel agents for treating psoriasis, psoriatic arthritis stir interest. *JAMA* 2003; 289: 2779-2783.

Laugier, P., Harms, M. Dermatologie. *Dermatology. Med Hyg (Geneve)* 1981; 39: 56-61.

Lebwohl, M., Ali, S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-498.

Lee, E., Koo, J., Berger, T. UVB phototherapy and skin cancer risk: A review of the literature. *Int J Dermatol* 2005; 44: 355-360.

Liang, G. S., Kerdel, F. A. Combination therapy and the use of an initial dose of intramuscular methotrexate in patients hospitalized for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1995; 6: 73-76.

Lieberman, S. Natural interventions for treating psoriasis. *Alternative & Complementary Therapies* 2002; 8: 355-358.

Lowe, N. J. Psoriasis therapy: a current perspective. *West J Med* 1983; 139: 184-189.

Marcoux, D., De, Prost Y. Pediatric psoriasis revisited. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 22-28.

Marks, J., Rogers, S., Chadkirk, B., Shuster, S. Clearance of chronic plaque psoriasis by anthralin-subjective and objective assessment and comparison with photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1981; 105 Suppl 20: 96-99.

Marks, J. M., Shuster, S., Rogers, S., Greaves, M. W., Briffa, D. V., Warin, A. Photochemotherapy for psoriasis. *Lancet* 18-7-1981; 2: 141.

Mease, P. J., Boehncke, W.-H., Gladman, D. D., Marchesoni, A., Menter, A. Discussion: Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: ii91-ii92.

Momtaz-T, K., Fitzpatrick, T. B. The benefits and risks of long-term PUVA photochemotherapy. *Dermatol Clin* 1998; 16: 227-234.

Morison, W. L., Baughman, R. D., Day, R. M., Forbes, P. D., Hoenigsmann, H., Krueger, G. G., Lebwohl, M., Lew, R., Naldi, L., Parrish, J. A., Piepkorn, M., Stern, R. S., Weinstein, G. D., Whitmore, S. E. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 595-598.

Nagata, T. Clinical studies on photochemotherapy with psoralen plus ultraviolet A and therapy with ultraviolet B for psoriasis vulgaris. *Kumamoto Med J* 1991; 43: 27-31.

Naldi, L., Svensson, A., Diepgen, T., Elsner, P., Grob, J.-J., Coenraads, P.-J., Bavinck, J. N. B., Williams, H. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: The EDEN survey. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 738-741.

Naldi, L., Griffiths, C. E. M. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: An assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152: 597-615.

Nee, T. S. Phototherapy. *Clin Dermatol* 1997; 15: 753-767.

New treatment for psoriasis. *Pharmaceutical Journal* 2004; 273: 635.

Ólafsson, J. H., Sigurgeirsson, B., Palsdottir, R. Psoriasis treatment: Bathing in a thermal lagoon combined with UVB, versus UVB treatment only. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 228-230.

Park, Y. K., Kim, H. J., Koh, Y. J. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 1988; 15: 68-71.

Peyrí, J. Pautas de tratamiento de los brotes en psoriasis vulgaris y pauta de mantenimiento. Therapeutic and Control Regime of Acute Psoriasis Vulgaris. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2003; 31: 334-336.

Photochemotherapy of psoriasis. *Med Lett Drugs Ther* 25-4-1975; 17: 38-39.

Roenigk, R. K., Gibstine, C., Roenigk, H. H., Jr. Oral isotretinoin followed by psoralens and ultraviolet A or ultraviolet B for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 153-155.

Sakuntabhai, A., Diffey, B. L., Farr, P. M. Response of psoriasis to psoralen-UVB photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 296-300.

Samuel, M., Henry, R. W., Allen, G. E., Kelly, A. M. PUVA therapy for psoriasis: choosing a suitable regime. *Ulster Med J* 1985; 54: 196-199.

Scholl, E. Ambulante Behandlung der Psoriasis mit UVB-Bestrahlungen, aromatischem Retinoid und zehnprozentigen Solbädern. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 6-10-1981; 70: 1806-1816.

Senior, K., Brophy, S. A light at the end of the tunnel for psoriasis sufferers? *Mol Med Today* 1998; 4: 416.

Simon, J. C. Langjährige Psoriasis-Behandlung. Für Melanomrisiko-Patienten keine orale Photochemotherapie. *Fortschr Med* 1997; 115: 4.

Stephan, M. R., Kirby, M. B., Blackwell, K. M. Common newborn dermatologic conditions. *Clin Fam Pract* 2003; 5: 535-555.

Stern, R. S. Risk assessment of PUVA and cyclosporine. Lessons from the past; challenges for the future. *Arch Dermatol* 1989; 125: 545-547.

Stern, R. S., Njisten, T. Insuring rapid and robust safety assessment. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 857-858.

Tagami, H. Triggering factors. *Clin Dermatol* 1997; 15: 677-685.

Tegner, E. Observations on PUVA treatment of psoriasis and on 5-S-cysteinyl-dopa after exposure to UV light. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1983; 107: 1-68.

Whitefield, M. PUVA or dithranol? *Br Med J* 15-7-1978; 2: 206.

Williams, H. C. Editor's comment: Exorex for psoriasis: the importance of randomized controlled trials in testing "new" products. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1637-1638.

Wolff, K., Honigsmann, H. Genital carcinomas in psoriasis patients treated with photochemotherapy. *Lancet* 16-2-1991; 337: 439.

Van De Kerkhof, P. C. M., Gerritsen, M. J. P., Van Dooren-Greebe, R. J., De Jong, E. M. G. J., Ueberhorst, L. Neue Antipsoriatika leuchten am Horizont. *Z Hautkr* 1995; 70: 791-796.

E3 nicht erfüllt

Fischer, T., Alsins, J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol* 1976; 56: 383-390.

Grundmann-Kollmann, M., Behrens, S., Krahn, G., Leiter, U., Ochsendorf, F., Kaufmann, R., Peter, R. U., Kerscher, M. Treatment of psoriasis with calcipotriene plus psoralen-UV-A-bath therapy. *Arch Dermatol* 1999; 135: 861-862.

Ortel, B., Perl, S., Kinaciyan, T., Calzavara-Pinton, P. G., Honigsmann, H. Comparison of narrow-band (311 nm) UVB and broad-band UVA after oral or bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 736-740.

Väättäinen, N., Hollmen, A., Fraki, J. E. Trimethylpsoralen bath plus ultraviolet A combined with oral retinoid (etretinate) in the treatment of severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 52-55.

E4 nicht erfüllt

Behrens, S., Grundmann-Kollmann, M., Peter, R. U., Kerscher, M. Combination treatment of psoriasis with photochemotherapy and tazarotene gel, a receptor-selective topical retinoid. *Br J Dermatol* 1999; 141: 177.

E5 nicht erfüllt

David, M., Lowe, N. J., Halder, R. M., Borok, M. Serum 8-methoxypsoralen (8-MOP) concentrations after bath water delivery of 8-MOP plus UVA. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 931-932.

Gambichler, T., Schropl, F. Changes of minimal erythema dose after water and salt water baths. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1998; 14: 109-111

Häberle, M., Rosler, D., Diepgen, T. L., Stander, M. Thermalsole-Phototherapie der Psoriasis—Biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1990; 19: 10-25.

Schewach-Millet, M., Feinstein, A., Trau, H., Abel, E. A., Cox, A. J. Histologic studies in psoriatic patients treated at the Dead Sea: comparison with photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 502-503.

Snellman, E., Rantanen, T., Sundell, J. Cumulative UV radiation dose and outcome in clinical practice: Effectiveness of trioxsalen bath PUVA with minimal UVA exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 207-210.

Thomas, S. E., O'Sullivan, J., Balac, N. Plasma levels of 8-methoxypsoralen following oral or bath-water treatment. *Br J Dermatol* 1991; 125: 56-58.

Väätäinen, N., Oikarinen, A., Kuutti-Savolainen, E. R. The effects of long-term local PUVA treatment on collagen metabolism in human skin. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 99-104.

E6 nicht erfüllt

Al-Suwaidan, S. N., Feldman, S. R. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 796-802.

Feldman, S. R. Modest innovations in psoriasis treatment? *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 198-199.

Fryer, E. J., Lebwohl, M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 651-653.

Gambichler, T., Kuster, W., Kreuter, A., Altmeyer, P., Hoffmann, K. Balneophototherapy - Combined treatment of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis with salt water baths and artificial ultraviolet radiation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 425-428.

Gawlik, C., Gibis, B., Sander, G., Rheinberger, P. Nutzen und Notwendigkeit der nicht-synchronen Photosoletherapie und Bade-PUVA - zweier Varianten der Balneophototherapie - in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95: 509-512.

Gómez, M. I., Pirez, B., Harto, A., De Misa, R. F., Ledo, A. 8-MOP bath PUVA in the treatment of psoriasis: Clinical results in 42 patients. *J Dermatolog Treat* 1996; 7: 11-12.

Kanerva, L., Lauharanta, J. PUVA—lentigo. *Photodermatol* 1985; 2: 49-51.

Karrer, S., Eholzer, C., Ackermann, G., Landthaler, M., Szeimies, R.-M. Phototherapy of psoriasis: Comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001; 202: 108-115.

Kushelevsky, A. P., Harari, M., Kudish, A. I., Hristakieva, E., Ingber, A., Shani, J. Safety of solar phototherapy at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 447-452.

Larmi, E. PUVA treatment inhibits nonimmunologic immediate contact reactions to benzoic acid and methyl nicotinate. *Int J Dermatol* 1989; 28: 609-611.

Lindelöf, B., Sigurgeirsson, B., Tegner, E., Larko, O., Berne, B. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1341-1344.

Lomuto, M., Sinisi, D., Coviello, C., Rantuccio, F. PUVA terapia. Considerazioni dopo sette anni di pratica. PUVA therapy. Considerations on a 7-year follow-up. *G Ital Dermatol Venereol* 1986; 121: 457-460.

Meffert, H. Was haben künstliche Intelligenz und fallbasiertes Schließen mit der Behandlung von Neurodermitis und Psoriasis zu tun? *Aktuelle Derm* 2002; 28: 427-428.

Shephard, S. E., Panizzon, R. G. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999; 199: 106-112.

Stege, H., Krutmann, J. UV-A-Dosis bei einer Kurbehandlung am Toten Meer. *Hautarzt* 1999; 50: 511-512.

Stern, R. S., Lunder, E. J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582-1585.

Väättäin, N., Hannuksela, M., Karvonen, J. Long-term local trioxsalen photochemotherapy in psoriasis. *Dermatologica* 1981; 163: 229-231.

A2

Berneburg, M., Brod, C., Benedix, F., Röcken, M. Neue und etablierte Indikationen der UV-B-311-nm-Phototherapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 874-882.

A3

Arnold, W. P., Van, Andel P., De, Hoop D., De Jong-Tieben, L., Visser-van, Andel M. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001; 145: 352-354.

A4

Amblard, P., Reymond, J. L., Jerome, P. Aspects actuels du traitement du psoriasis. Modern treatment of psoriasis. *Rev Med Alpes Fr* 1980; 9: 67-69.

British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 146-255.

Cather, J., Menter, A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 159-173.

Christophers, E. Psoriasis: mechanisms and entry points for possible therapeutic interventions. *Australas J Dermatol* 1996; 37 suppl 1: S4-S6.

El Sayed, F., Marguery, M.-C. Psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 91-101.

Forleo, P., Cerritelli, L., Feliciani, C., Koniger, P., Lo, Amerio P., Proietto, G., Amerio, P. Terapia della psoriasi ungueale. Revisione della letteratura. Nail psoriasis therapy. Review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 565-570.

Gambichler, T., Kreuter, J. A., Altmeyer, P., Hoffmann, K. Meta-Analyse zur Effektivität der Balneophototherapie. *Aktuelle Derm* 2000; 26: 402-406.

Gottlieb, A. B. Psoriasis: Emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 19-34.

Greaves, M. W., Weinstein, G. D. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995; 332: 581-588.

Griffiths, C. E. M., Clark, C. M., Chalmers, R. J. G., Li Wan, Po A., Williams, H. C. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-125.

Halpern, S. M., Anstey, A. V., Dawe, R. S., Diffey, B. L., Farr, P. M., Ferguson, J., Hawk, I. L. M., Ibbotson, S., McGregor, J. M., Murphy, G. M., Thomas, S. E., Rhodes, L. E. Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2000; 142: 22-31.

Hönigsmann, H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343-350.

Ibbotson, S. H., Bilsland, D., Cox, N. H., Dawe, R. S., Diffey, B., Edwards, C., Farr, P. M., Ferguson, J., Hart, G., Hawk, J., Lloyd, J., Martin, C., Moseley, H., McKenna, K., Rhodes, L. E., Taylor, D. K. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.

Koo, J. Therapeutic options for psoriasis: Review and update. *Saudi Med J* 1998; 19: 232-236.

Larko, O. Problem sites: Scalp, palm and sole, and nail. *Dermatol Clin* 1995; 13: 771-777.

Lauharanta, J. Photochemotherapy. *Clin Dermatol* 1997; 15: 769-780.

Lebwohl, M. Future psoriasis therapy. *Dermatol Clin* 1995; 13: 915-923.

Lebwohl, M., Drake, L., Menter, A., Koo, J., Gottlieb, A. B., Zanolli, M., Young, M., McClelland, P. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 544-553.

Lee, C. S., Koo, J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1725-1734.

Momtaz-T, K., Fitzpatrick, T. B. Modifications of PUVA. *Dermatol Clin* 1995; 13: 867-873.

Naldi, L., Rzany, B. Chronic plaque psoriasis. *Clin Evid* 2004; 11: 2140-67.

Pfister, H. R., Marquart, C., Lipsker, D., Grosshans, E. La photothérapie associée aux bains salés. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 414-416.

Ros, J. J. W., De, Hoop D., Van der Meer, Y. G. Therapie bij psoriasis. Therapy in psoriasis. Pharm Weekbl 1991; 126: 309-319.

Röcken, M., Kerscher, M., Volkenandt, M., Plewig, G. Balneophototherapie. Hautarzt 1995; 46: 437-450.

Wetzig, T., Sticherling, M. Balneophototherapie der Psoriasis vulgaris und der atopischen Dermatitis. Haut 2003; 14: 22-26.

Zappel, K., Sterry, W., Blume-Peytavi, U. Therapieoptionen der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2: 329-342.

B.2: Durch die Recherche zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA) identifizierte Literatur

E1 nicht erfüllt

Abel, E. A., Goldberg, L. H., Farber, E. M. Treatment of palmoplantar psoriasis with topical methoxsalen plus long-wave ultraviolet light. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1257-1261.

Behrens, S., von, Kobyletzki G., Gruss, C., Reuther, T., Altmeyer, P., Kerscher, M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 47-51.

Bernier, C. How should severe and chronic atopic dermatitis be managed in children? *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: S267-S281.

Dittmar, H. C., Pflieger, D., Schempp, C. M., Schopf, E., Simon, J. C. Vergleichsstudie Solebäder plus UVA/B versus UVA/B-Monotherapie abei Patienten mit subakuter atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999; 50: 649-653.

Grundmann-Kollmann, M., Behrens, S., Peter, R. U., Kerscher, M. Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 87-89.

Schallreuter, K. U., Moore, J., Behrens-Williams, S., Panske, A., Harari, M. Rapid initiation of repigmentation in vitiligo with Dead Sea climatotherapy in combination with pseudocatalase (PC-KUS). *Int J Dermatol* 2002; 41: 482-487.

Schempp, C. M., Blumke, C., Schulte-Monting, J., Schopf, E., Simon, J. C. Der Einfluss verschiedener Salzlösungen auf die Ultraviolett-B-vermittelte Induktion von Erythem und Pigmentierung. *Hautarzt* 1998; 49: 482-486.

Schiener, R., Gottlober, P., Muller, B., Williams, S., Pillekamp, H., Peter, R. U., Kerscher, M. PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 62-67.

Van Coevorden, A. M., Kamphof, W. G., van, Sonderen E., Bruynzeel, D. P., Coenraads, P. J. Comparison of oral psoralen-UV-A with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen-UV-A in patients with chronic hand eczema: an open-label randomized controlled trial of efficacy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1463-1466.

E2 nicht erfüllt

Arnold, W. P., Van, Andel P., De, Hoop D., De Jong-Tieben, L., Visser-van, Andel M. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001; 145: 352-354.

Boer, J., Schothorst, A. A., Boom, B., Hermans, J., Suurmond, D. Influence of water and salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1982; 273: 247-259.

Cooper, E. J., Herd, R. M., Priestley, G. C., Hunter, J. A. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 111-114.

Calzavara-Pinton, P. G., Ortel, B., Honigsmann, H., Zane, C., De, Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 256-259.

Collins, P., Rogers, S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 392-395.

Dawe, R. S., Cameron, H., Yule, S., Man, I., Wainwright, N. J., Ibbotson, S. H., Ferguson, J. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1194-1204.

Dawe, R. S., Yule, S., Cameron, H., Moseley, H., Ibbotson, S. H., Ferguson, J. A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 613-619.

De Rie, M. A., Out, T. A., Bos, J. D. Low-dose narrow-band UVB phototherapy combined with topical therapy is effective in psoriasis and does not inhibit systemic T-cell activation. *Dermatology* 1998; 196: 412-417.

Even-Paz, Z., Gumon, R., Kipnis, V., Abels, D. J., Efron, D. Dead Sea sun versus Dead Sea water in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1996; 7: 83-86.

Gambichler, T., Rapp, S., Senger, E., Altmeyer, P., Hoffmann, K. Balneophototherapy of psoriasis: Highly concentrated salt water versus tap water - A randomized, one-blind, right/left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 22-25.

Gruner, S., Zwirner, A., Boonen, H., Sonnichsen, N. Der Einfluss einer Behandlung mit Salz des Toten Meeres (Tomesa-Therapie) auf epidermale Langerhanszellen - eine klinische Studie. *Z Hautkr* 1990; 65: 1146-1151.

Kasten, F. Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris mit teerhaltigen Meerwasserbädern. *Hautarzt* 1975; 26: 48-49.

Léauté-Labrèze, C., Saillour, F., Chene, G., Cazenave, C., Luxey-Bellocq, M.-L., Sanciaume, C., Toussaint, J. F., Taieb, A. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B: Lessons from the Salies de Bearn randomized study. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1035-1039.

Liang, G. S., Kerdel, F. A. Combination therapy and the use of an initial dose of intramuscular methotrexate in patients hospitalized for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 1995; 6: 73-76.

Lowe, N. J., Weingarten, D., Bourget, T., Moy, L. S. PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 754-760.

Momtaz-T, K., Tanghetti, E., Parrish, J. A. Effect of warm water on phototherapy of psoriasis. *Clin Res* 1983; 31: 589A.

Ólafsson, J. H., Sigurgeirsson, B., Palsdottir, R. Psoriasis treatment: bathing in a thermal lagoon combined with UVB, versus UVB treatment only. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 228-230.

Rowe, E., Meffert, H., Mieke, M., Sonnichsen, N. Psoriasis phototherapy. Antipsoriatic efficacy of 8-methoxypsoralen and tar baths. *Dermatol Monatsschr* 1985; 171: 180-184.

Scholl, E. Ambulante Behandlung der Psoriasis mit UVB-Bestrahlungen, aromatischem Retinoid und zehnprozentigen Solbädern. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 6-10-1981; 70: 1806-1816.

Shephard, S. E., Schregenberger, N., Dummer, R., Panizzon, R. G. Comparison of 8-MOP aqueous bath and 8-MOP ethanolic lotion (Meladinine) in local PUVA therapy. *Dermatology* 1998; 197: 25-30.

Snellman, E., Klimenko, T., Rantanen, T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 132-137.

Turjanmaa, K., Salo, H., Reunala, T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 86-88.

E3 nicht erfüllt

Fischer, T., Alsins, J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol* 1976; 56: 383-390.

Grundmann-Kollmann, M., Behrens, S., Krahn, G., Leiter, U., Ochsendorf, F., Kaufmann, R., Peter, R. U., Kerscher, M. Treatment of psoriasis with calcipotriene plus psoralen-UV-A-bath therapy. *Arch Dermatol* 1999; 135: 861-862.

Ortel, B., Perl, S., Kinaciyan, T., Calzavara-Pinton, P. G., Honigsmann, H. Comparison of narrow-band (311 nm) UVB and broad-band UVA after oral or bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 736-740.

Väätäinen, N., Hollmen, A., Fraki, J. E. Trimethylpsoralen bath plus ultraviolet A combined with oral retinoid (etretinate) in the treatment of severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 52-55.

E5 nicht erfüllt

Häberle, M., Rosler, D., Diepgen, T. L., Stander, M. Thermalsole-Phototherapie der Psoriasis—Biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1990; 19: 10-25.

Schewach-Millet, M., Feinstein, A., Trau, H., Abel, E. A., Cox, A. J. Histologic studies in psoriatic patients treated at the Dead Sea: comparison with photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 502-503.

E6 nicht erfüllt

Gambichler, T., Kuster, W., Kreuter, A., Altmeyer, P., Hoffmann, K. Balneophototherapy - Combined treatment of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis with salt water baths and artificial ultraviolet radiation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 425-428.

Gawlik, C., Gibis, B., Sander, G., Rheinberger, P. Nutzen und Notwendigkeit der nicht-synchronen Photosoletherapie und Bade-PUVA - zweier Varianten der Balneophototherapie - in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95: 509-512.

Harari, M., Shani, J., Hristakieva, E., Stanimirovic, A., Seidl, W., Burdo, A. 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: 913-918.

Karrer, S., Eholzer, C., Ackermann, G., Landthaler, M., Szeimies, R. M. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001; 202: 108-115.

Kushelevsky, A. P., Harari, M., Kudish, A. I., Hristakieva, E., Ingber, A., Shani, J. Safety of solar phototherapy at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 447-452.

Meffert, H. Was haben künstliche Intelligenz und fallbasiertes Schließen mit der Behandlung von Neurodermitis und Psoriasis zu tun? *Aktuelle Derm* 2002; 28: 427-428.

Schiffner, R., Schiffner-Rohe, J., Landthaler, M., Stolz, W. Wie groß ist der Effektivitätsverlust eines Behandlungsverfahrens zwischen „Theorie“ und „Praxis“? *Hautarzt* 2002; 53: 22-29.

Schiffner, R., Schiffner-Rohe, J., Gerstenhauer, M., Landthaler, M., Hofstadter, F., Stolz, W. Dead Sea treatment - principle for outpatient use in atopic dermatitis: safety and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea salt solution. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 543-548.

Shephard, S. E., Panizzon, R. G. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999; 199: 106-112.

Stege, H., Krutmann, J. UV-A dose during a course of balneophoto therapy at the Dead Sea. *Hautarzt* 1999; 50: 511-512.

Väätäinen, N., Hannuksela, M., Karvonen, J. Long-term local trioxsalen photochemotherapy in psoriasis. *Dermatologica* 1981; 163: 229-231.

A3

Pressekonferenz zum Modellprojekt der ARGE der Primärkrankenkassen Bayerns zur TOMESA-Therapie unter wissenschaftlicher Begleitung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg, 2005.

A4

Augustin, M. Adjuvant therapy of atopic dermatitis with naturopathy. *Biol Med* 2001; 30: 110-116.

Boer, J. The influence of mineral water solutions in phototherapy. *Clin Dermatol* 1996; 14: 665-673.

British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 146-255.

Gambichler, T., Kreuter, J. A., Altmeyer, P., Hoffmann, K. Meta-Analyse zur Effektivität der Balneophototherapie. *Aktuelle Derm* 2000; 26: 402-406.

Ibbotson, S. H., Bilslund, D., Cox, N. H., Dawe, R. S., Diffey, B., Edwards, C., Farr, P. M., Ferguson, J., Hart, G., Hawk, J., Lloyd, J., Martin, C., Moseley, H., McKenna, K., Rhodes, L. E., Taylor, D. K. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.

Larko, O. Problem sites: Scalp, palm and sole, and nail. *Dermatol Clin* 1995; 13: 771-777.

Scheinfeld, N. S., Tutrone, W. D., Weinberg, J. M., Deleo, V. A. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 241-248.

Schöpf, E., Mueller, J. M., Czech, W. Topische Ekzembehandlung. *Allergo J* 1997; 6: 86-90.

Wetzig, T., Sticherling, M. Balneophototherapie der Psoriasis vulgaris and der atopischen Dermatitis. *Haut* 2003; 14: 22-26.

ANHANG C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten und HTA-Berichte

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Ambulante Balneophototherapie. Köln: BÄK; 2000.

Deutsche Agentur für HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis. Köln: DAHTA; 2006. (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; Vol 34).

Gambichler T, Kreuter JA, Altmeyer P, Hoffmann K. Meta-Analyse zur Effektivität der Balneophototherapie. Aktuelle Derm 2000; 26(12): 402-406.

Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan PA, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technol Assess 2000; 4(40): 1-125.

Lee I, Maibach HI. Sea water salts: effect on inflammatory skin disease – an overview. Dermatologie in Beruf und Umwelt 2004; 52(2): 62-66.

Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000; 4(37):1-191.

ANHANG D: Anfragen zu Studien an und Antworten von Autoren

D.1: Anfragen zu BP-BVDD (2004)

Es wurden zwei Anfragen an die Autoren der BP-BVDD-Studie Studie [30] formuliert.

Die erste Anfrage wurde schriftlich am 17.08.2005 an Herrn Dr. Brockow (Forschungsinstitut für Balneologie und Kurortwissenschaft Bad Elster) geschickt. Offene Fragen bestanden zu Begleitmedikation, Randomisierung, ITT-Population, Drop-outs, Subgruppenanalysen, Auswertung der Photodokumentation sowie die Definition der Begriffe „Zeit bis Remission beziehungsweise Remissionsdauer“. Des Weiteren wurde um die Zusendung von Studienprotokoll, CRF und SAP gebeten. Die Beantwortung der Fragen und Zusendung dieser Dokumente erfolgte am 08.09.2005.

Die zweite Anfrage wurde am 17.01.2006 per E-Mail an Herrn Dr. Brockow versendet und betraf die Möglichkeiten der Durchführung spezifischer Subgruppenanalysen hinsichtlich der UVB-Bestrahlungsart (SB-UVB, BB-UVB oder Selektive-UVB).

Mit E-Mail vom 31.01.2006 wurde die Anfrage negativ beschieden und mit Verweis auf den Abschlussbericht mitgeteilt, dass die Frage des Einflusses von 311 nm UVB auf den Behandlungserfolg bereits durch eine logistische Regression abgeklärt worden sei, und nach deren Ergebnis die Bestrahlung mit 311 nm UVB im Vergleich zu Breitband-UVB oder selektive UVB „keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg“ zeige.

Zur gleichen Fragestellung wurde Herrn Dr. Salzer (BV-DD) telefoniert und ein erneutes Schreiben diesbezüglich am 14.02.2006 versendet. Hierzu wurde nicht geantwortet.

D.2: Anfrage zu Calzavara-Pinton (1994)

Es wurden eine Anfrage an die Autoren der Studie Calzavara-Pinton (1994) [34] formuliert.

Die Anfrage betraf die Vermutung der Mehrfachpublikation einer Studie beziehungsweise von Patientendaten, da zwei im Rahmen der Recherche gefundene Publikationen (Calzavara-Pinton (1994) [26] und Calzavara-Pinton (1994) [34]) einander stark ähnelten, jedoch Patientenkollektive mit verschiedenen Fallzahlen beschrieben.

Die Anfrage nach potentiellen Überschneidungen der Patientenkollektive wurde am 16.11.2005 (Ergänzung am 17.11.2005) an die Erstautorin per E-Mail versandt.

Per E-Mail wurde am 16.11.2005 beziehungsweise 17.11.2005 von der Erstautorin der Publikationen bestätigt, dass es Überschneidungen gibt, und dass – soweit von den Autoren noch

nachvollziehbar – vermutlich *alle* Patienten der Publikation Calzavara-Pinton (1994) [26] in der Publikation Calzavara-Pinton (1994) [34] enthalten sind.

D.3: Anfrage zu Léauté-Labrèze (2001)

Es wurde eine Anfrage an die Autoren der Studie Léauté-Labrèze (2001) [35] formuliert.

Die Anfrage betraf die statistische Auswertung der Studie, bei der Dreigruppen-Vergleiche durchgeführt, jedoch keine Angaben zu paarweisen Vergleichen gemacht worden sind. Es wurde um die Übermittlung entsprechender Ergebnisse oder um die Übermittlung von Streuungsmaßen für die Zielkriterien gebeten, um entsprechende Ergebnisse für das vorliegende Gutachten selbst nachträglich berechnen zu können.

Die Anfrage wurde am 24.01.2005 per E-Mail versandt.

Per E-Mail wurde am 10.02.2005 von der Erstautorin geantwortet.

Erstens wurden in der E-Mail p-Werte für paarweise Vergleiche der Behandlungsarme mitgeteilt. Bei den zugehörigen durchgeführten Vergleichen handelt es sich *vermutlich* um Vergleiche hinsichtlich des primären Zielkriteriums der Studie ($(PASI_{(\text{Tag } 21)} - PASI_{(\text{Baseline})}) / PASI_{(\text{Baseline})}$ zu Therapieende); die p-Werte wurden *vermutlich* anhand des paarweisen Vergleichs mit dem t-Test errechnet. Genauere Angaben wurden hierzu von den angefragten Autoren nicht gemacht.

In der E-Mail wurden weiterhin Streuungsmaße für das Zielkriterium pro Gruppe nach 1 Jahr Follow-up angegeben, die die orientierende Berechnung von p-Werten für entsprechende paarweise Gruppenvergleich ermöglichen.

ANHANG E: Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Termin: 09.08.2006

Teilnehmerliste:

Name	Institution
Frau Dr. Carmen Bartel	IQWiG
Herr Dr. Thomas Brokow	Forschungsinstitut für Balneologie und Kur- ortwissenschaft (FBK), Bad Elster
Herr Prof. Dr. Jörn Elsner	Klinik für Dermatologie und Allergologie, Fachklinik Bad Bentheim
Herr Dr. Markus Follmann	IQWiG
Frau PD Dr. Annegret Hermann-Franck	IQWiG
Herr Prof. Dr. Erhard Hölzle	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), Klinik für Dermatologie, Oldenburg
Frau Dr. Sandra Janatzek	Externe Sachverständige, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. (MDS)
Herr Dr. Thomas Kaiser	IQWiG
Herr PD Dr. Peter Kolominsky-Rabas	IQWiG
Frau Petra Lange	IQWiG
Herr PD Dr. Stefan Lange	IQWiG
Herr Prof. Dr. Gustav Mahrle	Deutscher Psoriasis Bund (DPB) , Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Universitätsklinikum Köln
Herr Prof. Dr. Karl-Ludwig Resch	Forschungsinstitut für Balneologie und Kur- ortwissenschaft (FBK), Bad Elster
Herr Dr. Bernd Salzer	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
Herr Prof. Dr. Torsten Schäfer	externer Peer Reviewer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Frau Dr. Claudia Simon	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft (DKG)
Herr Dr. Guido Skipka	IQWiG
Frau Stefanie Thomas	Externe Sachverständige, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. (MDS)
Frau Beate Zschorlich	IQWiG

Tagesordnung

Moderation: Dr. Thomas Kaiser

- TOP 0** **Begrüßung, Erläuterung des Ablaufs**
- TOP 1** **Diskussion zusätzlicher Studien**
- TOP 2** **Interpretation der Studienergebnisse**
- **BVDD-Studie**
 - **UV-Spektren**
 - **Verblindungsstatus**
 - **Lebensqualität**
 - **SoleBPT vs. Bade-PUVA**
 - **TOMESA-Studie**
 - **Verblindung**
 - **Wahl der Kontrollintervention**
- TOP 3** **Vergleich Bade-PUVA vs. Orale PUVA**
- **Annehmlichkeit der beiden Behandlungsformen**
 - **Diskussion: Kanzerogenität der beiden Behandlungsformen**
- TOP 4** **Verschiedenes**

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
TOP 0: Begrüßung und Einleitung durch Hr. Dr. Thomas Kaiser	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begrüßung der Anwesenden ▪ Erläuterung der Tagesordnung und Einführung ▪ Erläuterung der Ziele der wissenschaftlichen Erörterung ▪ Vorstellungsrunde der Teilnehmer ▪ Ergänzung des TOP 2: BVDD-Studie um „Relevanz der UVB-Spektren“ ▪ Bitte um Ergänzungen der Tagesordnung unter TOP Verschiedenes
TOP 1: Diskussion zusätzlicher Studien	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte, in 2 Aspekte zu untergliedern: A) Vollständigkeit der Recherche des Vorberichtes; B) Diskussion der zitierten Studien
Janatzek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zu A): Die 2 genannten Studien von Schiffner et al. seien durch die Recherche identifiziert und im Rahmen des ersten Screenings gemäß den im Berichtsplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen worden. ▪ Genaue Erläuterung des Rechercheprozesses und der dokumentierten Schritte.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Im Bericht seien somit alle retrospektiven Studien ausgeschlossen. Damit lasse sich aber keine Aussage zu Folgeschäden oder langfristigen Nebenwirkungen machen. Hinweis auf Post Marketing Surveillance
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Aussage, dass prospektive kontrollierte Studien zur Bewertung langfristiger Vorteile nicht geeignet oder möglich seien, sei so nicht gerechtfertigt.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte, dieses Thema unter TOP 3 weiterzuverfolgen.
Elsner	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es wäre schön, auch retrospektive Studien mit einzubeziehen. So sei in der Klinik Bad Bentheim anhand der Entlassungsberichte die Verbesserung des PASI-Scores gut dokumentiert. Es sei problematisch hier einen prospektiven Studienansatz zu wählen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fordert auf, die folgenden 2 Aspekte zu trennen: A) Sind generell retrospektive Studien für das Projekt ungeeignet? B) Lässt sich in so einem Setting grundsätzlich keine prospektive Studie durchführen?
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte, neben dem Aspekt „retro – und prospektiv“ den Aspekt der Kontrolle zu beachten. Eine Kontrollgruppe müsse man fordern, zu diskutieren sei hingegen, inwieweit sich dies tatsächlich nur retrospektiv oder auch prospektiv realisieren lasse.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weist auf Probleme der Finanzierung von prospektiven kontrollierten Studien im Bereich der Photodermatologie hin. Auch Erfahrungsstudien – wie die aus Bad Bentheim – sollten zumindest teilweise berücksichtigt werden.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erläutert generell auch noch einmal das Problem der Finanzierung: Es sei heute fast noch immer so, dass die Kostenträger von Reha-Kliniken es ablehnen, randomisierte Studien durchführen zu lassen. Auch eine Vollerhebung würde bei retrospektiven nicht kontrollierten Studien wertvolle Hinweise geben.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragt, ob man es sich erlauben könne, Datenmaterial von 60 000 oder 70 000 Fallbeobachtungen wegzuschieben?

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragt Herrn Elsner, ob denn im Rahmen der zitierten Studie von Ständer et al. auch unerwünschte Ereignisse über lange Zeit nach dem Klinikaufenthalt dokumentiert worden sind?
Elsner	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antwortet, dass Herr Ständer schon bei einem Großteil der Patienten dokumentiert habe, ob bösartige Neubildungen aufgetreten seien.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragt nach, ob es also bei 70 000 Patienten eine systematische Nachbeobachtung gegeben habe?
Elsner	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antwortet, dass 70 000 die Studie nicht hergäbe.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Frage der Finanzierbarkeit von adäquaten Studien sprengt den Rahmen der Diskussion . ▪ Im Vorbericht habe man schon nicht randomisierte Studien eingeschlossen, obwohl man sich theoretisch auf RCTs hätte beschränken können. Die Psoriasis z. B. sei keine seltene Erkrankung, bei der man auf Fallberichte angewiesen sei. Aus anderen Bereichen der Medizin hätte man gelernt, dass man durchaus falsche Schlüsse aus der Dokumentation von Anwendungsbeobachtungen ziehen könne. ▪ Die Patientenzahl einer Studie oder hier konkret einer Beobachtungsstudie sei kein Garant für eine Verringerung des Bias einer Studie, ganz im Gegenteil.
ANMERKUNG	
Resch Hölzle Elsner Schäfer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Es folgte eine Grundsatzdiskussion zur Frage, Studien welcher Evidenzklasse zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollten. Diese wird hier nicht abgebildet, da im Vorfeld eine grundsätzliche Diskussion der Methodik des IQWiG, der Verfahrensordnung des G-BA aus der wissenschaftlichen Erörterung herausgenommen wurde, mit dem Hinweis, dass die wissenschaftliche Erörterung hier nicht als Forum diene, da man sich jederzeit zu den publizierten Methodikpapieren an anderer Stelle äußern könne. Die Diskussion zur Finanzierbarkeit von Studien wird ebenfalls nicht abgebildet, da sie für die Erstellung des Abschlussberichtes nicht relevant ist.</i>
TOP 2 Interpretation der Studienergebnisse	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BVDD/Studie/UV-Spektren 	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hierunter falle die Relevanz der Unterscheidung von UVB-Spektren in der BVDD-Studie. Auch die Frage der Subgruppenanalyse etc.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Im Vorfeld der Studie sei in intensiver Zusammenarbeit mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss klargestellt worden, dass die Kernfrage gewesen sei: Ist Photosoletherapie besser als Placebo. ▪ Post-hoc-Subgruppenanalysen dürfen nur nach Abschluss der primären Nutzenbewertung gefordert werden. Grundsätzlich sei man gerne dazu bereit, aber erst nach Abschluss des Verfahrens. ▪ Subgruppenanalysen seien mit dem Problem des multiplen Testens behaftet, wenn man hier konsequent adjustieren würde, könne man es sich gleich sparen.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Janatzek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konsens über Problematik von Subgruppenanalysen. Könnten nur der Orientierung dienen. ▪ Grundidee: der theoretische Gedanke, ob trockene Schmalspektrum-UVB-Therapie nicht schon so gut sei, dass eventuell das Bad keinen Zusatznutzen bringe. Hier wären ein paar Zahlen hilfreich gewesen.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf die multiple Regression, hier werde die Frage klar verneint.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha-/Beta Fehler seien uninteressant für diese Frage. Interessant seien die Effektschätzer der einzelnen Gruppen. ▪ Die im Abschlussbericht der Studie vorgelegte logistische Regression habe keinen Interaktionsterm enthalten.
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doch, Interaktion sei berechnet worden. Das sei von ihnen nachgereicht worden.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Das sei klar. Aber die Aussage von Herrn Resch beziehe sich auf den Abschlussbericht der Studie. Da sei das noch nicht enthalten gewesen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Also gebe es jetzt ein Ergebnis, dass von Ihnen (<i>Anmerkung: bezogen auf Herrn Resch und Brockow</i>) im Anhang zu ihrer Stellungnahme eingereicht worden sei? ▪ Zu dieser Tabelle noch Nachfragen seitens der Projektgruppe?
Thomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angabe zum p-Wert des Signifikanztests für den Interaktionsterm sei klar.
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beschreibt Aufbau der Tabellen.
Skipka	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nochmals Nachfragen zur Interpretierbarkeit
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptaussage sei doch, dass kein Interaktionseffekt herauskomme. Warum Interesse an Schmalspektrum-UVB-Subgruppe aus biologisch-klinischer Sicht?
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jetzt 2 Diskussionsebenen: Erstens: Ist die Tabelle hinreichend klar? Zweitens: Gibt es eine Rationale dafür, sich die Subgruppen anzuschauen?
Follmann	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Man könne hier den Vergleich der verschiedenen UVB-Spektren problemlos anhand der Punktschätzer anschauen. Grundlage dafür sei, dass in diversen Studien bzw. auch in Systematic Reviews und HTAs berichtet werde, dass die Wirksamkeit von Schmalband- und Breitband-UVB nicht per se identisch sei.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Von der biologischen Plausibilität her gebe es keine Grundlage, warum ein breites Spektrum, in dem das schmale enthalten sei, nicht wirken solle und das schmalere, in dem das breite drin ist, schon. Dazu gebe es nur wenige, kleine Studien, die möglicherweise von den Herstellern dieser teureren Bestrahlungsgeräte gesponsert würden, Stichwort: Publikationsbias. ▪ Die Interpretation der Werte der Tabelle müsse schon vorausgesetzt werden können.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sei es vor dem Hintergrund des möglichen Publikationsbias nicht gerade interessant und wichtig, hier aus den Daten der BVDD-Studie unabhängige Informationen zu bekommen? ▪ Zur Interpretation: Dies sei Sinn der Erörterung, um noch mal nachfragen zu können, wenn es vielleicht nicht in der Detailliertheit dargestellt sei, wie es habe sein können.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragestellung grundsätzlich interessant. Sei aber eine Fragestellung der Versorgung, da alle drei angewendeten Spektren von den Krankenkassen bezahlt würden.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Über Kritik an Subgruppenanalysen bestehe wohl Konsens. ▪ Hier aber Besonderheit: nicht Subgruppen bezüglich der Patientencharakteristika, sondern 3 unterschiedliche Therapien, analog zu 3 verschiedenen Dosierungsformen eines Wirkstoffes. Hier mache eine Trennung sowohl prä als auch post hoc Sinn.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Planung der Studie gemeinsam mit G-BA zur Fragestellung, ob PUVA-Bäder oder Solebäder gegenüber den 3 Standardtherapien einen Zusatznutzen haben. Die Überlegenheit lasse sich nicht weginterpretieren. Studie sei so durchgeführt worden, wie gefordert. ▪ Nach 4 bis 5 Jahren wisse man, dass die Schmalband-UVB die sinnvollere Methode sein möge, aber das sei nicht Fragestellung der Studie gewesen. ▪ BVDD-Umfrage habe ergeben: Derzeit verfügen 20 % der Niedergelassenen über diese Schmalspektrum-Röhren und 80 % eben nicht.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die 3 Strahlungstypen seien eben die Praxis, das könne man nicht ändern. Man könne aber noch weiter differenzieren nach Farbstofflampen, Hochdrucklampen. Das Emissionsspektrum ändere sich auch je nach Firma. Eine weitere Aufteilung führe nicht weiter. ▪ These, 311-nm-UVB sei so gut antipsoriatisch, dass anderweitig keine zusätzlichen Effekte erreicht werden könnten. Dies sei nicht haltbar, sonst würde man ja auch nicht Kombinationstherapien mit Retinoiden und PUVA durchführen.
Elsner	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bestätigt die Aussage: In seiner Klinik sei seit Anfang des Jahres alles auf UVB 311 umgestellt worden. Damit sehe man den direkten Vergleich zwischen Sole+UVB 311 und nur UVB 311. Da sei die Kombination eindeutig überlegen.
Thomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begründet noch mal die Rationale für die Fragestellung nach Differenzierung der UVB-Spektren. ▪ Nach Einsicht in die Tabellen sei man aber jetzt zu einer einheitlichen Bewertung gekommen, dass die vorliegenden Daten keine starken Hinweise auf eine besondere Bedeutung des Interaktionsterms lieferten, und dass weiterhin zur Kenntnis genommen werde, dass genauere Angaben zu Effektschätzern offenbar nicht mehr gegeben werden würden.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weist nochmals daraufhin, dass die Studie unabhängig vom G-BA bewertet werde. Es wäre schön gewesen, die Effektschätzer für die einzelnen Spektren zu haben.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wenn es nicht gehe, gehe es nicht.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aber deswegen sei die Studie ja nun nicht als schlecht beschrieben worden.
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Formulierung in der Zusammenfassung sei nicht ok.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die explorative Statistik werde sicher gemacht und publiziert, aber erst nach der Entscheidung bezüglich der vorab definierten Frage: Effekte auf die Versorgung.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beendet das Thema der verschiedenen Spektren und leitet zum Thema Verblindungsstatus über.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BVDD-Studie/ Verblindungsstatus 	
Elsner	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Verblindung sei nicht möglich: Salzwasser kribbele, schmecke salzig. Dies stehe ja aber auch so im Bericht.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zur Aussage: „Sole ist nicht verblindbar“: Das sei völlig klar. Verblindung sei aber nicht gleich Randomisierung. Natürlich könne man bestimmte Designaspekte in bestimmten Settings nicht anwenden, aber eine Randomisierung gehe im Prinzip immer. ▪ Als Qualitätskriterium in den vorliegenden Studien wäre aber eine sogenannte verblindete Zielgrößenerhebung möglich gewesen. Sei ja auch bei der BVDD-Studie versucht worden.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In der BVDD-Studie mehr untersucht als üblich: der Verblindungsstatus sei abgefragt und evaluiert worden.
Follmann	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thema der Verblindung im Vorbericht differenziert dargestellt. Patientenverblindung nicht möglich; grundsätzlich denkbar aber eine Verblindung der Erhebung des Outcomes. Der Vorbericht fordere und berücksichtige ja nicht nur verblindete Studien.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erläutert nochmals das Vorgehen bezüglich der Verblindung bei der BVDD-Studie.
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Habe den Eindruck, dass hier im Bericht mit unterschiedlichem Maß gemessen werde.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grundsätzlich sei Nichtverblindung eine Schwäche im Design. ▪ Es sei aber dargestellt worden, dass dies vermutlich in dieser Studie keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt habe. ▪ Dennoch gebe es ja Möglichkeiten, zumindest die Outcome-Erhebung zu verblinden, z.B. mit Hilfe von Digitalkameras und Fotodokumentationen.
Janatzek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grundlage des Berichts seien die verfügbaren Daten: Meist Volltextpublikationen, bei einigen Studien Abschlussberichte. Der Abschlussbericht der BVDD-Studie sei hinsichtlich der Transparenz geradezu vorbildlich. ▪ Gerade die transparente Darstellung der Verblindungsbestrebungen sowie der Evaluation der Verblindungsmaßnahmen habe dazu geführt, dass die Nicht-Verblindung der BVDD-Studie im Vorbericht differenziert habe bewertet werden können.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
<p>▪ BVDD-Studie/ Lebensqualität</p>	
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In der BVDD Studie sei eigentlich keine Lebensqualität gemessen worden, sondern vorwiegend Stigmatisierung. Dies sei halt mit berichtet worden. In der Studie sei also Lebensqualität nicht untersucht worden und insofern seien keine Angaben dazu zu machen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stehe denn im Vorbericht, dass die BVDD-Studie belege, dass es keinen Effekt auf die Lebensqualität gibt?
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es stehe so im Vorbericht.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Korrigiert: Zitat aus Vorbericht: „Es gibt keinen Beleg für einen Effekt der asynchronen Balneophototherapie.“
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weist auf Unterschied zwischen „Verfahren hat keinen Effekt auf die Lebensqualität“ und „Es fehlt der Beleg für einen Effekt der Lebensqualität“hin.
Thomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergänzt, im Vorbericht stehe konkret: „(...) keinen Beleg für Nutzen noch Schaden im Sinne der Lebensqualität“.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es müsse explizit geschrieben werden, dass dies nicht untersucht worden sei.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduktion des Hautbefundes sei nachgewiesen, also müsse sich das auch in der Lebensqualität niederschlagen. Man müsse sagen, da sei ein falscher Fragebogen benutzt worden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Man müsse dies also mehr in den Vordergrund rücken?
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Würde dies nicht als Manko des Abschlussberichtes der BVDD-Studie bezeichnen. Man habe eben den Parameter Stigmatisierung untersucht und da habe sich nichts ergeben. ▪ Die TOMESA-Studie habe andere Instrumente für die Lebensqualität eingesetzt, und da habe sich etwas ergeben. ▪ Man müsse dies im Bericht klarer darstellen, denn im Gremium (dem G-BA) lese keiner die 160 Seiten.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Also solle man darstellen, dass das, was untersucht wurde, im Grunde genommen gar nicht die Lebensqualität, sondern maximal Teilaspekte hiervon seien? ▪ Insofern müsse aber die Aussage bleiben, dass es in dieser Studie keinen Beleg für Vorteile bezüglich der Lebensqualität gemessen anhand adäquater Instrumente gebe.
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlerweile wisse man, das habe Herr Prof. Schmidt-Ott auch mehrfach publiziert, dass das Stigmatisierungsgefühl nichts mit dem Hautbefund zu tun habe.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Das sei ein interessanter Aspekt: Wenn Stigmatisierung, die sich ja offensichtlich unmittelbar auf die Lebensqualität auswirke, nicht direkt mit der Veränderung des Hautbefundes korreliere, dann könne man auch nicht sagen, dass eine Besserung des Hautbefundes per se eine Besserung der Lebensqualität nach sich ziehe.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es stelle sich die spannende Frage: Ist es denn so, dass Stigmatisierung und Lebensqualität 2 unterschiedliche Konstrukte sind?

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Das sei offensichtlich so.
Brockow	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Das sei abhängig davon, wie man Lebensqualität definiere. Welches Konstrukt dahinterstecke.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schließt diesen Diskussionspunkt mit dem Hinweis, dass man sich hiermit im Abschlussbericht sicher noch mal genauer befasse, und leitet über zum nächsten TOP.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BVDD- Studie/SoleBPT vs. Bade-PUVA 	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spricht Herrn Mahrle als Vertreter der DDG an, dass gemäß deren Stellungnahme im Vorbericht der Vergleich zwischen Bade-PUVA versus Photosoletherapie nicht richtig abgebildet sei.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Muss nachsehen.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zitiert Fazit: „(...) kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder einen Schaden des asynchronen Photosoletherapie gegenüber einem alleinigen Solebad“. ▪ Kritisiert, dass die Studie, deren Daten nicht interpretierbar seien, im Fazit erwähnt werden. Der „Hinweis auf Zusatznutzen“ könne vom schnellen Leser nicht gegen „Zusatznutzen“ abgegrenzt werden.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Findet auch die Darstellung „misleading“.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewertete Daten müssten aber gemäß Methodik entsprechend dargestellt werden. Man werde noch mal über die Art der Darstellung nachdenken. ▪ Beendet hiermit diesen Diskussionspunkt und kommt zu dem TOP TOMESA-Studie.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ TOMESA-Studie/ Verblindung 	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Das Thema Verblindung sei ja unter TOP 2 schon ausführlich diskutiert worden. Unter Berücksichtigung der TOMESA-Studie ergeben sich offensichtlich keine neuen Diskussionspunkte.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ TOMESA-Studie/ Wahl der Kontrollintervention 	
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verweist auf Stellungnahme der DDG und bittet Herrn Follmann, hieraus noch mal zu zitieren und Herrn Mahrle, anschließend dazu Stellung zu nehmen.
Follmann	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zitiert sinngemäß aus der Stellungnahme von Herrn Gollnick, dass im Bericht bemängelt worden sei, dass die TOMESA-Studie keinen Vergleichsarm „nur Sole oder Leitungswasser und UV“ untersucht habe. Dies kritisieren die Stellungnehmenden als wissenschaftlich nicht zutreffend. Eine Nutzenbewertung habe in aller Regel gegen das Standardverfahren zu erfolgen.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BVDD habe ja Leitungswasserkontrolle, TOMESA nicht. Es sei wohl gemeint, dass dies auch nicht so notwendig sei. ▪ Seiner Meinung nach sei das Leitungswasserbad als Kontrolle auch unethisch und gehe nicht.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Was sagt denn die Ethik-Kommission der BVDD-Studie dazu?
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulant bzw. Reha seien hier nicht zu vergleichen.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Frage der Ethik bleibe dieselbe, unabhängig vom Setting. ▪ Die BVDD-Studie habe ja nun gerade durch das spannende Design die Frage des Einflusses des Bades an sich beim Vergleich der trockenen versus Leitungswasser-UVB untersucht und einen offensichtlichen Effekt gezeigt. Dies hätte man auch gern bei der TOMESA-Studie untersucht gehabt. Zumal in der TOMESA-Studie auch der Effektschätzer gemessen anhand des Odds Ratio nur etwa bei 2 lag und damit deutlich niedriger als das Odds Ratio um 4 bei der BVDD-Studie. Dann sei doch die Frage legitim, welchen Anteil das Bad allein habe bzw. wie sich die Gesamteffekte änderten, wenn man das Bad „rausrechnen“ könne.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beendet den Diskussionspunkt, da keine weiteren Äußerungen zu diesem Thema kommen. Leitet die Mittagspause ein.
	PAUSE
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Da Frau Simon früher gehen müsse, werde ein Punkt aus „Verschiedenes“ vorgezogen. Bittet Frau Simon, sich zum Thema „Einbeziehung von HTA-Berichten und systematischen Übersichtsarbeiten im Vorbericht“ zu äußern.
Simon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ihr falle auf, dass im Gegensatz zum Berichtsplan im Vorbericht der Ausschlussgrund A4 aufgetaucht sei: „keine Studie, sondern Übersichtsarbeit/systematischer Review/HTA“. Bittet um Klärung, warum entgegen der Methodik dieser neue Ausschlussgrund aufgetaucht sei, wo doch gerade diese Publikationsquelle wertvolle Hinweise liefern könne.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Methodik sei definiert, genannte Publikationen als zusätzliche Quellen für die Primärrecherche zu nutzen. D.h., diese seien auch im Vorbericht enthalten. ▪ Zum Abschlussbericht erfolge dann auch ein inhaltlicher Abgleich. ▪ Nur zum jetzigen Zeitpunkt seien HTAs und systematische Übersichtsarbeiten nicht als Bewertungsgrundlage der Originalstudien anzusehen.
Simon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zitiert noch mal aus den Methoden: „Systematische Übersichtsarbeiten bzw. HTA-Berichte werden als zusammenfassende Darstellung der aktuellen Studienlage eine wertvolle Entscheidungsgrundlage darstellen.“ Geht davon aus, dass eben auch Inhalte berücksichtigt würden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dies müsse vielleicht in den Methoden noch etwas konkretisiert werden. ▪ Fakt sei, dass jedoch z. B. Effektschätzer aus Meta-Analysen von bestehenden systematischen Übersichtsarbeiten nicht in die Nutzenbewertung einfließen. Dennoch werde in der Diskussion ein inhaltlicher Abgleich vorgenommen.
Simon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Man werde also den Abschlussbericht abwarten müssen.
Follmann	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergänzt hierzu: Was Balneophototherapie anbetreffe, sei die Zahl von HTA-Berichten und systematischen Übersichtsarbeiten ja überschaubar. Auch beim Vorbericht sei nicht der Text bzw. Inhalt ausgeblendet und nur auf das Literaturverzeichnis geguckt worden. Hier habe sich das Problem gezeigt, dass diese eine wesentlich schmalere Datenbasis gehabt hätten. Der von der DKG zitierte DIMDI-HTA von Herrn Werfel schreibe zum Thema nur 3 bis 4 Sätze, die ganz konkret keine Zusatzinformationen hätten liefern können. Im Übrigen sei genau dieser HTA im Hintergrund zitiert.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Simon	▪ Schön.
Kaiser	▪ Beendet hiermit dieses Thema und leitet zum TOP 3 über.
TOP 3 Vergleich Bade-PUVA vs. orale PUVA	
▪ Annehmlichkeit der beiden Behandlungsformen	
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wichtige Punkte zum oralen Psoralen seien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ neben Übelkeit: Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen ▪ potentielle Hepatotoxizität ▪ Wirkung auf Cytochrom P450, damit Arzneimittelinteraktionen ▪ deutlich längere Photosensibilisierung im Vergleich zur topischen Applikation ▪ Zusätzlich habe die systematische im Gegensatz zur topischen Applikation die Indikationseinschränkung: „Schwere Formen der Psoriasis vulgaris“.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Das Statement im Fazit, dass die Bade-PUVA genauso wirksam sei wie die systemische, liege allen am Herzen. Davon müsse man jetzt die Unannehmlichkeiten bzw. Risiken trennen, und dann komme man zu dem Schluss, dass man letztlich immer die Bade-PUVA bevorzuge.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Betont die deutlichen Einschränkungen der Patienten durch die Lichtschutzbrille. Außerdem entstünden hohe Kosten, wenn eine Brille individuell mit entsprechenden Dioptrien angepasst werden müsse. Man könne im Fazit zur BVDD-Studie nicht subsumieren: „Es gibt keine Unterschiede bzgl. der Nebenwirkungen.“
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dies könne kein Fazit aus der BVDD-Studie sein, da diese diesen Vergleich ja gar nicht beinhalte. Die unterschiedlichen Indikationen machen nur Vergleiche in der Schnittmenge möglich. Die Nebenwirkungen der oralen PUVA zu betonen und auf die Patienten zu beziehen, für die diese Therapieoption nicht in Frage komme, mache wenig Sinn. ▪ Daher bräuchte man für die gleiche Indikation vergleichende Studien. Da gebe es nur wenige und das, was bei diesen wenigen herauskomme, sei dargestellt.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Ausschuss, der das lesen müsse, bekomme einen total falschen Eindruck.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beschrieben sei das worden, was in vergleichenden Studien gesehen worden sei. ▪ Fachinformationen gäben Informationen über Einzelfälle wieder, dies sei eine unsichere Datengrundlage.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Aussage: „es gebe keinen Hinweis darauf, dass orale mehr Schaden hätten“ sei blanker Unsinn. Das könne so nicht bleiben, egal auf welcher Grundlage man diese Aussage getroffen habe.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weist auf die Möglichkeit des Wechsels von 8-MOP auf 5-MOP oral zur Reduzierung des Auftretens von Übelkeit hin.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Übelkeit sei ja nun beschrieben im Vorbericht.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es gehe ja nicht nur um Übelkeit, sondern auch um Erbrechen. Den Patienten gehe es sehr schlecht.

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
Resch	<ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen ließen sich nun mal nicht auf der Basis von RCTs ausreichend beschreiben. Nebenwirkungen müssten durch die Post Marketing Surveillance erfasst werden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> Wenn man aber gerade die Vollständigkeit der Erhebung als wesentlichen Aspekt ansehe, dann seien ja viele Postmarketing-Bemühungen passé. Eine 5 % Meldung von unerwünschten Wirkungen könne hier auch nicht weiterführen.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> Diese könne man aber als Spitze des Eisbergs nehmen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> Widerspricht, da dieses Instrument bei einer Meldequote von wenigen Prozent für eine vergleichende Bewertung nicht geeignet sei.
Resch	<ul style="list-style-type: none"> Wisse nicht, ob dieses Instrument geeignet sei. Aber es sei besser als RCT.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> Unterbricht und fragt, wie die Autoren zu anderen Nebenwirkungen stünden, wie z. B. zur länger anhaltenden Phototoxizität.
Follmann	<ul style="list-style-type: none"> Verweist darauf, dass die Struktur des Vorberichts an sich bisher keine Diskussion vorsehe. Im Abschlussbericht werde man dieses Thema entsprechend aufnehmen. Korrigiert, dass bezüglich der offensichtlichen Nachteile nichts im Vorbericht stehe und verweist auf die entsprechende Stelle im Hintergrundteil.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> Findet dieses Statement hilfreich. Fragt, ob der Satz im Fazit gestrichen werde.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> Weist darauf hin, dass in diesem Rahmen nicht Wörter und Sätze des Berichtes konsentiert und dann festgelegt werden könnten.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> Erkundigt sich, warum im Bericht überhaupt die orale PUVA-Therapie auftauche, das sei doch nicht im Auftrag enthalten. Weder BVDD- noch TOMESA-Studien hätten dies verwendet.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> Klärt grundsätzliches Missverständnis, dass der Bericht nicht nur die Bewertung der 2 Studien beinhalte, sondern dass insgesamt die Balneophototherapie untersucht werden solle, und zwar im Vergleich zu allen möglichen Interventionen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> Beendet diesen Unterpunkt und leitet über zum folgenden Thema.
<ul style="list-style-type: none"> Diskussion: Kanzerogenität der beiden Behandlungsformen 	
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> Wirklich gute Daten zur Kanzerogenität gebe es nur für die systemische PUVA-Therapie. 1974 sei analog zur Röntgentherapie gleich eine Patientenkohorte aufgebaut worden, die man über fast 20 Jahre verfolgt habe. Nach 5 Jahren schon sei ein erhöhtes Hautkrebsrisiko festgestellt worden: im Verlauf etwa um den Faktor 11 bis 13 im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei Männern sei der Faktor bezogen auf genitale Tumoren bis zu 256, dies sei jedoch umstritten. Insgesamt sei allen Experten klar, dass die systemische PUVA ein erhebliches kanzerogenes Risiko habe. Zur Bade-PUVA gebe es noch nicht einmal kasuistische Berichte.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> Im Fazit müsse geschrieben werden, dass bei der oralen PUVA ein erheblich höheres Risiko der Kanzerogenität bestehe, bei der Bade-PUVA hingegen

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
	nicht.
Hölzle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dass in der Literatur nichts zu diesem Thema bei der Bade-PUVA zu finden sei, diene ja auch als Hinweis, dass es nichts gebe. Denn so etwas sei sehr publikationswürdig.
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Skandinavier blicken auf 30 Jahre Bade-PUVA zurück und hätten die größten Erfahrungen. Hier habe sich kein erhöhtes karzinogenes Risiko gezeigt. Zwar arbeiteten sie vorwiegend mit Trimethylpsoralen, aber es gebe auch eine finnische Studie, bei der man mit 8-MOP gearbeitet habe.
ANMERKUNG	
Lange Kaiser Resch Salzer Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Es schloss sich eine Methodendiskussion an, die hier nicht detailliert abgebildet wird, da sie grundsätzliche Fragen der Methodik der Schadensbewertung enthielt, wie z. B. welcher Studientyp theoretisch denkbar oder durchführbar wäre.</i>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beendet diesen TOP und kommt zum letzten Punkt.
TOP 4 Verschiedenes	
ANMERKUNG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Im Folgenden werden Aspekte und Beiträge gelistet, die nicht explizit in der TO genannt waren, sich aber dennoch ergaben und von Relevanz sind.</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien mit Halbseitenvergleich 	
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kritisiert die negative Darstellung des Halbseitenversuches. Dieser sei etwas typisch Dermatologisches: Man könne intraindividuell vergleichen mit Randomisierung. Der Vorteil sei, dass man physiologisch, zeitlich und örtlich simultane Verhältnisse habe. ▪ Im Vorbericht werde behauptet, eine Seite wirke immer auf die andere. Würde man das annehmen, dann würde ja die Diskriminierung viel schwerer werden und eine gefundene Signifikanz viel mehr bedeuten. Er könne die Kritik an diesem Design nicht nachvollziehen.
Follmann	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Im Vorbericht habe man nicht geschrieben, dass Halbseitenvergleiche nicht relevant seien, sondern lediglich auf die Besonderheit dieses Designs und mögliche Probleme bei der Interpretation dieser Studien hingewiesen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlägt vor, dieses Thema dann noch mal im Abschlussbericht zu berücksichtigen.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fazit 	
Mahrle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kritisiert das Fazit, Aussagen müssen gewichtet werden, man könne falsche indirekte Vergleiche ziehen. ▪ Müsse geändert werden, macht konkrete Vorschläge.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Punkte der heutigen Diskussion würden sicher bei der Überarbeitung des Fazits berücksichtigt werden.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klärt, dass keine, politisch motivierten, Änderungsvorschläge einfach in den Abschlussbericht übernommen würden. Die diskutierten Punkte würden sicherlich einfließen, in welcher Form und an welcher Stelle, dies bleibe den

<i>Verlaufsprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung</i>	
	Autoren jedoch vorbehalten. Es mache jetzt keinen Sinn, über Formulierungen und einzelne Sätze nochmals erneut zu diskutieren.
<p>▪ Ökonomische Bewertung</p>	
Resch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Merkt an, dass in der englischsprachigen Literatur die Nutzenbewertung nicht losgelöst von den damit eingesetzten Kosten, also der Wirtschaftlichkeit gesehen werde. Insofern stelle sich die Frage, ob dies hier auch noch geschehe.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weist zunächst darauf hin, dass in der englischsprachigen Literatur die Nutzenbewertung nicht grundsätzlich eine Kostenanalyse beinhalte. Sicherlich gebe es auch eine von den Kosten unabhängige Nutzenanalyse. ▪ In diesem Fall liege jedoch kein Auftrag hierzu vor. Wenn dies gewünscht sei, werde daraus ein eigener Auftrag entstehen.
<p>▪ Nachhaltigkeit der untersuchten Interventionen</p>	
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Punkt „Nachhaltigkeit der PUVA-Therapie gegenüber der Solebad-Therapie“ müsse im Abschlussbericht noch mal ein bisschen intensiver ausgearbeitet und dargestellt werden.
Lange	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragt nach, worauf sich denn jetzt dieser Punkt beziehe.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Er beziehe sich auf die Vorteile der Nachhaltigkeit von Bade-PUVA gegenüber der Sole+UVB in der BVDD-Studie.
Thomas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klärt, dass genau dies unter den sekundären Zielgrößen explizit dargestellt sei.
Janatzek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dies sei insbesondere auch in den Tabellen zu den einzelnen Zielkriterien detailliert dargestellt.
Salzer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Tabellen schaue sich doch niemand an.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbstverständlich würden alle Daten, die bewertet worden seien, auch entsprechend dargestellt. ▪ Fragt, ob noch offene Fragen zu klären seien. Da dies nicht der Fall war: ▪ Danksagung für konstruktive Diskussion ▪ Verabschiedung

Liste der in den Stellungnahmen genannten Studien

Publikation	Einteilung
Claes C, Kulp W, Greiner W, Graf von der Schulenburg JM, Werfel T. Therapie der mittelschweren und der schweren Psoriasis. In: Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland. DAHTA@DIMDI 2006.	HTA-Bericht Bereits im Vorbericht berücksichtigt
Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Empfehlungen. 4. Auflage 2005. K 3.8, Photochemotherapie: 510-525.	Leitlinie
Forschungsinstitut für Balneologie und Kurortwissenschaft. Bad Elster. Abschlussbericht zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis. Eine multizentrische, offene, randomisiert-kontrollierte Vergleichsstudie. Studienkurztitel: BP-BVDD. 2004.	RCT Bereits im Vorbericht berücksichtigt
Hannuksela A, Pukkala E, Hannuksela M, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish patients with psoriasis treated with trioxsalen bath PUVA. J Am Acad Dermatol. 1996; 35: 685-689.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Hannuksela-Svahn, A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. J Am Acad Dermatol. 1999; 40: 694-696.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. Br J Dermatol. 1999; 141: 497-501.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. Lancet. 1981; i: 853-857.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Lange S, Zschocke I, Seidenglanz A, Schiffler A, Zöllinger A, Amon U, Augustin M. Predictors of the Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Dermatol Psychosom. 2000; 1: 66-70.	Querschnittsstudie
Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Christensen OB, Andersson T, Torngren M, Molin L, et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. Lancet. 1991; 338: 91-93.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Berne B. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report. Arch Dermatol. 1992; 128: 1341-1344.	Kohortenstudie, retrospektiv, mit Kontrollgruppe Im vorliegenden Abschlussbericht für Fragestellung Kanzerogenität berücksichtigt

Publikation	Einteilung
Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wolfl G, Landthaler M, Glassl A, Walther T, Hofstadter F, Stolz W. Evaluation of a multicentre study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. <i>Br J Dermatol.</i> 2000; 142: 740-747.	Unkontrollierte Interventionsstudie
Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstadter F, Landthaler M, Stolz W. Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: Clinical and pharmacoeconomic implications. <i>Br J Dermatol.</i> 2001; 144: 1154-1160.	Unkontrollierte Interventionsstudie
Shephard SE, Panizzon RG. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. <i>Dermatology.</i> 1999; 199: 106-112.	Nicht systematische Übersichtsarbeit
Ständer M, Niederauer HH, Schropf F. 25 Jahre Balneophototherapie der Psoriasis. Erfahrungen an über 66 000 Patienten. <i>Akt Dermatol.</i> 2002; 28: 437-442.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. <i>N Engl J Med.</i> 1979; 300: 809-813.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. <i>J Invest Dermatol.</i> 1988; 91: 120-124.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Stern RS, Abel E, Wintroub B, Epstein JH, Tschen J, Wolf J, et al. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. <i>N Engl J Med.</i> 1990; 322: 1093-1097.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Stern RS, Bagheri S, Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2002; 47: 33-39.	Kohortenstudie, unkontrolliert bzw. ohne Prüf- oder Kontrollgruppe gemäß Berichtsplan
Tantcheva-Poor I, Servera-Llaneras M, Scharffetter-Kochanek K, Fuhr U. Liver cytochrome P450 CYP1A2 is markedly inhibited by systemic but not by bath PUVA in dermatological patients. <i>Br J Dermatol.</i> 2001; 144: 1127-1132.	Nicht randomisierte, kontrollierte Studie ohne Betrachtung patientenrelevanter Zielgrößen
Zschocke I, Hammelmann U, Augustin M. Therapeutischer Nutzen in der dermatologischen Behandlung. <i>Hautarzt.</i> 2005; 56: 839-846.	Querschnittsstudie

ANHANG F: Stellungnahmen

	Name	Institution	Seite
1	Johann Zellner	Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern	181
2	Dr. med. Bernd Salzer Prof. Dr. med. E. Hölzle	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V.	188
3	Prof. Dr. med. Harald Gollnick	Deutsche Dermatologische Gesellschaft	199
4	Dr. med. Claudia Simon	Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.	204
5	Dipl.-Kfm. Hans-Detlev Kunz	Deutscher Psoriasis Bund e.V.	206
6	Prof. Dr. med. habil. Jörn Elsner	Fachklinik Bad Bentheim	208
7	Dr. med. Thomas Brockow Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Resch	Forschungsinstitut für Balneologie und Kurortwissenschaft Bad Elster	213
8	Dr. med. Roman Schiffner	Kassenärztliche Bundesvereinigung	221
9	Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis	Städtisches Klinikum Dessau	223

Anhang F.1.: Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern



Eingangsstempel
EINGEGANGEN 10. Juli 2006

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

N04/04
Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Balneophototherapie hier synchrone Balneophototherapie

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern
c/o AOK Bayern
- 2.
- 3.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Johann Zellner (Vertreter der ARGE)
Institution: AOK Bayern
Anschrift: Carl-Wery-Straße 28, 81739 München
Tel./-Fax-Nr.: 089/62730166 Fax: 089/62730107
E-Mail-Adresse:

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.



Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.



Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.



Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.



Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.



(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

München, den 06.07.2006

Ort/Datum

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Fortsetzung Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern

1) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Neben den im Vorbericht des IQWiG auf Seite 142 aufgeführten Publikationen von Schiffner et al (Hautarzt 2002 und Eur J Dermatol 2002) fehlen zwei ebenfalls von Schiffner et al aus der Universitätsklinik Regensburg verfassten Publikationen zum Thema. Es ist erstaunlich, dass diese in hochrangigen dermatologischen Fachzeitschriften publizierten Arbeiten im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden wurden. Eine Überprüfung der Recherchestrategie wäre sinnvoll und empfehlenswert, da es nicht auszuschließen ist, dass weitere Publikationen fehlen.

Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wöfl G, Landthaler M, Gläbl A, Walther Th, Hofstädter F, Stolz W. Evaluation of a multicentre study of synchronous application of narrowband UVB phototherapy (TL-01) and bathing in Dead-sea-salt-solution for psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 2000; 142: 740-747

Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstädter F, Landthaler M, Stolz W. Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmacoeconomic implications. Br J Dermatol 2001; 144: 1154-1160

2) Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Das IQWiG kommt in seiner Bewertung der Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der synchronen Balneophototherapie (sBPT) (Modellvorhaben, Prüfplan-Nummern 411-KB-04-01-0000 und 411-KB-04-02-0000) zu dem Ergebnis, dass die vorgelegten Studien „grobe biometrische Mängel“ aufweisen (siehe Seite 64 im Vorbericht). Zu dieser Bewertung soll im Folgenden Stellung genommen werden.

1 Inhalte der biometrischen Bewertung

Laut Methodenpapier des IQWiG (Version 1.0, Stand 01. März 2005) und Kapitel 4.3.2. des Vorberichts sind folgende Kriterien für die Bewertung der biometrischen Qualität ausschlaggebend:

- Verblindung (Patienten / Behandler / Outcome-Erhebung)
- Randomisierung und allocation concealment
- Vergleichbarkeit der Therapiegruppen zu baseline
- Länge der Beobachtungsdauer
- Vollständige Beschreibung von Dropouts bzw. keine wesentliche Verletzung des ITT-Prinzips

Je nach Ergebnis der Bewertung dieser Kriterien sind die folgenden Kategorien zur Bewertung der biometrischen Qualität der Studien zu vergeben:

- Keine erkennbaren Mängel
- Leichte Mängel (Es wird davon ausgegangen dass deren Behebung die Ergebnisse und insbesondere die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde)
- Grobe Mängel (Es wird davon ausgegangen, dass deren Behebung die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage stellen könnte)
- unklar

2 Ergebnisse der biometrischen Bewertung der vorgelegten Studien durch das IQWiG

2.1 Verblindung

Die Verblindung der Therapie im Rahmen einer klinischen Studie ist (in degressiver Hierarchie) möglich durch Verblindung der

- Patienten und Behandler
- Behandler
- Outcomemessung

Eine **Verblindung der Patienten** war durch die getesteten Therapieformen (synchrones Bad mit Bestrahlung versus alleinige Bestrahlung) nicht möglich. Ebenso war das Prinzip des double-dummy nicht möglich, da für beide zu testenden Therapieformen kein adäquates (d.h. für den Fall eines double dummy erforderlichen ineffektiven) Placebo zur Verfügung gestellt werden kann. Dazu sei im Detail auf die Ausführungen im Prüfplan verwiesen, der dem IQWiG vorliegt. Ein Leitungswasserbad stellt demnach kein wirkfreies Placebo dar, ebenso wenig eine in der dermatologischen Praxis in Deutschland oder weltweit angewendete Standardbehandlung. Zudem stellen die Autoren des Vorberichts selber fest, dass ein Bad in Sole für den Patienten von einem Bad in Leitungswasser differenzierbar ist

Die Therapie erfordert die Behandlung durch einen Arzt. Ebenso muss das Zielkriterium (PASI resp. SCORAD) durch einen Arzt und nicht etwa eine Arzthelferin bewertet werden. Daher ist auch eine **Verblindung der Behandlung / Outcomemessung nicht möglich.**

Einziger Ausweg wäre eine Behandlung und Bewertung durch unterschiedliche Ärzte gewesen. Dies ist allerdings im deutschen ambulanten Studiensetting (und damit der Zielpopulation für die Studie) nicht möglich, da die meisten dermatologischen Praxen durch einen „Ein-Mann-Betrieb“ geführt werden und daher Zweitkonsultationen innerhalb der gleichen Praxis praktisch nicht möglich sind.

Es muss daher festgehalten werden, dass das IQWiG mit seiner Bewertung einer fehlenden Verblindung zwar im Grunde im Recht ist, eine solche Forderung für die Zielpopulation der Studie und auch der Outcomemessung im ambulanten Bereich allerdings unrealistisch ist. Um einen möglichen „Bewerter-Bias“ zu kontrollieren, wurden im Rahmen der Studie aber auch Sekundärparameter wie die Lebensqualität der Patienten erhoben. Die Lebensqualitätsfragebögen wurden dabei unabhängig von den Prüfern von den Patienten selbst ausgefüllt.

2.2 Vergleichbarkeit der Gruppen zu baseline

Die Vergleichbarkeit der Gruppen sollte durch eine erfolgte Randomisierung gewährleistet werden.

Die behauptete Nicht-Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen bezüglich des Hauttyps in der Studie bei Atopikern ist so nicht korrekt. Im Abschlussbericht (Tabelle 38/39 Seite 156) findet sich ein statistischer Test mit allen Hauttypen I-V, der zeigt, dass es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gibt ($p=0.1318$, nicht signifikant). Der im Vorbericht erwähnte p-Wert von 0.035 resultiert aus der künstlichen Zweiteilung in Typ I-II und Typ III-V (offenbar durch den Begutachter, da nicht aus dem Studienbericht zu entnehmen). Nach Hauttyp adjustierte Re-Analysen ergeben – wie das IQWiG korrekt bemerkt – keine Unterschiede in der Gesamtaussage der Studie (siehe dazu auch 3.).

2.3 Verletzung des ITT-Prinzips

Die Studie wurde sowohl nach dem Prinzip der observed cases (OC) als auch nach LOCF im Rahmen einer worst-case-Analyse ausgewertet.

Das IQWiG kommentiert im Rahmen der OC-Analyse die fehlenden Werte zu den intermittierenden Untersuchungsterminen im Gegensatz zu den fast vollständig vorliegenden Werten zu Behandlungsende sowie die „deutlich günstigeren“ Ergebnisse von OC für die Kontrollgruppe während der intermittierende Untersuchungstermine. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Prüfarzte dazu angehalten wurden, zur Abschlussvisite das Hauptzielkriterium zu dokumentieren. Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, sind daher ab individuellem Abbruchzeitpunkt in den intermittierenden Untersuchungsterminen nicht mehr gelistet. Es ist daher nur konsequent, wenn die Ergebnisse der OC-Analyse für die intermittierenden Untersuchungstermine positivere Ergebnisse zeigen. Die Dokumentationen zum Studienabschluss werden im Rahmen der OC-Analyse als „U7 / nach 35 Behandlungen oder Abschluss“, also dem Zeitpunkt der Hauptanalyse, ausgewertet.

Wie die Autoren des IQWiG daher selbst korrekt bemerken, ist das ITT-Prinzip adäquat angewandt worden.

2.4 Weitere spezifische Aspekte

In seinem Vorbericht schreibt das IQWiG: „Neben den allgemeinen Qualitätskriterien für randomisierte Studien sind bei der Bewertung einige weitere spezifische Aspekte zu beachten“. Diese sind laut Vorbericht:

- Wahl der Kontrollgruppe
- Anteil der schweren („major“) Protokollverletzungen
- Bewertung der Nachhaltigkeit und Spätkomplikationen

Diese Kriterien sollen im Folgenden detailliert betrachtet werden.

2.4.1.1 Wahl der Kontrollgruppe

Hinsichtlich der Wahl der Kontrollgruppe existiert eine Richtlinie der International Conference on Harmonisation (ICH-E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials). Die Wahl der Kontrollgruppe richtet sich nach der geplanten Aussage der Studie. Demnach unterscheiden sich Studienziele zum Nachweis der Überlegenheit

a) der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie und

b) der vergleichenden Wirksamkeit/Sicherheit/Risiko/Nutzen-Relation oder Nutzwert zweier Therapien (ICH-E10, Kap. 1.4).

Während es im ersten Fall um den Nachweis der Effektivität der Therapie *per se* geht, ist der Fokus im zweiten Fall auf einen Behandlungsvergleich und damit der Bewertung eines Zusatznutzens der neuen Therapie im Vergleich zur Referenztherapie gerichtet. Im Fall der vorliegenden Studie war daher eine vergleichende Wirksamkeit das adäquate Therapieziel.

Die ICH-Richtlinie (ICH-E10) definiert in Kapitel 2.4.1. eine aktive Kontrolle als „a known active drug“. Zum Nachweis der vergleichenden Wirksamkeit ist es ratsam, einen akzeptierten Standard als Komparator für die neu zu testende Therapie einzusetzen. Damit kann der Zusatznutzen im Vergleich zum bisherigen Standard nachgewiesen werden. Dies kann in einer 2-armigen Studie zum Vergleich von Testtherapie versus Standard erfolgen. Wird die Überlegenheit der Testtherapie im Rahmen der Studie nachgewiesen, so ist dieser Nachweis valide. Ist der Nachweis nicht gelungen, so kann das an die Studie beeinflussenden Faktoren hängen, die als „assay sensitivity“ bezeichnet werden. Daher wird in aktiven Vergleichsstudien gerne ein weiterer Placeboarm integriert. Vermag nicht einmal Standard einen Nachweis gegenüber Placebo zu erbringen, so ist die Studie durch nicht vorab erkannte Faktoren beeinflusst worden und man spricht von einer „failed study“.

Fortsetzung Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern

Im vorliegenden Fall der sBPT-Studien gelten bei der Wahl der Kontrolle folgende Überlegungen:

- Die Wahl eines Placebo zur internen Studienvvalidierung (assay sensitivity) erschien medizinisch unmöglich, da jede Therapieform, die den Anforderungen eines validen Placebos entsprächen, auch eine therapeutische Wirkung oder sogar eine Schädigung hervorrufen. Dies wurde im Studienprotokoll und auch Studienbericht hinreichend diskutiert. Ein Leitungswasserbad stellt demnach kein wirkfreies Placebo dar.
- Das Risiko des fehlenden Placebo als interne Validierung der Studie wurde in Kauf genommen. Da die Überlegenheit von sBPT für beide Indikationen gegenüber dem bisher gültigen Standard nachgewiesen werden konnte, hat sich die Risikobereitschaft der Sponsoren nachträglich betrachtet nicht negativ ausgewirkt und dennoch zu validen Studienergebnissen geführt.
- Im Vorbericht wird zusätzlich als Kontrollarm die Therapieform „LW + UVB“ gefordert. Den Autoren dieser Stellungnahme ist der Hintergrund dieser Forderung nicht erkenntlich:
 - LW+UVB als Standard war offensichtlich auch für die Planer der BP-BVDD-Studie nicht unmittelbar nahe liegend, da sie in einem ersten Schritt die Frage nach der Referenz zur asynchronen Balneophototherapie klären wollten. Zudem stellt sich den Autoren der Stellungnahme die Frage, ob für eine Nutzenbewertung des IQWiG jede theoretisch denkbare Therapieform oder nur die aktuell angewandten, respektive eine Standardtherapie als Vergleich dienen sollte.
 - Sollte diese zusätzliche Therapie den Zweck haben, die Wirksamkeit der Sole der sBPT zu überprüfen, so gilt folgendes festzuhalten:
 - in der BP-BVDD-Studie wurde nachgewiesen, dass die asynchrone BPT mit LW effektiver ist als UVB Monotherapie. Der Nachweis der Wirksamkeit der Sole in Kombination mit synchroner Bestrahlung könne allerdings nur in einem synchronen Therapieregime überprüft werden.
 - eine synchrone BPT mit Leitungswasser würde technisch aufgrund der konstanten Temperatur ein Umwälzverfahren benötigen, das aus hygienischen Gründen hohe Anteile an Desinfektionsmitteln erfordert. Dies birgt insbesondere für Patienten mit chronischen Hauterkrankungen ein unvertretbares Risikopotential.
 - abgesehen von der mangelnden Realisierbarkeit dieses Kontrollarms (siehe oben) stellen die Autoren des Vorberichts selbst fest, dass ein Bad in Sole für den Patienten von einem Bad in Leitungswasser differenzierbar ist (Salz auf der Haut nach dem Bad, Auftrieb während der Behandlung).

2.4.2 Anteil der schweren Protokollverletzungen

Im Studienbericht (Kapitel 14.1.3) wurden die Gründe für einen Ausschluss aus der ITT-Analyse tabelliert. Daran ist zu erkennen, dass in erster Linie zwei Hauptgründe für einen Ausschluss vorlagen:

- Weniger als 3 Behandlungen pro Woche (50- 60%) sowie
- keine Beobachtung von Follow-up (30-40%).

Hinsichtlich des Kriteriums „weniger als 3 Behandlungen pro Woche“ wurde deutlich, dass diese Forderung für das gewählte Studiensetting im ambulanten Bereich nur selten realisierbar ist. Dennoch wurde für die Studienplanung im Sinne der validen und vergleichbaren Planung ein einheitliches Behandlungsschema für beide Therapiearme angestrebt. Eine Abweichung dieses Planes (z.B. analog zu Dawe 2003) wurde bei der biometrischen Planung aus denselben Gründen verworfen, die die Autoren des Vorberichts auf Seite 53 anbringen.

Durch die konfirmatorische Analyse der ITT-Population als Primäranalyse wurde allerdings schon durch die Planung gewährleistet, dass die Studie die Wirksamkeit des realisierten Settings untersucht.

Hinsichtlich der Beobachtung zu Follow-up mussten die Studienleiter feststellen, dass Patienten nach Abschluss der Behandlung den Aufforderungen der Prüfarzte nur bedingt folgen, um die

Fortsetzung Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft der Krankenkassenverbände in Bayern

Nachhaltigkeit der Therapie zu überprüfen. Da die Überprüfung der Nachhaltigkeit ein Studienziel war, wurde diese auch als Kriterium in das Protokoll aufgenommen. Die mangelnde Compliance der Patienten zur Beobachtung der Nachhaltigkeit sowie die nur bedingte Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Nachhaltigkeitsphase rechtfertigt dieses Kriterium im Nachhinein nicht als „major“ Protokollverletzung und sollte unseres Erachtens nicht als Kriterium für die Definition eines „groben biometrischen Mangels“ herangezogen werden. Zudem bezieht sich die konfirmatorische Analyse des Endpunktes auf den Zeitpunkt der Therapiebeendigung, während die Auswertung des Hautzustandes am Ende der Follow-up-Phase rein explorativ angelegt war.

3 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der primäre Mangel der Studie in der fehlenden Verblindung liegt. Dies ist in 2.1 ausführlich kommentiert. Dieser Mangel hat bei der Bewertung der vom BP-BVDD vorgelegten Studie zum Ergebnis „leichte Mängel“ geführt, und damit das Gesamtergebnis der Studie nicht in Frage gestellt.

Die Autoren der Stellungnahme sind der Meinung, dass sowohl die Wahl einer in der Praxis nicht anwendbaren Kontrollgruppe als auch die gelockerte Definition der Protokollverletzungen bei einer primären Analyse nach ITT in keiner Weise zu einer veränderten Gesamtaussage geführt hätten.

Daher ist für die Autoren der Stellungnahme nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG zu der Bewertung „grobe biometrische Mängel“ kommt.

Zudem ist anzumerken, dass die Autoren des Vorberichts im Haupttext festhalten, dass die Studie eine signifikante Überlegenheit von sBPT gegenüber UVB nachweisen konnte (auch adjustiert nach Hauttyp). Im Fazit kommen sie allerdings zu dem Schluss, dass es für AD lediglich Hinweise (d.h. keinen Nachweis) für einen Zusatznutzen der sBPT gibt.

Diese Aussagen widersprechen sich und sind klärungsbedürftig insbesondere unter dem Aspekt, dass es sich bei beiden Studien um konfirmatorisch angelegte randomisierte kontrollierte Studien handelt. Die konfirmatorischen Tests konnten für beide Indikationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapieverfahren im Hauptzielkriterium nachweisen.

Anhang F.2.: Stellungnahme des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e.V.

Eingangskarte (rmt)

**Formblatt zur Anhörung (schriftlichen
Stellungnahme) zum Vorbericht**

Balneophototherapie N04/04

1. Salzer
2. Berndt, Dr. med
3. Sonderbeauftragter Balneo-Phototherapie des
Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen

Name: Dr. Berndt Salzer
Institution: BVDD (Berufsverband Deutsche Dermatologen e.V.)
Anschrift: Lothorst. 17-15, 74072 Heilbronn
Tel./Fax-Nr.: 07131-80301 Fax: 07131-962611
E-Mail-Adresse: bvdd@dr-salzer.de

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
- X 2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
- X 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe
entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Version 3, Stand: 03/2006

1

Fortsetzung Stellungnahme Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V.



**Berufsverband
Der Deutschen Dermatologen e.V.**
Sonderbeauftragter Balneo-Phototherapie
Ambulante Rehabilitation
Dr. med. Bernd Salzer

Hautarzt - Allergologie
Phlebologie - Umweltmedizin
Ambulante Operationen

Dr. med. Bernd Salzer - Lohtorstraße 17-19 - 74072 Heilbronn

An das
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
z. Hd. Herrn Prof. Sawicki
Dillenerstr. 27

Heilbronn, den 11.07.2006

51105 Köln

EMSEGANGEN 12. Juli 2006

Balneophototherapie N 04/04

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,
sehr geehrter Herr Dr. Lange,
sehr geehrte Damen und Herren,

bezugnehmend auf den Vorbericht N 04/04 – Nutzenbewertung der Balneophototherapie – erlauben wir uns die folgenden Hinweise bzw. Korrekturvorschläge:

Die Studie zur ambulanten Balneophototherapie des Berufsverbandes der deutschen Dermatologen (BVDD) wurde mit erheblichem Aufwand (1241 untersuchte Patienten) für die beteiligten niedergelassenen Ärzte durchgeführt und (erstmalig in der Geschichte der BRD) von diesen und dem BVDD selbst finanziert, um offene Fragen des gemeinsamen Bundesausschusses wissenschaftlich fundiert beantworten zu können.

Die Studie sollte die zusätzliche Wirksamkeit bestimmter Bäder (PUVA-Bad, Sole-Bad) vor Bestrahlung mit UVB bzw. UVA-Strahlen gegenüber der derzeit seit Jahren praktizierten Kassenleistung „trockene“ UVA bzw. UVB-Bestrahlungen belegen. Alle Bestrahlungsarten im UVB-Bereich (Schmalband UVB (311 nm), Breitband UVB, SUP) werden derzeit von den Kassen voll erstattet und bundesweit in dermatologischen Praxen angewandt.

Die Studie wurde in sehr enger Absprache mit dem gemeinsamen Bundesausschuss geplant und nach Absegnung durch den gemeinsamen Bundesausschuss entsprechend dem Studienplan durchgeführt.

Das Ergebnis unserer Studie belegt eindeutig die mehrfache (über 3-fache) Überlegenheit zusätzlicher Bäder (Sole-Bad, PUVA-Bad) gegenüber der derzeitigen (Kassen)-Standardversorgung (trockene UV-Bestrahlung)

Dass Ihrerseits jetzt Subgruppenanalysen zu einem Teil der angewendeten UVB-Spektren gewünscht werden entspricht nicht der Fragestellung der Studie und auch nicht der Fragestellung des gemeinsamen Bundesausschusses.

Dr. med. Bernd Salzer | Lohtorstraße 17 - 19 | 74072 Heilbronn

Seite 1 von 3

Tel.: 07131 - 80 30 1 | Fax: 07131 - 96 26 11 | Email: bvdd@dr-salzer.de

Fortsetzung Stellungnahme Bundesverband der Deutschen Dermatologen e.V.

Da die von uns beauftragten Biometriker (u. a. Prof. Resch, Bad-Elster) große Bedenken bezüglich Subgruppenanalysen (s. auch Schreiben Prof. Resch im Juni d. J.), die nicht im Studienprotokoll vorgesehen waren, geäußert wurden, können wir nur nochmals auf das mit dem gemeinsamen Bundesausschuss besprochene Studiendesign verweisen.

Unsere Studie wurde bewusst so designt, um zu zeigen, dass die derzeitige Versorgungsrealität in der BRD mit einfachen Mitteln (zusätzliche Bäder) für eine große Gruppe hautkranker Patienten (Psoriasispatienten ca. 3 % der Bevölkerung) deutlich verbessert werden kann. Das positive Ergebnis der Studie hat selbst Fachleute überrascht.

Die verschiedenen UVB-Spektren (Schmalband-UVB, Breitband-UVB) in unserer Studie als eine mögliche Schwäche darzustellen, die die Aussagekraft der ganzen Studie beeinträchtigen könnte, halten wir für falsch. Eine entsprechend geänderte Darstellung im Abschlussbericht halten wir daher für wünschenswert.

Wir möchten Sie desweiteren bitten, die im „Fazit“ Punkt 7. S. 106 ff. Ihres Vorberichtes getroffenen Aussagen zu überdenken.

1) Zusatznutzen oder –schaden der asynchronen Bade-PUVA gegenüber der oralen PUVA.

Hier bleiben Aspekte der wesentlich höheren Toxizität und Kanzerogenität der oralen PUVA völlig unberücksichtigt. (Begründung s. I). Auch bleibt im ganzen Vorbericht unerwähnt, dass Patienten am Tag einer oralen PUVA-Therapie (ca. 3 – 4x pro Woche) ganztägig, (auch in Innenräumen) eine „mafiosiähnliche“ Spezialsonnenbrille als Schutz für die Augen tragen müssen (Kosten der Brille ca. € 600.--). Bei Bade-PUVA ist dies nicht notwendig.

2) Zusatznutzen der asynchronen Photosoletherapie gegenüber alleinigem Solebad

Hierzu gibt es keine verwertbaren Daten (Begründung s. II). Daher ist auch keine Aussage möglich. Die im Fazit getroffene Feststellung sollte ganz gestrichen werden.

3) Krankheitsbezogene Lebensqualität der asynchronen Balneophototherapie

Eine Untersuchung entsprechender Parameter in der BVDD-Studie (asynchrone Bäder) ergab keinen Zusatznutzen.
In der TOMESA-Studie (synchrone UVB-Bestrahlung während Wannenbad) ergab sich ein Zusatznutzen.
Die Frage der Plausibilität dieser divergierenden Ergebnisse wird im Vorbericht nicht ausreichend diskutiert und im Fazit gar nicht dargestellt.

Fortsetzung Stellungnahme Bundesverband der Deutschen Dermatologen e.V.

Aufgrund der Dringlichkeit einer Wiedereinführung der ambulanten Balneophototherapie sowie der Auswirkungen eines negativen Bescheides auch im stationären Bereich, in dem die Balneophototherapie ungehindert in der von uns getesteten Form weiter durchgeführt wird, haben wir dieses Schreiben auch an den gemeinsamen Bundesausschuss weitergeleitet.

Für Rückfragen stehe ich per mail (bydd@dr-salzer.de, oder gerne auch telefonisch Praxis: 07131-80301; Handy: 0171-4757547 bis 18.07.2006 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Bernd Salzer

Dr. med. Bernd Salzer | Leichtenstraße 17 - 19 | 74072 Heilbronn
Tel.: 07131 - 80 30 1 | Fax: 07131 - 80 28 11 | Email: bydd@dr-salzer.de Seite 3 von 3

Fortsetzung Stellungnahme Bundesverband der Deutschen Dermatologen e.V.

Begründungen:

- I) Hier wird im Wesentlichen auf eine Stellungnahme von Herrn Prof. Hölzle (Oldenburg), dem Vorsitzenden der Deutschen Lichtforschungsgesellschaft, eine wissenschaftliche Sektion der Deutschen Dermatologischen Gemeinschaft (DDG) verwiesen (wird in Kürze nachgereicht).

Bei jahrzehntelangen Erfahrungen skandinavischer Dermatologen mit PUVA-Bädern wurde keine Zunahme von Hautmalignomen, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen beobachtet, während dies bei der oralen PUVA-Therapie insbesondere nach Berichten aus den USA als belegt gilt.

Neben der von Ihnen erwähnten Übelkeit gilt die orale PUVA-Therapie u. a. als hepatotoxisch (weiteres siehe Schreiben Prof. Hölzle).

- II) Für einen Vergleich eines alleinigen Solebades mit einer Sole-UVB-Therapie wird im Vorbericht nur eine einzige, kleine Studie herangezogen. (Leante-Labreze, 2001, n = 24 in der Solegruppe)
Die Ergebnisse dieser Studie werden von Ihnen richtiger Weise aufgrund statistischer Auffälligkeiten als „kaum interpretierbar“ eingestuft (siehe Vorbericht S. 79).
Sie sollten daher im Fazit auch nicht aufgeführt werden.



Eingangsstempel

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Prof. Dr. E. Hölzle

1. Bade-PUVA
2. versus systemische PUVA
3. Risiken und Nebenwirkungen

Name: Prof. Dr. med. E. Hölzle
Institution: Klinikum Oldenburg, Klinik f. Dermatologie
Anschrift: Dr. Eden-Str. 10, 26133 Oldenburg
Tel./Fax-Nr.: 0441/403 2851 Fax: 0441/403 2852
E-Mail-Adresse: hoelzle.erhard@klinikum-oldenburg.de

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung Stellungnahme Bundesverband der Deutschen Dermatologen e.V.



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten.
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten.
- Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und von allen Stellungnehmenden unterschrieben.
- Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Oldenburg, 18.06
Ort/Datum

[Handwritten Signature]
Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Fortsetzung Stellungnahme Bundesverband der Deutschen Dermatologen e.V.

Klinikum Oldenburg gGmbH • Dr.-Eden-Str. 10 • 26133 Oldenburg

Berufsverband der
Deutschen Dermatologen e. V.
Herrn Dr. med. Bernd Salzer
Lohtorstr. 17 – 19

74072 Heilbronn

Vorbericht „Balneo Phototherapie“

Im Vorbericht zur Bewertung der Balneo Phototherapie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wird auf der Seite 86 als Fazit im Vergleich zwischen Bade-PUVA und oraler PUVA der Schluß gezogen, daß „die Ergebnisse insgesamt nur als Hinweis auf einen möglichen Vorteil der Bade-PUVA hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit bewertet werden“.

Diese Aussage entspricht in keiner Weise der Realität, sondern es sind die nachfolgend genannten Argumente zu berücksichtigen.

Es ist auch in dem Vorbericht unbestritten, daß Bade-PUVA und orale PUVA bei allen bisher publizierten Indikationen, und insbesondere bei der Psoriasis, eine vergleichbare Wirksamkeit im Hinblick auf das Erzielen von Erscheinungsfreiheit oder Besserung des Hauterscheinungsbildes besitzen.

Im Hinblick auf Nebenwirkungen und Risiken unterscheiden sich diese beiden Therapieformen jedoch erheblich.

Die bei oraler PUVA verwendeten 8-Methoxypsoralen-Tabletten verursachen bei den meisten Patienten nicht nur Übelkeit, sondern häufig auch Erbrechen und Schwindelgefühl. Außerdem sind Arzneiexantheme nach 8-Methoxypsoralen beschrieben.

Darüber hinaus ist 8-Methoxypsoralen potentiell lebertoxisch und kann zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führen. So wird durch orale Aufnahme von 8-Methoxypsoralen das hepatische Cytochrom P450 CYP1A2 gehemmt, was bei einer PUVA-Bad-Anwendung nicht beobachtet werden kann. Auch kann es bei Leberfunktionsstörungen zu Verzögerungen der Ausscheidung von 8-Methoxypsoralen kommen, was dann zu überschießenden phototoxischen Reaktionen führen kann. Insgesamt setzt eine systemische PUVA-Behandlung eine intakte Leberfunktion voraus, und es ist auf Medikamentenwechselwirkungen zu achten.

Eine orale Gabe des Photosensibilisators führt zu einer Sensibilisierung des gesamten Integuments einschließlich des Kopfes und der Augen. Die Sensibilisierung dauert bei systemischer Gabe des 8-Methoxypsoralen mindestens 10 bis 12 Stunden, wogegen nach Bade-PUVA die Lichtempfindlichkeit nach ein bis zwei Stunden bereits vollständig abgeklungen ist. Dies hat zur Folge, daß ein Patient nach

Klinik für
Dermatologie
und Allergologie

Direktor:
Prof. Dr. med. E. Hölzle

Telefon:
Vermittlung
0441-403-0
Durchwahl
0441-403-2851

Telefax:
0441-403-2852
e-mail:
dermatologie@klinikum-oldenburg.de

Datum:
21.07.2006/ke

Geschäftsführer:
Dipl.-Volkswirt
Rudolf Mintrop

Vorsitzender des
Aufsichtsrates:
Bernd Zabel

Erfüllungsort und
Gerichtsstand
Oldenburg/Oldb.

HR B 4157
IK-Nr.: 260 340 740

- 2 -

oralen Einnahme des Photosensibilisators konsequenten Lichtschutz der freigetragenen Hautpartien einschließlich der Augen für den Rest des verbleibenden Therapietages üben muß. Besonders die Verordnung einer geeigneten Lichtschutzbrille ist aufwendig und kostenintensiv. Insgesamt führt dies zu einer deutlichen Erschwerung der Durchführung einer systemischen PUVA-Behandlung mit einer Verminderung der Lebensqualität des Patienten und zusätzlichen finanziellen Belastungen des Gesundheitssystems.

Bezüglich der Langzeitnebenwirkungen ist eindeutig belegt, daß infolge einer systemischen PUVA-Behandlung das Karzinomrisiko, abhängig von der verabfolgten UV-A-Dosis, erheblich ansteigt und um den Faktor 30 erhöht sein kann. Im Vergleich von weniger als 160 Behandlungen zu mehr als 260 Behandlungen erhöht sich das Risiko für die Entwicklung spinözellulärer Karzinome an der Haut um den Faktor 11 bis 13.

Das Risiko für das Auftreten von Präkanzerosen und spinözellulären Karzinomen im Bereich des männlichen Genitale im Zusammenhang mit systemischer PUVA-Behandlung wurde in einer amerikanischen Studie bis auf das 286-fache erhöht gefunden.

Demgegenüber ist bislang in keiner einzigen Studie nachgewiesen worden, daß mit der Bade-PUVA-Methode eine nennenswerte Erhöhung des Hautkarzinom-Risikos verbunden wäre. Dies gilt sowohl für das in Skandinavien verwendete Trimethylpsoralen wie auch das in Deutschland angewandte 8-Methoxypsoralen. Auch gibt es keinerlei kasuistische Mitteilungen, die Präkanzerosen oder Hautkarzinome im Zusammenhang mit Bade-PUVA beschreiben.

Aufgrund der dargestellten Sachlage wird ein verantwortungsbewußter Dermatologe bei freier Wahl der Therapiemodalitäten stets einer Bade-PUVA-Behandlung gegenüber der oralen Anwendung den Vorzug geben.

Prof. Dr. E. Hölzle
Vorsitzender der Sektion Photodermatologie
der Deutschen Gesellschaft für Photobiologie

Literatur

- Hannuksela A, Pukkala E, Hannuksela M, Karvonen J (1996) Cancer incidence among Finnish patients with psoriasis treated with trioxsalen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 35:685-689
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J (1999) Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 40:694-696
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J (1999) Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 40:694-696
- Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelof B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J (1999) Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 141:497-501
- Henseler T, Wolff K, Hönigsman H, Christophers E (1981) Oral 8-Methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis, The European PUVA Study: a Cooperative Study among 18 European Centres. *Lancet* 853-857

Fortsetzung Stellungnahme Bundesverband der Deutschen Dermatologen e.V.

- 3 -

- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E MD, Larkö O, Berne B (1992) Comparison of the Carcinogenic Potential of Trioxsalen Bath PUVA and Oral Methoxsalen PUVA. Arch Dermatol 128: 1341-1344
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, Christensen OB, Andersson T, Tömgren M, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L (1991) PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. Lancet 338: 91-93
- Shephard SE, Panizzon RG (1999) Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. Dermatology 199:106-112
- Stern RS and members of the photochemotherapy Follow-up Study (1990) Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. N Engl J Med 322: 1093-1097
- Stern RS, Bagheri S, Nichols K, (2002) The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA9 for psoriasis. J Am Acad Dermatol 47:33-9
- Stern RS, Lange R et al (1988) Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. J Invest Dermatol 91:120-124
- Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB et al (1979) Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral Methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. N Engl J Med 330: 809-813
- Tantcheva-Poór I., Servera-Llaneras M., Scharfetter-Kochanek K, Fuhr U (2000) Liver cytochrome P450 CYP1A2 is markedly inhibited by systemic but not by bath PUVA in dermatological patients. Br Journal of Dermatology 144:1127-1132

Anhang F.3.: Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft



EINGEGANGEN 13. Juli 2006

Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

N04/04: Balneophototherapie - Vorbericht - (vorläufige Nutzenbewertung)

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Prof. Dr. med. Harald Gollnick
Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

2.

3.



Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Nutzenbewertung der synchronen und asynchronen Balneophototherapie beauftragt worden.

Der Vorbericht des IQWiG (N04/04, 6/2005) kommt zur wesentlichen Schlussfolgerung, dass diese Behandlungen bei der Psoriasis vulgaris bzw. dem atopischen Ekzem einen nachweislichen klinischen Nutzen haben. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft begrüßt dieses erwartete Fazit, da es mit den Analysen der wissenschaftlichen Literatur wie auch mit der langjährigen klinischen Erfahrung übereinstimmt.

Weitere Interpretationen des Vorberichtes bedürfen jedoch einer Kommentierung und Korrektur:

1) Methodischer Ansatz

Die vom IQWiG gewählte methodische Vorgehensweise zur Erarbeitung der wissenschaftlichen Literatur ist korrekt, die formale Beschreibung der eingeschlossenen Arbeiten nachvollziehbar. Nach der rein technischen Darstellung der Ergebnisse fehlt jedoch die notwendige klinisch fundierte Interpretation, mit der die Ergebnisse hätten gewichtet werden müssen.

2) Vergleichende Bewertung der verschiedenen UV-Therapien

Die Autoren führen aus, dass die Bade-PUVA-Therapie gemäss der Studie des BVDD der Photosoletherapie nochmals überlegen sei. Hieraus könnte die unzulässige Schlussfolgerung entstehen, dass die Bade-PUVA-Therapie einen größeren Nutzen als die Photosoletherapie aufweise. Dies ist nicht der Fall. Richtig ist vielmehr, dass beide Balneophototherapien der trockenen UVB-Therapie signifikant überlegen waren und die Differenz der Effekstärken gegenüber dieser Vergleichstherapie weitaus größer waren als innerhalb der Balneophototherapien.

Die Autoren bemängeln, dass in der BVDD-Studie zwar eine Überlegenheit der Balneophototherapie gegenüber der "trockenen" UVB-Therapie gezeigt wurde, jedoch keine weitere Differenzierung im Vergleich etwa zur reinen Soletherapie oder Leitungswassertherapie + UV erfolgte. Letzteres ist aus wissenschaftlicher Sicht zutreffend, ignoriert aber die methodische Vorgabe, dass eine Nutzenbewertung in aller Regel gegen das Standardverfahren zu erfolgen hat und darüber hinaus ein so komplexes Studiendesign nicht realisierbar gewesen wäre. Dieses ist im vorliegenden Falle die "trockene" UVB-Therapie.

3) Vergleich der Bade-PUVA gegen orale PUVA

Die Autoren bemerken, dass die Bade-PUVA gegenüber der oralen PUVA keine Vorteile bis auf eine Verminderung von Übelkeit aufweise. Abgesehen davon, dass eben gerade letztere eine eindeutige Patienten-relevante Nebenwirkung darstellt, unterschlägt der Kommentar die Tatsache, dass mit der oralen PUVA per se weitere Nachteile für den Patienten verbunden sind, die nach klinischer Abwägung seit Jahren die Bade-PUVA-Therapie vorziehen lassen. Hierzu gehören beispielsweise Kontraindikationen gegen die Applikation des oralen Methoxsalens (Meladinine), relevante Arzneimittelinteraktionen sowie das Risiko von Schädigungen am Auge. Auch der hohe Aufwand einer bis zu 24stündigen kompletten UV-Protektion nach oraler PUVA stellt eine erhebliche patientenseitige Belastung dar, die unter Bade-PUVA gemindert ist. Insgesamt sprechen somit bei vergleichbarer Wirkstärke zahlreiche Patienten-relevante Nutzenvorteile für die Bade-PUVA im Vergleich zur systemischen PUVA-Therapie.

4) Patientenseitige Nutzen der Balneophototherapien

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen der BVDD-Studie, dass keine Belege für patientenseitige Nutzen (Lebensqualität) der asynchronen Balneophototherapie vorlägen. Zutreffend ist, dass das hier als "Lebensqualitätsinstrument" eingesetzte Verfahren keine signifikante prä/post-Besserung erkennen ließ. Festzustellen und zu betonen ist allerdings, dass es sich bei diesem Inventar nicht um ein



geeignetes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität handelt, sondern eher um einen Coping-Fragebogen. In dieser Studie wurde somit versäumt, die krankheitsbezogene Lebensqualität mit einem der geeigneten validierten Instrumente (DLQI, FLQA, Skindex) zu erfassen.

In Vorarbeiten zum Patienten-definierten Nutzen bei Hautkrankheiten konnte gezeigt werden, dass die in der BVDD-Studie untersuchten klinischen Zielkriterien (Klinischer Score, Reduktion des Hautbeschwerdebildes, Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit, Reduktion der unerwünschten Wirkungen) bei Psoriasis und atopischen Ekzemen von hohem Nutzen aus Patientensicht sind (Zschocke et al., Hautarzt 2005. Die signifikanten Effekte der Balneophototherapie auf diese Parameter belegen somit in eindrucksvoller Weise die Verbesserung Patienten-relevanter Nutzen. Hinzuweisen ist auch darauf, dass die Verbesserung des Hautzustandes bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen per se einen der wichtigsten Prädiktoren der Lebensqualitätsverbesserung darstellt (Lange 2000).

Für die synchrone Balneophototherapie gilt in gleicher Weise, dass die erwiesenen therapeutischen Effekte einen relevanten Patientennutzen aufweisen. Hier finden sich auch Belege für eine signifikant verbesserte Lebensqualität. Es ist nicht angemessen, diese mit dem Merkmal "eingeschränkt" zu versehen. Es ist vielmehr normal, dass unter mehreren Bereichen (Dimensionen) der Lebensqualität im Verlaufe einer Therapie nicht alle gleichermaßen reagibel sind.

Zusammengefasst belegen erneut nach Auffassung der DDG die vorliegenden wissenschaftlichen Daten für einen zweifelsfrei erwiesenen medizinischen und patientenseitigen Nutzen der synchronen und asynchronen Balneophototherapie. Es ist mit Nachdruck darauf hinzuweisen, dass die Verfügbarkeit anderer möglicher Therapieoptionen kein Anlass dafür sein sollte, den Nutzen der Balneophototherapie zu mindern. Es ist vielmehr von vordringlicher Bedeutung, dass die Patienten mit chronisch entzündlichen Hauterkrankungen ein breiteres Spektrum an wirksamen Therapieoptionen mit erwiesenem Nutzen zur Verfügung haben. Die Balneophototherapie weist diesen Nutzen auf und stellt einen seit über einem halben Jahrhundert wichtigen Baustein in der Versorgung der chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen dar.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Gollnick
Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Literatur:

Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zöllinger A, Amon U, Augustin M: Predictors of the Quality of Life in Patient with Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom* 1, 66-70, 2000

Zschocke I, Hammelmann U, Augustin M: Therapeutischer Nutzen in der dermatologischen Behandlung. *Hautarzt* 56: 839-846, 2005

Fortsetzung Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt. **Entf.**
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Magdeburg, 06.07.2006

Ort/Datum

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Anhang F.4.: Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft e.V.

		DEUTSCHE KRANKENHAUS GESELLSCHAFT	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki Dillenburgerstr. 27 51105 Köln		Bundesverband der Krankenhausträger in der Bundesrepublik Deutschland	
		EMGEGANGEN 03. Juli 2006	
Unser Zeichen	Telefon Durchwahl +49(0)30 39801-	Telefax +49(0)30 39801-	Datum
Dez. V/Si	1522		29.06.2006
Stellungnahme zum Vorbericht "Balneophototherapie"			
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki, sehr geehrte Damen und Herren,			
nachfolgend möchten wir zum Vorbericht N04/04 (Balneophototherapie) wie folgt Stellung nehmen:			
Der Bericht stellt die Thematik umfassend dar. Er beinhaltet jedoch einige Unklarheiten zur projektspezifischen Methodik, die die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse erschweren.			
In den Bericht wurden primär Studien der Evidenzstufen Ib und IIb nach den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses eingeschlossen (Einschlusskriterium E6). Obwohl das Institut selbst feststellt, dass die Evidenzlage begrenzt erscheint, wurden durch dieses Filterkriterium weitere 17 identifizierte Studien zur asynchronen Balneophototherapie und 11 Studien zur synchronen Balneophototherapie von der Bewertung ausgeschlossen. Dies erscheint insbesondere im Hinblick auf die aufgrund der geringen Datenlage nicht durchführbaren Meta- und Subgruppenanalysen diskussionswürdig, zumal in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (als Auftraggeber) explizit die Einbeziehung von Studien niedrigerer Evidenzstufe bei nachvollziehbaren Gründen genannt wird.			
Aus dem Bericht ist das neu hinzugefügte Ausschlusskriterium A4 „Keine Studie, sondern Übersichtsarbeit/systematischer Review/HTA“ nicht erklärbar. Hier wird ohne nachvollziehbare Erläuterungen abweichend vom Methodenpapier des IQWiG (Version 1.0 vom 01.03.2005) verfahren, in dem festgehalten ist, dass „systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) und HTA-Berichte als zusammenfassende Darstellung der aktuellen Studienlage eine wertvolle Entscheidungsgrundlage (...) darstellen. Das Institut wird bei der Erstellung von			
Postfach 12 0555 D-10555 Berlin	Telefon +49(0)30 39801-0	dkgmit@dkgev.de http://www.dkg-ev.de	Deutsche Bank AG Berlin Kto.-Nr. 665 11 77 (BLZ 100 700 00)
Wegelystraße 3 D-10623 Berlin	Telefax +49(0)30 39801-3000	USI-IdNr. DE119355528	Postbank Köln Kto.-Nr. 117 711-504 (BLZ 370 100 50)

Fortsetzung Stellungnahme Deutsche Krankenhausgesellschaft

Berichten und Patienteninformationen auf vorliegende systematische Übersichten und HTA-Berichte zurückgreifen" (Methodenpapier Seite 53). Auch stellt das Institut an sich den Anspruch, den „Ein- oder Ausschluss bereits vorhandener HTA-Berichte nachvollziehbar" zu dokumentieren (Methodenpapier Seite 55). Der Hinweis im Vorbericht, dass „alle in SR/HTA-Berichten erwähnten Studien überprüft und gegebenenfalls beschafft wurden" (Vorbericht Seite 16) reicht u. E. nicht aus, da gerade die Zusammenfassungen der SR/HTA-Berichte Hinweise auf einen Nutzen (oder Schaden) geben können und abseits von der selbstverständlichen Berücksichtigung der Literatur diskutiert werden müssten. In der Literaturrecherche wurden durch das Institut immerhin 26 Übersichtsarbeiten/SR/HTA-Berichte zur asynchronen Balneophototherapie identifiziert und 9 Arbeiten zur synchronen Balneophototherapie. Diese Anzahl lässt ein erhebliches Interesse an Aussagen zur Thematik vermuten. Aktuell wurde z. B. vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in der Schriftenreihe HTA ein Bericht zur „Therapie der mittelschweren und der schweren Psoriasis" veröffentlicht. (abrufbar unter http://qripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta133_bericht_de.pdf)

Im Vorbericht des IQWiG vermissen wir weiterhin Erläuterungen zur Bewertung von Subgruppen. Obwohl diesbezügliche Analysen aufgrund der niedrigen Anzahl berücksichtigter Studien (11 Studien bzw. Abschlussberichte bei der asynchronen Balneophototherapie und 2 Abschlussberichte bei der synchronen Balneophototherapie) und fehlenden Voraussetzungen der Daten für eine Analyse nicht möglich waren, könnte dennoch in der Ergebnisbeschreibung auf den Schweregrad der jeweils untersuchten Population bzw. die Akutizität der Erkrankung eingegangen werden, zumal dem Vorbericht zu entnehmen ist, dass sich die Studien hinsichtlich des Schweregrades der einbezogenen Patienten unterscheiden.

Im Übrigen weisen wir darauf hin, dass es sich bei den vorstehenden Ausführungen nicht um eine abschließende Stellungnahme handelt, da eine umfassende und fundierte formale und inhaltliche Prüfung des Berichtes in der Kürze der vom Institut zur Verfügung gestellten Zeit nicht möglich war. Wir behalten uns daher vor, in das Verfahren gegebenenfalls weitere Aspekte einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. C. Simon
Referentin
Dezernat Medizin

Anhang F.5.: Stellungnahme des Deutschen Psoriasis Bundes e.V.



Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)
Über 30 Jahre Selbsthilfe bei Schuppenflechte
Seewartenstraße 10 · 20459 Hamburg
Telefon 040 / 22 33 99 0 · Telefax 040 / 22 33 99 22
E-Mail: info@psoriasis-bund.de
Internet: www.psoriasis-bund.de

DPB · Seewartenstraße 10 · 20459 Hamburg

Herrn
Dr. Markus Follmann
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Vorstand:
Horst von Zitzewitz (Vorsitzender)
Bernd Rodeck (stellv. Vorsitzender)
Franziska Bieber
Joachim Koza
PD Dr. Thomas Rosenbach

Bank für Sozialwirtschaft Hannover
Konto-Nr. 74 234 00 · BLZ 251 205 10
BIC BFSWDE33HAN
IBAN DE68 2512 0510 0007 4234 00

Postbank AG Hamburg
Konto-Nr. 2018-209 · BLZ 200 100 20

Amtsgericht Hamburg 69 VR 7970

USt-Nr. 17/413/00350

USt-ID-Nr. DE118713326

Hamburg, den 06.07.2006

Vorbericht Ambulante Balneo-Phototherapie

Sehr geehrter Herr Dr. Follmann,

wir nutzen die eingeräumte Frist, um zum Vorbericht auf einen unrichtig dargestellten Sachverhalt aufmerksam zu machen.

Im Fazit auf Seite 106 heißt es unter der Überschrift „Indikation: Psoriasis vulgaris“:

„Es gibt keine Hinweise auf einen Zusatznutzen oder einen Schaden der asynchronen Bade-PUVA gegenüber der oralen PUVA mit Ausnahme der Minderung von Übelkeit.“

Diese Aussage ist wissenschaftlich nicht haltbar.

1. Es ist ein deutlicher Zusatznutzen, dass die Anfangsdosis bei Bade-PUVA für alle Hauttypen deutlich geringer ist.
2. Bade-PUVA kommt mit einer geringeren wöchentlichen Steigerung der Dosis aus.
3. Wegen besserer Sensibilisierung sind die Bestrahlungsdosen bei der Bade-PUVA-Behandlung generell geringer. Das heißt, eine in der absoluten Höhe vertretbare kumulative Gesamtdosis wird über das Lebensalter gesehen, später erreicht.
4. Die orale Gabe von 8-Mop bzw. 5-Mop bedeutet für den Patienten einen ganztägigen Lichtschutz (12 Stunden), tragen einer speziellen Sonnenbrille und fast kein Aufenthalt im Freien oder direkt hinter Fensterscheiben.
5. Bade-PUVA vermeidet neben Übelkeit auch gelegentlichen Kopfschmerz oder Schwindelgefühl.
6. Bei einer höher dosierten oralen UVA-Therapie ist die Provokation von Genoinen-Photodermatosen möglich.
7. Werden unbeabsichtigt phototoxische Substanzen oder Medikamente äußerlich oder systemisch genommen, können gerade bei der oralen Behandlung überschießende

- 1 -

Mitgliedschaften: **B.A.G.H.** | | **EUROPSO** | | **VDZ** | **DBR** | Gedruckt auf Umweltschutzpapier

Fortsetzung Stellungnahme Deutscher Psoriasis Bund

phototoxische Hautreaktionen entstehen. Diese Effekte sind bei Bade-PUVA wegen der Penetration über die Haut, als deutlich geringer anzusehen.

8. Nach unserer Auffassung hat die Bade-PUVA-Therapie im Gegensatz zu Ihrer Feststellung gegenüber der oralen PUVA nicht nur den skizzierten medizinischen Zusatznutzen, sondern ganz besonders einen, die Lebensqualität des Patienten erhöhenden. Es macht einen deutlichen Unterschied, ob man über einen ganzen Tag sich den Bedingungen des absoluten Lichtschutzes aussetzen muss oder nach relativ kurzer Zeit (zwei Stunden) der Behandlung wieder am täglichen Leben vollumfänglich teilhaben kann.

Zu den Hinweisen der Textziffern 1. 7. verweisen wir nicht nur auf den Sachverstand unseres Wissenschaftlichen Beirats, sondern auch auf: Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Empfehlungen, 4. Auflage 2005, K 3.8, Photochemotherapie, S. 510-525.

Wir bitten Sie, Ihr Fazit den Sachverhalten anzupassen.

Mit freundlichen Grüßen

DEUTSCHER PSORIASIS BUND e.V.



Dipl.-Kfm. Hans-Detlev Kunz
Geschäftsführer

Anhang F.6.: Stellungnahme der Fachklinik Bad Bentheim



Eingangsstempel

Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Nutzenbewertung der Balneophototherapie

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1.
2.
3.

Klinik für Dermatologie und Allergologie
Akutklinik, Rehabilitation und Ambulanz
Chefarzt: Prof. Dr. med. Jörn Elsner
Hautarzt - Allergologie
Fachklinik Bad Bentheim
Am Bade 1, 48455 Bad Bentheim
Tel. 05922/74-5210, Fax: 05922/74-74521
eMail: dermatologie@fk-bentheim.de

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Klinik für Dermatologie und Allergologie
Institution: Akutklinik, Rehabilitation und Ambulanz
Anschrift: Chefarzt: Prof. Dr. med. Jörn Elsner
Hautarzt - Allergologie
Fachklinik Bad Bentheim
Am Bade 1, 48455 Bad Bentheim
Tel./Fax-Nr.: Tel. 05922/74-5210, Fax: 05922/74-74521
E-Mail-Adresse: eMail: dermatologie@fk-bentheim.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung Stellungnahme Fachklinik Bad Bentheim



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten**.



Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten**.



Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

*für 7+2
nicht
erforderl.*



→ 3+4

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.



Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)



Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Bad Bentheim, 06.07.06
Ort/Datum

[Handwritten Signature]
Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Fortsetzung Stellungnahme Fachklinik Bad Bentheim

<p>FACHKLINIK BAD BENTHEIM Ihr Gesundheitszentrum</p>	<p>EINGEGANGEN 10. Juli 2006</p> <p>KLINIK FÜR DERMATOLOGIE UND ALLERGOLOGIE • AKUTKLINIK, REHABILITATION UND AMBULANZ •</p>
<p>AM BADE 1 · 48455 BAD BENTHEIM</p> <p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki Dillenburger Str. 27</p> <p>51105 Köln</p>	<p>Chefarzt Prof. Dr. med. Jörn Elsner Dermatologe und Allergologe</p> <p>FACHKLINIK BAD BENTHEIM Thermalsole- und Schwefelbad Bentheim GmbH Am Bade 1 · 48455 Bad Bentheim www.fk-bentheim.de</p> <p>Klinik Telefon: 059 22 / 74-5210 Telefax: 059 22 / 74-745210 eMail: dermatologie@fk-bentheim.de</p> <p>Ambulanz Telefon: 059 22 / 74-5270 Telefax: 059 22 / 74-745270</p>
	<p>06.07.2006</p>
<p>Stellungnahme im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht: IQWiG. Nutzenbewertung der Balneophototherapie. Vorbericht N04/04. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Juni 2006</p>	
<p>Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,</p> <p>mit diesem Schreiben nehmen wir Stellung zum obigen Vorbericht zur Balneophototherapie, das entsprechende Formblatt zur „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ liegt diesem Schreiben bei. In unserer Stellungnahme fokussieren wir uns auf die Sole-Photo-Therapie.</p> <p>Der Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) befasst sich mit der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Balneophototherapie und ist von dem Gemeinsamen Bundesausschuss in Auftrag gegeben (1). Bezüglich der Sole-Photo-Therapie wurde dabei bezüglich der Indikation Psoriasis vulgaris folgendes Fazit gezogen (1): „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole+UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch LW+UVB) im Hinblick auf die Therapieziele Reduktion des Hautbeschwerdebildes und Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit. Allerdings gelten auch diese Aussagen nur für eine Mischung der in Deutschland zur Anwendung kommenden UVB-Bestrahlungsspektren.“</p> <p>In dem Gutachten des IQWiGs wurden Leitlinien und Studien eingeschlossen, die die Wirksamkeit der Sole-Photo-Therapie untersuchten. Eine der Hauptstudien war dabei die vom Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD) in Auftrag gegebene Studie („BP-BVDD-Studie“) „Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis“ (2). Mithilfe statistischer Methoden und Metaanalysen bereits publizierter Studien wurde untersucht, ob die Balneophototherapie einen positiven Effekt insbesondere auf die Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) hat.</p>	
<p>Stellungnahme Prof. Dr. J. Elsner: Nutzenbewertung der Balneophototherapie 1</p>	
<p>Kreispostkasse Bad Bentheim · BLZ 267 500 01 · Konto-Nr 1 001 403 (BAN 0553 2675 0000 0014 03 DIC N04ADL21N0H) Grafschafter Volksbank · BLZ 280 699 56 · Konto-Nr. 120 923 000</p>	<p>IK 260341115 IK 260341514</p> <p>Ust.-Id. Nr. DE117036567 Steuer-Nr. 55/273/00396 Amtsgericht Nordhorn · HRB 244</p>

Fortsetzung Stellungnahme Fachklinik Bad Bentheim

FACHKLINIK BAD BENTHEIM
Ihr Gesundheitszentrum

Die Wirksamkeit der Sole-Photo-Therapie bei Hauterkrankungen ist seit Jahrtausenden bekannt (4). In der Antike wurde die Heliotalasso-Therapie entwickelt, eine Sonnen-Meeres-Klima-Therapie, bei der direkter Salzwasserkontakt, die eingeatmeten Aerosole des Salzwassers sowie die UV- und Wärmestrahlung der Sonne zusammenwirken. Andere Formen der Klimatherapie benutzen als Heliotherapie allein die Sonnenstrahlung oder als Heliobalneo-Therapie die kombinierte Anwendung von Salzwasserbädern und Sonnenlicht [4]. In den klimatherapeutischen Rehabilitationszentren an der Nord- und Ostsee und am Toten Meer, sowie in den dem „Toten Meer nachgestellten“ Kliniken wie die Fachklinik Bad Bentheim, werden als Indikationen atopische Dermatitis (Neurodermitis), alle Psoriasisformen, Pruritus- und Prurigo-Erkrankungen seit Jahrzehnten erfolgreich behandelt.

Eine wichtige Anmerkung besteht darin, ob eine bereits seit mehreren Jahrhunderten angewandte Therapie mit den heutigen methodischen Werkzeugen nochmals so untersucht werden muss, um für diese Therapieform einen hohen Evidenzgrad der Wirksamkeit nachzuweisen. Insbesondere eine prospektiv randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblind durchgeführte Studie, die bekanntlich die höchste Evidenzstufe hat, lässt sich für die Balneophototherapie methodisch nicht durchführen. Daher wurden bei der Metaanalyse des IQWiG zahlreiche Studien und andere Publikationen ausgeschlossen, die die Effektivität der Balneophototherapie zeigten. In dem gesamten Datenkollektiv der IQWiG-Studie (1) wurde kein einziger Patient der Fachklinik Bad Bentheim eingeschlossen und keine Arbeiten aus dieser Klinik zitiert (3). Das Fehlen von Studien höherer Evidenzstufen ist aber auch dadurch erklärlich, dass aus ethischen Gründen eine wirksame Therapieform den Patienten nicht vorenthalten werden darf.

Die Frage ist also, muss die Wirksamkeit einer Therapieform – die unter anderem aus den bisherigen Entlassungsberichten der einschlägig bekannten Rehabilitationskliniken der Nord- und Ostseebäder, der Kliniken am Toten Meer und der Rehabilitationskliniken im Binnenland (z.B. Fachklinik Bad Bentheim) medizinisch einwandfrei dokumentiert ist, und deren Wirksamkeit durch die Erfahrungen der Patienten mit Psoriasis oder atopischer Dermatitis in Form eines Sommer-Urlaubs am Meer unterstrichen wird – in unserer heutigen Zeit nochmals mit den Werkzeugen der evidenzbasierten Medizin untersucht werden? Müssten dann nicht auch andere ältere Therapieregime auf den Prüfstand, die heute im klinischen Alltag einen goldenen Standard in der Basistherapie (z.B. Methotrexat oder systemische Steroide bei schwerer Form einer Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthritis) darstellen, bei denen aber aufgrund der publizierten Daten keine eindeutige Evidenzlage vorliegt?

Aufgrund der Datenlage von über 70.000 Patienten in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Fachklinik Bad Bentheim können wir den Nachweis der Wirksamkeit der Sole-Photo-Therapie mit Breitband-UV-B und UV-B311 bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und atopischer Dermatitis erbringen. In der Besserung der Schweregrade dieser Erkrankungen, die in Form des SCORADs (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) bei der atopischen Dermatitis und des PASIs (Psoriasis Area and Severity Index) bei der Psoriasis vulgaris in unserer Klinik standardmäßig vor und

Fortsetzung Stellungnahme Fachklinik Bad Bentheim

FACHKLINIK BAD BENTHEIM

Ihr Gesundheitszentrum

WERNERHEIMSTRASSE 10 · 48699 BAD BENTHEIM · TEL. 05271 94-100

nach der Therapie dokumentiert werden, lässt sich zweifelsfrei die Wirksamkeit der Sole-Photo-Therapie nachweisen.

Wie aus den alltäglichen Behandlungserfahrungen der Patienten und Ärzte hervorgeht, können wir die Wirksamkeit der Balneo-Photo-Therapie bei entzündlichen Hauterkrankungen – vor allem bei der Psoriasis vulgaris und atopischen Dermatitis – nur unterstreichen. Damit stellt die Balneophototherapie eine wichtige Standard-Therapiesäule in der Behandlung dieser Erkrankungen dar. Gerne würden wir Sie und Ihre Mitarbeiter hier vor Ort einladen, um Ihnen Einblicke in die Balneophototherapie als sehr alte und sehr effiziente Therapieform nicht nur bei Psoriasis-Formen, sondern auch bei atopischer Dermatitis und weiteren entzündlichen Hauterkrankungen geben zu können.

Literatur:

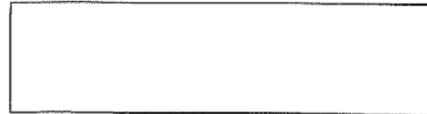
- 1.) IQWiG. Nutzenbewertung der Balneophototherapie. Vorbericht N04/04. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Juni 2006.
- 2.) Forschungsinstitut für Balneologie und Kurortwissenschaft Bad Elster. Abschlussbericht zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis. Eine multizentrische, offene, randomisiert-kontrollierte Vergleichsstudie. Studienkurztitel: BP-BVDD. 2004.
- 3.) Ständer M, Niederauer HN, Schröpl F. 25 Jahre Balneophototherapie der Psoriasis: Erfahrungen an über 66.000 Patienten. Akt Dermatol 28:437-442, 2002
- 4.) AWMF-Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD): Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie, 2002

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. habil. Jörn Elsner

Anlagen

Anhang F.7. Stellungnahme des Forschungsinstitutes für Balneologie und Kurortwissenschaft Bad Elster



Formblatt zur Anhörung (schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Balneophototherapie N04/04

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Reck, Karl-Ludwig, Prof.; CRO-Verantwortliches der BVDD-Studie
2. Brockow, Thomas; Dr. med.; methodischer Projektleiter der BVDD-Studie
- 3.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Name: Dr. med. Thomas Brockow
Institution: FBK Bad Elster
Anschrift: Lindenstraße 5, 08645 Bad Elster
Tel./Fax-Nr.: 037437/55728 FAX: 037437/55
E-Mail-Adresse: thomas.brockow@fbk.sms.sachsen.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt:

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien
2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik
(bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege)

Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **5 DIN-A4-Seiten.**
- Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal **10 DIN-A4-Seiten.**
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle substantiellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Bad Elster, den 11.07.06
Ort/Datum

Leul Wolke
Unterschrift 1
Thomas Brockow
Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster



Forschungsinstitut
für Balneologie
und Kurortwissenschaft
Bad Elster

Direktor: Prof. Dr. med. K.-L. Resch

FBK Bad Elster, Lindenstraße 5, 08645 Bad Elster, Germany

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bad Elster, den 11.07.2006
Bearbeiter: Dr. med. T. Brockow
Tel: ++49 37437/ 55728
Fax: ++49 37437/ 55777
Email: thomas.brockow @fbk.sms.sachsen.de

Stellungnahme zum Vorbericht Balneophototherapie (Auftrag N04/04)

Als wesentliche Designschwächen der BVDD-Studie werden im Vorbericht Balneophototherapie des IQWiG die Vermischung der UVB-Spektren und die teilweise fehlende Verblindung des Hauptzielkriteriums aufgeführt (Vorbericht, S. 50-52). Weiterhin wird beklagt, dass keine Subgruppenanalysen zu den verwendeten UVB-Spektren vorliegen (S.21). Zu allen 3 Punkten wollen wir im Folgenden Stellung nehmen.

zu 1) Die BVDD-Studie wurde vom Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen beauftragt und in mehr als 100 deutschen dermatologischen Praxen durchgeführt. Der Durchführungsmodus impliziert, dass die Studie in ihrer primären Anlage darauf ausgerichtet war, die Versorgungsrealität der Balneophototherapie in Deutschland abzubilden. Dies war auch dem damaligen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (BA-ÄK) bekannt, dem das Studienprotokoll zur Abstimmung vorlag. Dennoch wurden alle realisierbaren Möglichkeiten wahrgenommen, die Studie so gut wie nur möglich als Efficacy-Trial zu designen. Beispielsweise wurde eine Leitungswasser-Phototherapie Kontrollgruppe eingeführt, eine Washout-Phase für systemische Antipsoriatika vorgeschaltet, Ko-Interventionen nicht geduldet bzw. die Studienpopulation durch eine Vielzahl von Ausschlusskriterien sehr eng begrenzt. Weiterhin hatten die Studienplaner erwogen, ob die Studie auf die 311nm UVB-Phototherapie zu begrenzen wäre. Dies wurde jedoch auf der Basis einer Fallzahlschätzung und einer Umfrage in deutschen dermatologischen Praxen verworfen, da die Versorgungsrealität in der BRD eine völlig andere ist. Nur 20% der potentiell teilnehmenden Prüfbestimmungen besaßen zum Zeitpunkt des Studienbeginns TL-01 Bestrahlungsröhren (Abschlussbericht, S 20). Da sich die Hauptfragestellung der Studie,

Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster

orientiert am HTA-Bericht des BA-ÄK, jedoch auf die klinische Wirksamkeit der ambulanten Balneophototherapie bezog, also der zusätzliche Nutzen der Bäder (Solebad, 8-Methoxypsoralen-Bad, Leitungswasserbad) im Vergleich zu einer alleinigen UVB-Phototherapie. Fragestellung der Studie war, erschien uns die ‚Vermischung‘ der UVB-Spektren unproblematisch zumal gerade diese ‚Vermischung‘ der UVB-Spektren die aktuelle Versorgungsrealität widerspiegelt, die von den Kassen erstattet wird.

zu 2) Eine Verblindung der PASI-Rater wurde angestrebt. Die Evaluation des Verblindungserfolges erbrachte, dass nur bei 42% der Studienteilnehmer die Raterangaben, die Therapiezuordnung nicht zu kennen. Eine explorative Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass der Verblindungsstatus wohl keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg gehabt haben dürfte. Die Evaluation des Verblindungserfolges dürfte auch heutzutage noch eine große Seltenheit darstellen. Wird der Verblindungserfolg überhaupt evaluiert, ist er selbst im Rahmen von placebo-kontrollierten Studie in der Mehrzahl der Fälle nur gering (Ferguson et al, 2004). Eine Verblindung der ‚trockenen‘ UVB-Therapie sowie eine Verblindung zwischen einem 25 % Solebad und einer PUVA-Lösung ist für den aufmerksamen Patienten unmöglich.

zu 3) Vom IQWiG wurden Subgruppenanalysen zu den verschiedenen UVB-Spektren angefordert. Auf der Basis von 3 UVB-Gruppen (Leitungswasser-Phototherapie, trockene Phototherapie und Solephototherapie) mit jeweils 3 verschiedenen UVB-Spektren (Schmalband-UVB, selektives UVB und Breitband-UVB), einschließlich der Bade-PUVA Gruppe, ergeben sich $k=10$ Subgruppen mit 45 paarweisen Vergleichen ($k \cdot (k-1)/2$). Damit beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einer der 45 Tests ein falsch-positives Ergebnis bringt, 0,9. ($p(a \geq 1) = 1 - (1 - \alpha)^m = 1 - 0,95^{45} = 1 - 0,09944 = 0,90$). Zusätzlich wurde die Power potentieller Subgruppenanalysen abgeschätzt. Dazu wurde die minimal (43%) und maximal (78%) beobachtete Erfolgsrate, ein alpha von 5%, ein delta von 10%, eine Fallzahl von $n=55$ (ca. 20%) für die Schmalband UVB Gruppe und eine Fallzahl von $n=250$ (ca. 80%) für die Experimentalgruppe zugrundegelegt. Die berechnete Power variierte zwischen 22% und 38%.

Aus diesem Grunde haben wir in einem Schreiben vom 12.06.2006 an das IQWiG gebeten von Subgruppenanalysen abzusehen und auf die im Abschlussbericht beschriebene logistische Regression verwiesen (Abschlussbericht S.60 und Tab. 53-54). Im logistischen Regressionsmodell erwies sich die 311 nm UVB Phototherapie nicht als signifikanter Prädiktor des Behandlungserfolges. Im Vorbericht des IQWiG wird empfohlen, auch den

Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster

Interaktionsterm „Therapiegruppe • UVB-Spektrum“ mitzuberticksichtigen (S. 52).
Ergänzend fügen wir bei, dass auch die Berücksichtigung des Interaktionsterms zu keinen
signifikanten Interaktionen führte (P-Werte über .4) (siehe Anhang). Weiterhin sind im
Anhang auch die P-Werte der paarweisen Vergleiche der Logrank-Tests für die ‚Zeit bis
Remission‘ aufgeführt (siehe Bemerkungen Tab. 27, S. 72, Vorbericht).

Ergänzung

Die Interpretation, dass sich in den TOMESA-Studien die Lebensqualität von Psoriasis
Patienten verbessert habe, während dies in der BVDD-Studie nicht so sei, ist unseren
Ermessens nicht zulässig. Der in der BVDD-Studie eingesetzte Fragebogen zum Erleben von
Hautbeschwerden (FEH) bezieht sich ausschließlich auf das Stigmatisierungsgefühl. Die in
den TOMESA-Studien eingesetzten Fragebögen messen hingegen andere Aspekte der
Lebensqualität.

Mit freundlichen Grüßen

i. V. Thomas Brockow

Prof. Dr. med. K.L. Resch
(CRO-Verantwortlicher)

Thomas Brockow

Dr. med. T. Brockow
(methodischer Projektleiter)

P.S.: 2 Anhänge (Anhang 1: biometrische Analysen, Anhang 2: BMJ-Publikation)

Literatur

Fergusson D, Glass KC, Waring D, Shapiro S. Turning a blind eye: the success of blinding
reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. BMJ 2004; 328: 432
(free article; URL: <http://bmj.bmjournals.com>).

Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster

Anhang 1 (Stellungnahme zum Vorbericht Balneophototherapie, Auftrag N04/04, FBK Bad Elster, 11.07.06)

zu Seite 52 (Vorbericht)

Nachtrag: Ergebnisse der logist. Regression (gleiches Modell wie Abschlussbericht S.235 zur Untersuchung des Einflusses des applizierten UVB-Spektrums) unter Einbeziehung des Interaktionsterms „THERAPIEGRUPPE x UVB-SPEKTRUM“

Logistische Regression

Codierung abhängiger Variablen

Ursprünglicher Wert	interner Wert
kein Erfolg [no success]	0
Erfolg [success]	1

Codierungen kategorialer Variablen

		Häufigkeit	Parameterkodierung	
			(1)	(2)
Therapiezuordnung gem. FBK Rando- Liste	UVB	190	,000	,000
	UVB+LW	183	1,000	,000
	UVB+Sole	200	,000	1,000
akt.Schub <=3Mon	nein	350	,000	
	ja	223	1,000	
Beh.-beginn im Sommer	Beh.-beginn Sept-April	481	,000	
	Beh.-beginn Mai-Aug.	92	1,000	
Erfolg früher durchgeführter UV-Behandlungen	kein Erfolg/ keine frühere UV-Behandl	190	,000	
	mind.guter Erfolg in wenigstens einer Phototherapie-Form	383	1,000	
Hauttyp dichotomisiert	dunkle Haut (Typ 3-6)	497	,000	
	helle Haut (Typ 1+2)	76	1,000	
MED/ 2 Gr.; Cutpoint Median	1	279	,000	
	2	294	1,000	
Bestrahlung mit UVB 311 nm	Breitband/ SUP	444	,000	
	ja	129	1,000	
aktueller Nikotinkonsum [actual nicotine use]	nein	344	,000	
	ja	229	1,000	

Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster

Methode = Rückwärts Schrittweise (Konditional) → letzter Modellierungsschritt

		Variablen in der Gleichung						95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
		Regressions koeffizient B	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 7(a)	tz_fbk			46,185	2	,000			
	tz_fbk(1)	,933	,218	18,256	1	,000	2,541	1,657	3,898
	tz_fbk(2)	1,517	,228	44,140	1	,000	4,560	2,915	7,135
	nikotin(1)	-,328	,187	3,082	1	,079	,720	,499	1,039
	behb_som(1)	,539	,259	4,341	1	,037	1,714	1,032	2,848
	Nmed(1)	,555	,185	9,045	1	,003	1,742	1,213	2,502
	Konstante	-,469	,196	5,752	1	,016	,626		

**Methode = Einschluss;
zur Darstellung des nicht signifikanten Einflusses (*kursiv*) von UVB-
Spektrum und seinen Interaktionen mit der Therapiegruppe**

		Variablen in der Gleichung						95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
		Regression skoeffizient B	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp (B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1(a)	tz_fbk			40,551	2	,000			
	tz_fbk(1)	1,000	,249	16,120	1	,000	2,719	1,669	4,430
	tz_fbk(2)	1,598	,256	38,861	1	,000	4,945	2,992	8,172
	pas1_0	-,001	,009	,016	1	,900	,999	,981	1,017
	nikotin(1)	-,304	,189	2,582	1	,108	,738	,509	1,069
	sch_kl3m(1)	-,128	,191	,452	1	,501	,880	,605	1,278
	behb_som(1)	,508	,262	3,749	1	,053	1,662	,994	2,779
	E_frUV_B(1)	,064	,201	,102	1	,750	1,066	,720	1,579
	haut(1)	,181	,287	,401	1	,527	1,199	,684	2,102
	<i>uvb311(f)</i>	<i>,481</i>	<i>,389</i>	<i>1,529</i>	<i>1</i>	<i>,216</i>	<i>1,617</i>	<i>,755</i>	<i>3,466</i>
	Nmed(1)	,453	,214	4,463	1	,035	1,573	1,033	2,394
	<i>uvb311 * tz_fbk</i>			<i>,791</i>	<i>2</i>	<i>,673</i>			
	<i>uvb311(f) by tz_fbk(1)</i>	<i>-,386</i>	<i>,533</i>	<i>,524</i>	<i>1</i>	<i>,469</i>	<i>,680</i>	<i>,239</i>	<i>1,933</i>
	<i>uvb311(f) by tz_fbk(2)</i>	<i>-,449</i>	<i>,571</i>	<i>,618</i>	<i>1</i>	<i>,432</i>	<i>,638</i>	<i>,208</i>	<i>1,956</i>
	Konstante	-,510	,302	2,847	1	,092	,600		

a In Schritt 1 eingegebene Variablen: tz_fbk, pas1_0, nikotin, sch_kl3m, behb_som, E_frUV_B, haut, uvb311, Nmed, uvb311 * tz_fbk.

Weder der Einfluss des UVB-Spektrums noch seine Interaktion mit der Therapiegruppe werden signifikant (unterlegte Zeilen).

Bei gleichzeitiger Einbeziehung aller Variablen und des Interaktionsterms erhöhen sich die p-Werte für die potentiell als prognostisch einflussreiche Kovariate identifizierten Größen:

1. Nikotinkonsum (nikotin: bw p=0,079; enter p=0,108)

An Fortsetzung Stellungnahme FBK Bad Elster

2. Behandlungsbeginn im Sommer (behb_som: bw p=0,037; enter p=0,053)
→ beide überschreiten nun die 0,10 bzw. 0,05-Wahrscheinlichkeit.
3. Der Einfluss einer hohen MED ändert sich qualitativ nicht (nmed: bw p=0,003; enter p=0,035)

Entgegen der Formulierung im IQWiG-Bericht ist die Bade-PUVA-Gruppe (wie auch die anderen 3 Therapiegruppen) im logistischen Regressionsmodell auf S. 234 berücksichtigt, kann aber in ein Modell, das den Einfluss des applizierten UVB-Spektrums untersucht, nicht aufgenommen werden.

zu S.72 Tab.27 (Vorbericht)

Nachtrag: paarweise p-Werte des Logrank-Tests für „Zeit bis Remission (t_remis3)“

pairwise Log Rank Statistic and (Significance)

Factor	UVB	LW+UVB	Sole+UVB	
LW+UVB	13,16 (,0003)			
Sole+UVB	34,55 (,0000)	5,24 (,0221)		
B-PUVA	67,98 (,0000)	21,38 (,0000)	7,96 (,0048)	→ alle signifikant

Nachtrag: paarweise p-Werte des Logrank-Tests für „Zeit bis Remission (t_remis5)“

pairwise Log Rank Statistic and (Significance)

Factor	UVB	LW+UVB	Sole+UVB	
LW+UVB	7,12 (,0076)			
Sole+UVB	23,62 (,0000)	4,53 (,0332)		
B-PUVA	49,18 (,0000)	18,22 (,0000)	6,06 (,0138)	

Anhang F.8.: Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

		Kassenärztliche Bundesvereinigung				
		Körperschaft des öffentlichen Rechts				
Herrn Dr. von Pritzbuer Postfach 17 63 53707 Siegburg		Dezernat 1 Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen Dr. Roman Schiffner Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin Postfach 12 02 64, 10592 Berlin Tel.: 030 / 40 05 - 1111 Fax: 030 / 40 05 - 1190 www.kbv.de/hta Dr.S. / Ge / AZ 10. Juli 2006 <u>nachrichtlich:</u> Herr PD Dr. Lange IQWiG				
Gemeinsamer Bundesausschuss Abteilung I		Eingang: 11. Juli 2006				
Original	Dr. v. Pritzbuer					
Kopie						
Vorsitzender	GF	SiSt Recht	SiSt Methodik	P/Ö	Verw.	Abt. II

KBV-Kommentare zum Vorbericht des IQWiG zur Balneophototherapie (Version 1.0, 14.06.2006, Auftrag N 04/04)

Sehr geehrter Herr Dr. von Pritzbuer,

wie telefonisch besprochen, dürfen wir Ihnen hiermit unsere Kommentare zum o. g. Vorbericht des IQWiG übermitteln. Wir bitten Sie, diese zusammen mit möglichen Kommentaren der weiteren beteiligten Bänke an das IQWiG weiterzuleiten.

Aus den Erfahrungen der TG VAC und dem hierzu der TG vom IQWiG vorgelegten Endberichtes möchten wir die Autoren des Vorberichtes zur Balneophototherapie bitten, die folgend aufgeführten Punkte bzw. Verbesserungsvorschläge, soweit im Vorbericht noch nicht abgebildet, im Endbericht dann zu berücksichtigen.

1. Aus dem Vorbericht geht nicht hervor, wer diesen erstellt hat und ob evtl. Interessenskonflikte bei den Bearbeitern bzw. Autoren bestehen. Um hier als Auftraggeber Klarheit zu bekommen, sollten entsprechende Ausführungen bzw. Statements ergänzt werden. Dies ist nicht nur für den Auftraggeber von Bedeutung, sondern auch für die Öffentlichkeit. Es muss klar aufzeigbar sein, dass bei der Bearbeitung des Themas durch das IQWiG keine Interessenskollisionen aufgetreten sind. Dies gilt auch für evtl. vom IQWiG beauftragte externe Sachverständige, die zum Bericht beigetragen haben.
2. Die Evidenzklassifizierung der berücksichtigten Studien nach den zur Zeit gültigen Evidenzstufen des G-BA muss im Endbericht abgebildet sein.
3. Die vom G-BA eingeholten und an das IQWiG übermittelten Stellungnahmen sollen in ihrer Positionierung kurz zusammenfassend dargestellt sein.
4. Die Prüfung und Darstellung der medizinischen Notwendigkeit entsprechend § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung muss im Bericht dargestellt sein.
5. Eine knappe Darstellung der Ergebnisse aus identifizierten HTA-Berichten, systematischen Reviews oder Metaanalysen zum gleichen Thema und deren kritische Diskussion ist wünschenswert.
6. Literatur, die aus den an den G-BA gesandten Stellungnahmen stammt, sollte z. B. in der Literaturliste kenntlich gemacht sein.

GBA_Vorbericht_103706.doc

Fortsetzung Stellungnahme Kassenärztliche Bundesvereinigung

Kassenärztliche Bundesvereinigung

KBV

Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen

Seite 2 von 2

7. Es sollte ersichtlich sein, auf welcher Version des Methodenpapiers des IQWiG der vorgelegte Bericht beruht.

Neben den oben für alle Vor- bzw. Endberichte gültigen Punkten möchten wir noch zwei inhaltliche Aspekte anfügen, die bis zum Endbericht geklärt werden sollten.

1. Auf Seite 142 des Vorberichtes finden sich Literaturstellen, die das Einschlusskriterium E 6 nicht erfüllt haben. Darunter auch zwei Publikationen von Schiffner R et al. aus dem Hautarzt 2002 und aus dem Eur J Dermatol 2002. Vom gleichen Autor gibt es allerdings aus dem Jahre 2000 und 2001 weitere Studien zum Thema. Beide sind im British Journal of Dermatology publiziert und in Medline gelistet:

Evaluation of a multicentre study of synchronous application of narrowband UVB phototherapy (TL-01) and bathing in Dead-sea-salt-solution for psoriasis vulgaris.
Br J Dermatol 2000; 142: 740-747

Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmacoeconomic implications.
Br J Dermatol 2001; 144: 1154-1160

Beide Publikationen beinhalten Daten aus Kohortenstudien zur synchronen Balneophototherapie und hätten im Rahmen der Literaturrecherche eigentlich gefunden werden müssen. Auf alle Fälle wären sie neben den auf Seite 142 im IQWiG Vorbericht dargestellten Studien zu erwarten gewesen.

Wenn diese Studien im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden wurden, lässt sich aus meiner Sicht nicht ausschließen, dass weitere unter Umständen auch randomisierte Studien zum Thema nicht gefunden wurden. Ich würde deshalb dringend bitten, die Recherchestrategie nochmals zu überprüfen.

2. Beide von der ARGE der Primärkrankenkassen in Bayern im Rahmen der Modellvorhaben durchgeführten Tomesa-Studien waren meiner Information nach konfirmatorisch angelegte randomisierte kontrollierte Studien. Aus dem Vorbericht geht auch hervor, dass in beiden Studien die im Studienplan festgelegten Studienziele für den Primärparameter erreicht werden konnten. Insofern ist das Fazit im Vorbericht auf Seite 107 zur Indikation Psoriasis vulgaris, das einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie als belegt ansieht, nachvollziehbar. Allerdings bleibt es für den Leser unklar, warum sich bei der Indikation atopisches Ekzem aus den Ergebnissen einer vergleichbar konfirmatorisch angelegten Studie nur „Hinweise“ auf einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie zeigen. Es wird nicht dargelegt, wie es hier bei der Interpretation der Studienergebnisse zu diesen Unterschieden in den jeweiligen Fazits kommt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.



Dr. Roman Schiffner

Anhang F.9. Stellungnahme des Städtischen Klinikums Dessau

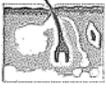
EMGEGANGEN 13. Juli 2006



Städtisches Klinikum Dessau
Klinikum, Lehrkrankenhaus d. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Städtisches Klinikum Dessau · Auenweg 38 · 06847 Dessau

Krankenhausgesellschaft Sachsen-Anhalt e.V.
z. Hd. Frau Dr. Heeß-Erler
Magdeburger Strasse 23
06112 Halle



**Hautklinik und
Immunologisches
Zentrum**

Chefarzt:
Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis
Chefarztsekretariat: (03 40) 5 01-40 00
Sekretariat: (03 40) 5 01-40 59
Fax: (03 40) 5 01-40 25
E-Mail: ramona.engelmann@klinikum-dessau.de

Dessau, 12.07.2006
Zou

**Betr.: Balneophototherapie – Vorbericht des Instituts für
Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(IQWiG) zum Auftrag des Gemeinsamen
Bundesausschusses in der Besetzung nach § 91 Abs.
5 (ambulante Beschlusslammer)**

**Hier: Formblatt (Version 3, Stand: 03/2006) zur Anhörung
(schriftlichen Stellungnahme) zum Vorbericht des
IQWiG in Sachen Nutzenbewertung der
Balneophototherapie (Auftrag N04/04)**

Station:	(03 40) 5 01-40 50
Ambulanz:	(03 40) 5 01-40 10
Chefarzt-Sprechstunden	
Montag:	11.00-15.00
Donnerstag:	07.30-11.00
OP:	(03 40) 5 01-40 19
Labor	
Laborleiter:	(03 40) 5 01-40 20
Mykologisches Labor:	(03 40) 5 01-40 14/40 15
Immunologisches Labor:	(03 40) 5 01-40 17/40 18
Allergologisches Testlabor:	(03 40) 5 01-40 57
Photochemotherapie:	(03 40) 5 01-48 48

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:
**Dr. Zouboulis, Christos; Professor für Dermatologie und Venerologie, Chefarzt der
Hautklinik und des Immunologischen Zentrums, Städtisches Klinikum Dessau**

Kontakt für weitere Nachfragen:
Name: **Prof. Dr. Christos C. Zouboulis**
Institution: **Hautklinik und Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau**
Anschrift: **Auenweg 38, 06847 Dessau**
Tel./Fax-Nr.: **0340-5014000 / 0340-5014025**
E-Mail-Adresse: **christos.zouboulis@klinikum-dessau.de**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist vom
Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Nutzenbewertung der asynchronen und der
synchronen Balneophototherapie beauftragt worden.

Der Vorbericht des IQWiG (N04/04, 6/2005) kommt zur wesentlichen Schlussfolgerung, dass
die asynchrone Balneophototherapie zur Behandlung von Patienten mit Psoriasis vulgaris und
die synchrone Balneophototherapie zur Behandlung von Patienten mit Psoriasis vulgaris oder
atopischem Ekzem einen nachweislichen klinischen Nutzen haben. Ich begrüße dieses Fazit,
das mit den Ergebnissen der wissenschaftlichen Literatur aber auch mit der langjährigen
klinischen Erfahrung übereinstimmt.

Weitere Interpretationen des Vorberichtes bedürfen jedoch einer Kommentierung und Korrektur:

1) Methodischer Ansatz

Die vom IQWiG gewählte methodische Vorgehensweise zur Erarbeitung der wissenschaftlichen Literatur ist korrekt und die formale Beschreibung der eingeschlossenen Arbeiten nachvollziehbar. Nach der rein technischen Darstellung der Ergebnisse fehlt jedoch eine klinisch fundierte Interpretation, mit der die Ergebnisse gewichtet werden sollten.

2) Vergleichende Bewertung der verschiedenen UV-Therapien

Der Bericht führt aus, dass die Bade-PUVA-Therapie gemäss der Studie des Bundesvereinigungen Deutscher Dermatologen (BVDD) der Photosoletherapie überlegen sei. Hieraus könnte die unzulässige Schlussfolgerung entstehen, dass die Bade-PUVA-Therapie einen größeren Nutzen als die Photosoletherapie aufweise. Dies ist nicht der Fall. Richtig ist vielmehr, dass beide Balneophototherapien der UVB-Monotherapie signifikant überlegen sind und die Differenz der Effektstärken gegenüber dieser Vergleichstherapie weitaus größer ist als innerhalb der Balneophototherapien.

Der Bericht bemängelt, dass in der BVDD-Studie zwar eine Überlegenheit der Balneophototherapie gegenüber der UVB-Monotherapie gezeigt wurde, jedoch keine weitere Differenzierung im Vergleich etwa zur Soletherapie oder Leitungswassertherapie + UV-Phototherapie erfolgte. Letzteres ist aus wissenschaftlicher Sicht zutreffend, ignoriert aber die methodische Vorgabe, dass eine Nutzenbewertung in aller Regel gegen das Standardverfahren zu erfolgen hat. Dieses ist im vorliegenden Falle die UVB-Monotherapie.

3) Vergleich der Bade-PUVA gegen der oralen PUVA

Die Autoren des Berichtes bemerken, dass die Bade-PUVA gegenüber der oralen PUVA keine Vorteile bis auf eine Verminderung von Übelkeit aufweise. Die Übelkeit stellt allerdings eine eindeutige Patienten-relevante Nebenwirkung dar. Darüber hinaus sind mit der oralen PUVA weitere Nachteile für den Patienten verbunden, die nach klinischer Abwägung die Bade-PUVA-Therapie vorziehen lassen. Hierzu gehören beispielsweise Kontraindikationen gegen die Applikation des oralen Methoxypsoralens (Meladinine), relevante Arzneimittelinteraktionen sowie das Risiko von Schädigungen am Auge. Auch der hohe Aufwand einer langen kompletten UV-Protektion nach oraler PUVA stellt eine erhebliche patientenseitige Belastung dar, die unter Bade-PUVA gemindert ist. Außerdem werden die Kosten des Erwebs einer speziellen Brille bei oraler PUVA-Therapie durch die Bade-PUVA-Therapie eliminiert. Insgesamt sprechen somit bei vergleichbarer Wirkstärke zahlreiche Patienten-relevante Nutzenvorteile für die Bade-PUVA im Vergleich zur oralen PUVA-Therapie.

4) Patientenseitige Nutzen der Balneophototherapien

Die Autoren des Berichtes schließen aus den Ergebnissen der BVDD-Studie, dass keine Belege für patientenseitige Nutzen (Lebensqualität) der asynchronen Balneophototherapie vorlägen. Zutreffend ist, dass das hier als "Lebensqualitätsinstrument" eingesetzte Verfahren keine signifikante prä/post-Besserung erkennen ließ. Bei diesem Inventar handelt es sich nicht um ein geeignetes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität, sondern eher um einen Coping-Fragebogen. In dieser Studie wurde somit versäumt, die krankheitsbezogene Lebensqualität mit einem der geeigneten validierten Instrumente (DLQI, FLQA, Skindex) zu erfassen.

Fortsetzung Stellungnahme Städtisches Klinikum Dessau

Seite 3



In Vorarbeiten zum Patienten-definierten Nutzen bei Hautkrankheiten konnte gezeigt werden, dass die in der BVDD-Studie untersuchten klinischen Zielkriterien (Klinischer Score, Reduktion des Hautbeschwerdebildes, Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit, Reduktion der unerwünschten Wirkungen) bei Psoriasis und atopischem Ekzem von hohem Nutzen für den Patienten sind (Zschocke et al, Hautarzt 2005). Die signifikanten Effekte der Balneophototherapie auf diese Parameter belegen somit in eindrucksvoller Weise die Verbesserung patientenrelevanter Nutzen. Hinzuweisen ist auch darauf, dass die Verbesserung des Hautzustandes bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen einen der wichtigsten Prädiktoren der Lebensqualitätsverbesserung darstellt (Lange 2000).

Für die synchrone Balneophototherapie gilt in gleicher Weise, dass die erwiesenen therapeutischen Effekte einen relevanten Patientennutzen aufweisen. Hier finden sich auch Belege für eine signifikant verbesserte Lebensqualität. Es ist nicht angemessen, diese mit dem Merkmal "eingeschränkt" zu versehen. Es ist vielmehr zu erwarten, dass unter mehreren Dimensionen der Lebensqualität sich im Verlauf einer Therapie nicht alle gleichermaßen ändern.

Meiner Auffassung nach belegen die vorliegenden wissenschaftlichen Daten einen zweifelsfrei erwiesenen medizinischen und patientenseitigen Nutzen der asynchronen und synchronen Balneophototherapie. Die Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen ist kein Anlass dafür, den Nutzen der Balneophototherapie zu mindern. Es ist vielmehr von vordringlicher Bedeutung, dass die Patienten mit chronisch entzündlichen Hauterkrankungen ein breiteres Spektrum an wirksamen Therapieoptionen mit erwiesenem Nutzen zur Verfügung haben, um für sie eine individuelles Therapieschema mit maximaler Wirksamkeit und minimalen Nebenwirkungsraten zu planen. Die Balneophototherapie weist diesen Nutzen und ein niedriges Nebenwirkungspotential auf und stellt einen wichtigen und festen Baustein in der Versorgung der chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen dar.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis

Literatur

Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zöllinger A, Amon U, Augustin M: Predictors of the quality of life in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Psychosom* 1:66-70, 2000
Zschocke I, Hammelmann U, Augustin M: Therapeutischer Nutzen in der dermatologischen Behandlung. *Hautarzt* 56:839-46, 2005

Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 5 DIN-A4-Seiten X

Der Umfang ggf. beigefügter Anhänge zur Stellungnahme umfasst maximal 10 DIN-A4-Seiten X

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und unterschrieben X

Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für den Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor X

Mir / uns ist bekannt, dass alle substanziellen Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich mit meiner Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Unterschrift

Ort/Datum: Dessau, den 12. Juli 2006