



Balneophototherapie

- Vorbericht -

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag N04/04]

Version 1.0

Stand: 14.06.2006

Thema: Nutzenbewertung der Balneophototherapie

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 08.12.2004

Interne Auftragsnummer: N04/04

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: N04-04@iqwig.de

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung zur Balneophototherapie. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen.

Der vorliegende Vorbericht sollte wie folgt zitiert werden:

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

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	iii
TABELLENVERZEICHNIS	viii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	x
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	xi
1 HINTERGRUND	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Psoriasis	1
1.3 Atopische Dermatitis	2
1.4 Phototherapie	2
1.5 Photochemotherapie	3
1.6 Balneophototherapie	3
1.7 Leitlinien zur Balneophototherapie	4
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	5
3 PROJEKTABLAUF	6
4 METHODEN	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.3 Zielgrößen	8
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	8
4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien.....	9
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Literaturrecherche	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	10
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	10
4.2.4 Vorgelegte Unterlagen	11
4.2.5 Identifizierung relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung	12
4.3.1 Datenextraktion	12

4.3.2	Studien- und Publikationsqualität	13
4.3.3	Konsistenz der Informationen	14
4.4	Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1	Charakterisierung der Studien	14
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	14
4.4.3	Meta-Analyse	15
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	15
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	15
4.5	Abweichungen vom Berichtsplan	16
5	ERGEBNISSE	17
5.1	Verfügbare Studien	17
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	17
5.1.2	Studienregister.....	21
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	21
5.1.4	Anfragen an Hersteller	21
5.1.5	Anfragen an Autoren	21
5.1.6	Resultierender Studienpool	21
5.1.6.1 Asynchrone Balneophototherapie	22
5.1.6.2 Synchroner Balneophototherapie	23
5.1.7	Darstellung der zunächst eingeschlossenen Studien, die <i>nicht</i> in die Nutzenbewertung eingehen	24
5.2	Charakteristika der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien	25
5.2.1	Anzahl eingeschlossener und in die Nutzenbewertung eingehender Studien ..	25
5.2.2	Kurzbezeichnungen der Therapien.....	25
5.2.3	Studiendesign und Studienpopulationen	26
5.2.3.1 Asynchrone Balneophototherapie: Bade-PUVA.....	26
5.2.3.2 Asynchrone Balneophototherapie: Photosoletherapie	37
5.2.3.3 Synchroner Balneophototherapie	44
5.2.4	Studien- und Publikationsqualität	49
5.2.4.1 Asynchrone Balneophototherapie: Bade-PUVA.....	49
5.2.4.2 Asynchrone Balneophototherapie: Photosoletherapie	57
5.2.4.3 Synchroner Balneophototherapie	61
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen – asynchrone Balneophototherapie.....	65

5.3.1	Bade-PUVA	66
5.3.1.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)	66
5.3.1.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum	70
5.3.1.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit-) Therapie	73
5.3.1.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte).....	76
5.3.1.5 Verminderung des Therapieaufwandes	77
5.3.2	Asynchrone Photosoletherapie	78
5.3.2.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)	78
5.3.2.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum	81
5.3.2.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit-) Therapie	83
5.3.2.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte).....	86
5.3.2.5 Verminderung des Therapieaufwandes	88
5.3.3	Bade-PUVA vs asynchrone Photosoletherapie	89
5.3.3.1 Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)	89
5.3.3.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum	90
5.3.3.3 Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit-) Therapie	90
5.3.3.4 Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte).....	91
5.3.3.5 Verminderung des Therapieaufwandes	92
5.3.4	Überblick über die Ergebnisse zu den Therapiezielen	93
5.4	Ergebnisse zu Therapiezielen – synchrone Balneophototherapie.....	96
5.4.1	Reduktion des Hautbeschwerdebildes (einschließlich des Erscheinungsbildes und der Symptome)	96

5.4.2	Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum	97
5.4.3	Reduktion der unerwünschten Wirkungen und möglicher Folgeschäden der (Begleit-) Therapie	98
5.4.4	Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychosozialer Effekte).....	99
5.4.5	Verminderung des Therapieaufwandes	101
5.5	Meta-Analyse	101
5.6	Sensitivitätsanalysen	101
5.7	Subgruppenanalysen.....	101
6	ZUSAMMENFASSUNG	102
7	FAZIT.....	106
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	108
8.1	Asynchrone Balneophototherapie.....	108
8.1.1	Bade-PUVA	108
8.1.2	Asynchrone Photosoletherapie	109
8.2	Synchrone Balneophototherapie.....	110
9	LITERATUR	111
Anhang A:	Suchstrategien.....	115
A.1:	Suchstrategien zur asynchronen Balneophototherapie	115
A.2:	Suchstrategien zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA)	122
Anhang B:	Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (geordnet nach Ausschlussgründen).....	128
B.1:	Durch die Recherche zur asynchronen Balneophototherapie identifizierte Literatur	128
B.2:	Durch die Recherche zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA) identifizierte Literatur	139
B.3:	Literatur aus beim G-BA eingereichten Stellungnahmen	144
B.4:	Literatur, die von der Firma Galderma zur Verfügung gestellt wurde.....	147
Anhang C:	Anfragen zu Studien an und Antworten von Autoren.....	148
C.1:	Anfragen zu BP-BVDD (2004)	148

C.2: Anfrage zu Calzavara-Pinton (1994)	148
C.3: Anfrage zu Léauté-Labrèze (2001)	149
Anhang D: Weiterer Zeitplan	150

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien zur Bade-PUVA.....	23
Tabelle 2: Eingeschlossene Studien zur asynchronen Photosoletherapie	23
Tabelle 3: Charakteristika der <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	30
Tabelle 4: Relevante Zielkriterien in den <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA.....	31
Tabelle 5: Charakteristika der <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	32
Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlungen in den <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	33
Tabelle 7: Charakterisierung der Behandlungen in den <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	34
Tabelle 8: Charakteristika der Patienten in den <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	35
Tabelle 9: Charakteristika der Patienten in den <i>nichtrandomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	36
Tabelle 10: Charakteristika der <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie.....	40
Tabelle 11: Charakteristika der <i>nichtrandomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie.....	41
Tabelle 12: Charakterisierung der Behandlungen in den <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie	42
Tabelle 13: Charakterisierung der Behandlungen in der <i>nichtrandomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie	43
Tabelle 14: Charakteristika der Patienten in den <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie	44
Tabelle 15: Charakteristika der Patienten in der <i>nicht-randomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie	44
Tabelle 16: Charakteristika der Studien zur synchronen Balneophototherapie	46
Tabelle 17: Charakteristika der Behandlungen in den Studien zur synchronen Balneophototherapie.....	47
Tabelle 18: Charakteristika der Patienten in den Studien zur synchronen Balneophototherapie.....	48
Tabelle 19: Studien- und Publikationsqualität der <i>randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	55
Tabelle 20: Studien- und Publikationsqualität der <i>nicht-randomisierten</i> Studien zur Bade-PUVA	56
Tabelle 21: Studien- und Publikationsqualität der <i>randomisierten</i> Studien zur Photosoletherapie	59
Tabelle 22: Studien- und Publikationsqualität der <i>nicht-randomisierten</i> Studie zur Photosoletherapie	60
Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität der Studien zur synchronen Balneophototherapie.....	64

Tabelle 24: Übersicht über die <i>Therapievergleiche</i> in den eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien	65
Tabelle 25: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA	68
Tabelle 26: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB	69
Tabelle 27: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB.....	72
Tabelle 28: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus orale PUVA	74
Tabelle 29: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus SB-UVB, UVB und LW-UVB	75
Tabelle 30: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Bade-PUVA versus UVB und LW-UVB	76
Tabelle 31: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, BB-UVB, UVB und LW-UVB	80
Tabelle 32: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Photosoletherapie versus Soletherapie	81
Tabelle 33: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Photosoletherapie versus UVB und LW-UVB	83
Tabelle 34: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, UVB und LW-UVB	85
Tabelle 35: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Photosole- versus Soletherapie	86
Tabelle 36: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Photosoletherapie versus SB-UVB, UVB und LW-UVB.....	87
Tabelle 37: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Photosoletherapie versus Soletherapie.....	87
Tabelle 38: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie.....	89
Tabelle 39: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie	90
Tabelle 40: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie ...	91

Tabelle 41: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ für den Vergleich Bade-PUVA versus Photosoletherapie	92
Tabelle 42: Grobe Übersicht über die Ergebnisse zu den Therapievergleichen bei der Bewertung der asynchronen Balneophototherapie.....	95
Tabelle 43: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ - synchrone Balneophototherapie	96
Tabelle 44: Ergebnisse zum Therapieziel „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“ - synchrone Balneophototherapie	97
Tabelle 45: Ergebnisse zum Therapieziel „Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden“ - synchrone Balneophototherapie.....	98
Tabelle 46: Ergebnisse zum Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ - synchrone Balneophototherapie	100

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Asynchrone Balneophototherapie: Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein- / Ausschlusskriterien)	19
Abbildung 2: Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Therapie): Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein-/Ausschlusskriterien).....	20

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
8-MOP	8-Methoxypsoralen
AE	Atopisches Ekzem
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
BB-UVB	Breitband-UVB
BVDD	Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e.V.
BPT	Balneophototherapie
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
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
LOCF	Last Observation Carried Forward
LW	Leitungswasser(bad)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n.g.	nicht genannt
OC	Observerd Cases
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDI	Psoriasis Disabiliy Index
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen + UVA
PV	Psoriasis vulgaris
QoL	Quality of Life
R/L-Randomisierung	Rechts-Links-Randomisierung
rand.	randomisiert
RCT	Randomized Controlled Trial

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (Fortsetzung)

Abkürzung	Bedeutung
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
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 Nutzen 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 Deutscher Dermatologen (BVDD) in Auftrag gegebenen Studie „Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis der ambulanten Balneophototherapie für die Psoriasis“. 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 zu erwartenden Ergebnisse eines Modellvorhabens der AOK Bayern für das so genannte „TOMESA-Verfahren“ stützt (TOMESA = Tote 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 zwei Abschlussberichte (jeweils einer zur Psoriasis [Prüfplan-Nummer 411-KB-04-02-0000] beziehungsweise zur atopischen Dermatitis [Prüfplan-Nummer 411-KB-04-01-0000]) übersendet.

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 genetische Erkrankung [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 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 8-16% [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.) [11].

1.4 Phototherapie

Grundsätzlich können zur Behandlung chronisch entzündlicher Hauterkrankungen verschiedene Arten der Phototherapie (= UV-Behandlung) eingesetzt werden, die sich durch die Wel-

lenlänge des eingesetzten UV-Lichtes unterscheiden. Therapeutisch genutzt werden 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) bzw. UVA1 Strahlung (Wellenlänge 340-400 nm) zum Einsatz kommen. Auch Kombinationen von UVA und UVB sind möglich [12].

Zur Behandlung der Psoriasis vulgaris werden vorwiegend alle o.g. UVB-Spektren sowie UVA kombiniert mit einem lichtsensibilisierendem Medikament, die sogenannte PUVA-Therapie (s.u.) eingesetzt. Bezüglich der UVB-Therapie gibt es Hinweise dafür, dass die Schmalband-UVB der Breitband-UVB überlegen ist [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 (Psoralen + 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 Therapieverfahren ist bei der Psoriasis vulgaris gemessen an der Reduktion des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Scores wirksam [4,5,15], jedoch wegen eines 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]. Außerdem ist bekannt, dass mit einer hohen kumulativen UVA-Gesamtdosis das Risiko von Hautkrebs steigt [17].

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 zwei Formen vor:

- *Bade-PUVA*: Das Bad enthält einen Psoralen-Zusatz (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 Sole-Lösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt, die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. Die Badedauer und Temperatur haben möglicherweise einen Einfluss auf Effektivität und Nebenwirkungen und sollten deshalb nach einem genormten Schema angewendet werden [18,19].

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 6 Leitlinien [9,11,12,15,20,21] 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.

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der **asynchronen Balneophototherapie**
 - mit Psoralen-haltiger 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

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 Internet-Seiten des Instituts veröffentlicht [22].

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

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden. Sie haben in Kooperation mit dem IQWiG die Informationsbeschaffung und -bewertung durchgeführt sowie den vorliegenden Vorbericht erstellt.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des Institutes, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet drei Wochen nach der Veröffentlichung dieses Vorberichts. Die Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Anhörung diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss an das Peer Review und die Diskussion der Stellungnahmen wird das Institut einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 METHODEN

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 05.08.2005 [22] 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 Sonderformen der Psoriasis noch die 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 akutem 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 [19] 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 Sonderformen der Psoriasis noch Psoriasisarthritis <i>beziehungsweise</i>
E1 B	Für Studien zur synchronen Balneophototherapie (TOMESA-Therapie): Patienten mit einer Psoriasis vulgaris (jedoch weder Sonderformen der Psoriasis noch 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, Psoralen-haltige Bäder)
E3	Vergleichsintervention: Balneophototherapie mit Leitungswasser und alle in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Therapien der jeweiligen Erkrankungen, die jeweils unterschiedlichen Formen der Balneophototherapie (s. Abschnitt 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 Volltext-Publikation verfügbar ^(a)
A4	keine Studie, sondern Übersichtsarbeit/systematischer Review/HTA (Health Technology Assessment); alle darin erwähnten Studien wurden überprüft und gegebenenfalls beschafft
<p>a: Als Volltext-Publikation 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 genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p>	

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 Evidenz-basierte 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 zur Bade-PUVA-Therapie (Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf).

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. gefun-

denen 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“ [23], die vom Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD) in Auftrag gegeben wurde (im weiteren kurz „**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 AOK Bayern zum TOMESA-Verfahren.

Von der AOK Bayern wurden zum Modellvorhaben zum TOMESA-Verfahren zwei Abschlussberichte, einer zur Indikation Psoriasis vulgaris (Prüfplan-Nummer 411-KB-04-02-000) [24] und der Zweite zur Indikation Atopisches Ekzem (Prüfplan-Nummer 411-KB-04-01-000) [25], 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 Zitationen für das erste Screening (siehe nachfolgenden Abschnitt) hinzugefügt.

4.2.5 Identifizierung relevanter Studien

Die bibliographischen Angaben der Publikationen beziehungsweise Dokumente (gemäß vorangehender Abschnitte) 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 zwei Gutachtern unabhängig voneinander als „nicht relevant“ bewertet wurden. Alle übrigen Publikationen galten als „potenziell relevant“. Für die in themenrelevanten (systematischen) Ü-

bersichten beziehungsweise HTA-Berichten berücksichtigten Studien wurde ein Abgleich mit dem Ergebnis der Primärrecherche vorgenommen.

Für den zweiten Auswahlritt (zweites Screening) wurden die Volltexte aller Publikationen, die im ersten Auswahlritt als „potenziell 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 potenziell 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 Konsens herbeigeführt. Für jede ausgeschlossene Arbeit wurde ein zwischen den beiden Gutachtern *abgestimmter Ausschlussgrund* erarbeitet. Diese abgestimmten Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screening sind ausführlich im **Anhang B** dokumentiert.

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 drei 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 dreischrittigen 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 zwei 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 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

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

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, wurde 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 [26]), 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 drei 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 lässt, sollte eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Metaanalyse 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 vier-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 Metaanalyse vorgenommen wird.

Die vorgesehen 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 Abweichungen vom Berichtsplan

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% war.

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.

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 in wie weit 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 Verfügbare Studien

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 8.11.2005 (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, HTA-Berichte und Evidenz-basierter 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, 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 im 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 59 als nicht relevant ausgeschlossen, so dass 55 potentiell relevante Publikationen übrig blieben. Hinzu kamen noch zwei Publikationen aus der Durchsicht der Literaturverzeichnisse der Primär- und Sekundärliteratur. Im zweiten Screening wurden bis auf die beiden Abschlussberichte des Modellvorhabens zum TOMESA-Verfahren alle Publikationen ausgeschlossen. Diese sind mit den jeweiligen Ausschlussgründen im **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.

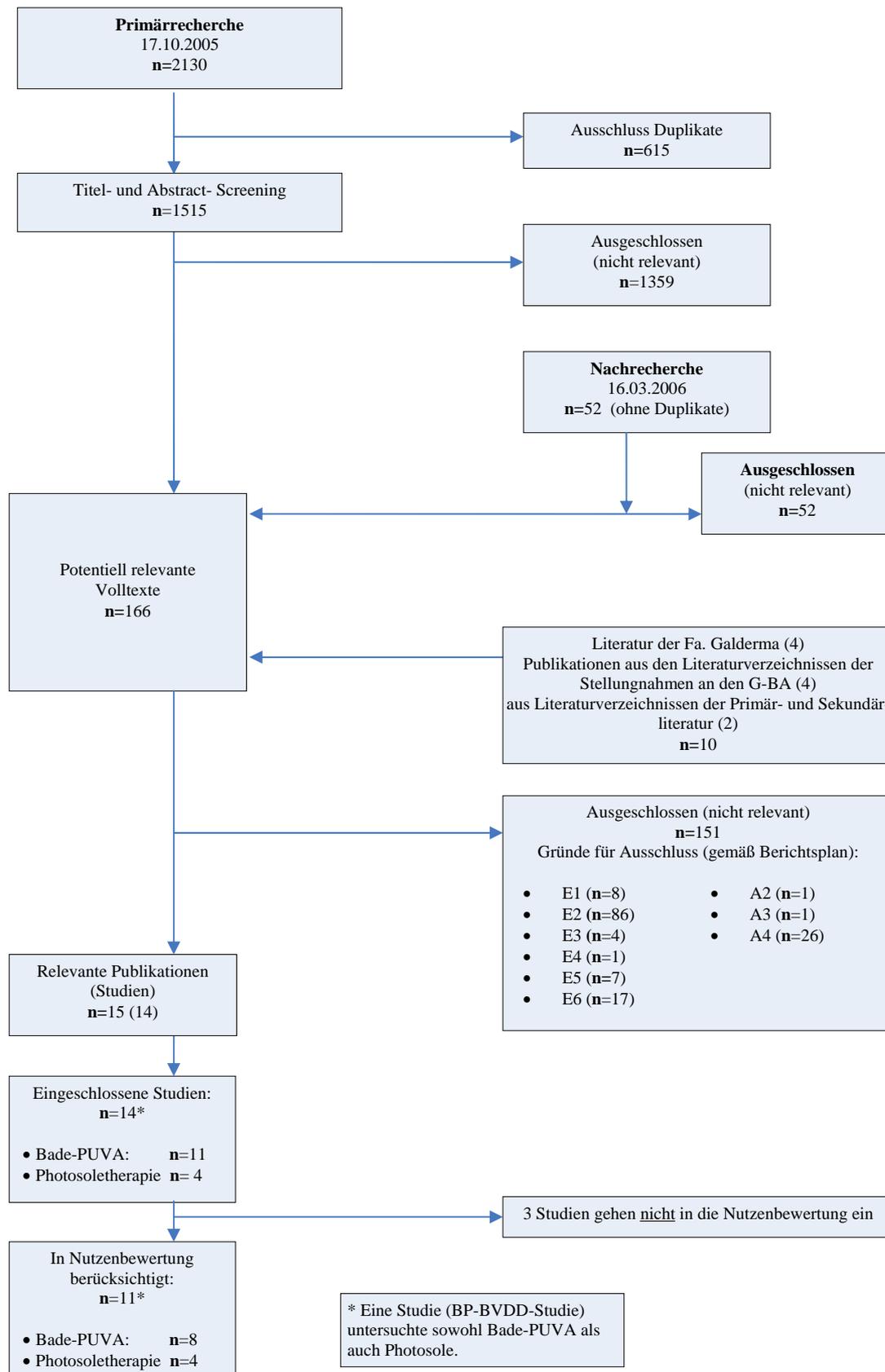


Abbildung 1: Asynchrone Balneophototherapie: Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein- / Ausschlusskriterien)

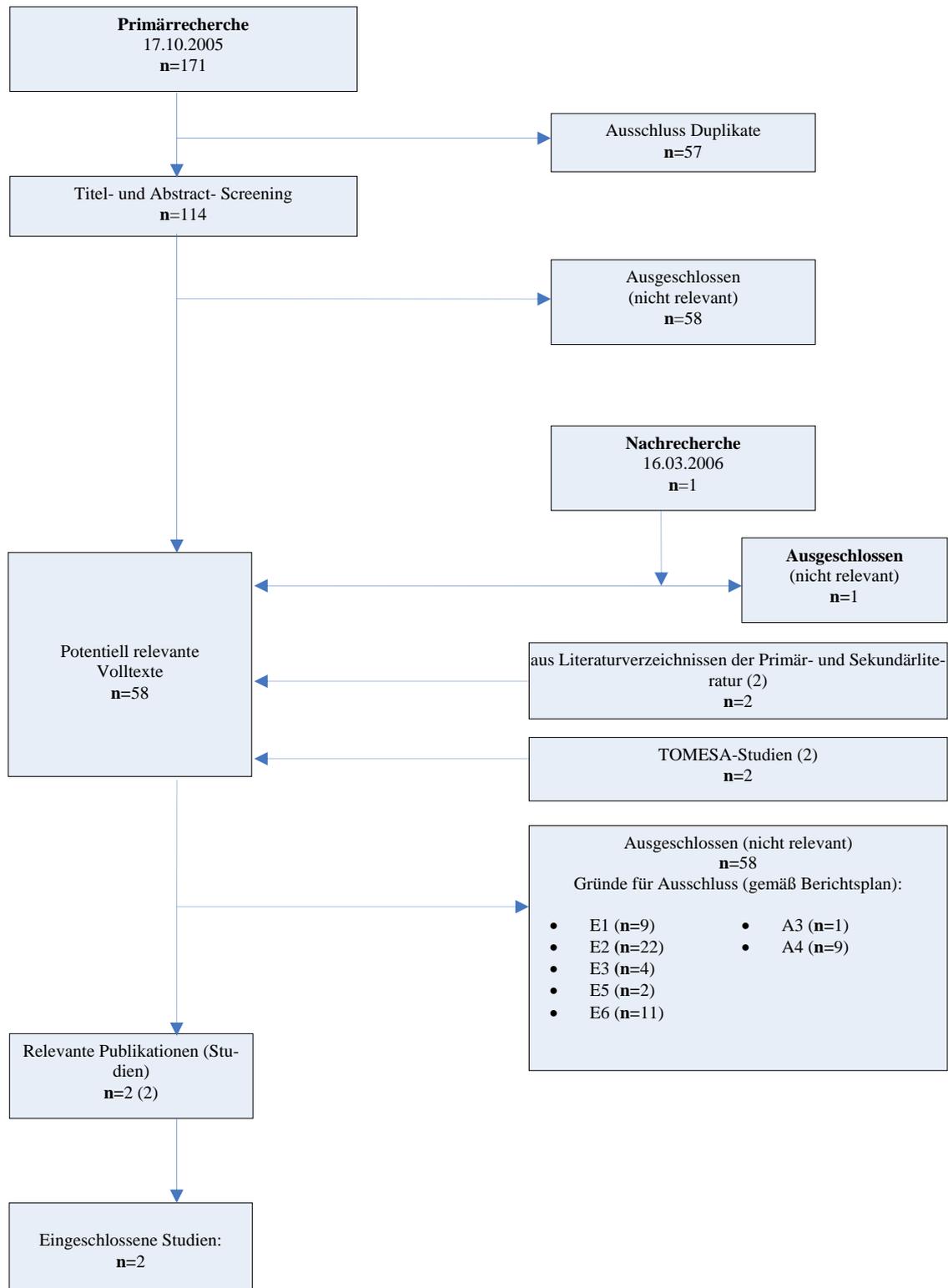


Abbildung 2: Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Therapie): Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings (gemäß Ein-/Ausschlusskriterien)

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 zwei Anfragen bei den Autoren der BP-BVDD-Studie [23]. 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 negativ beschieden wurde.

Weitere Anfragen wurden beim Autor der Studie Calzavara-Pinton (1994) [27] und eine Anfrage bei den Autoren der Studie Léauté-Labrèze (2001) [28] vorgenommen. Alle Anfragen wurden beantwortet. Details zu den Inhalten der Anfragen und zu den erhaltenen Antworten finden sich im **Anhang C**.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden durch die verschiedenen Schritte der Informationsbeschaffung **17 Arbeiten** (14 Zeitschriften-Publikationen, drei [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 Bal-

neophototherapie bei Patienten mit einer Psoriasis, zwei Studien (innerhalb des Modellprojekts der AOK Bayern zum TOMESA-Verfahren) die synchrone Balneophototherapie (jeweils eine Studie bei Patienten mit Psoriasis beziehungsweise bei Patienten mit atopischem Ekzem).

Eine Liste der eingeschlossenen Studien/Publicationen mit bibliographischen Angaben findet sich in Kapitel 8.

Eine der eingeschlossenen Arbeiten ist in spanischer Sprache (Rosón 2005) [29] 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) [27] verfasst. Ergänzend lag zu dieser Studie mit 72 Patienten eine englischsprachige Publikation [30] vor, in der – nach Auskunft der Erstautorin (siehe **Anhang C**) – vermutlich ein *Teilkollektiv* (mit 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 zunächst Bericht eingeschlossen worden.

5.1.6.1 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 drei der eingeschlossenen Studien aufgrund besonders schwerwiegender Mängel nicht ein. Diese Mängel waren in den

drei Fällen derart gravierend, dass die Ergebnisse aus den Studien als nicht ausreichend sicher interpretierbar eingeschätzt wurden. Nähere Angaben zu diesen drei Studien finden sich in Abschnitt 5.1.7.

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)* [23]		X	ja
	Collins (1992) [31]	X		ja
	Cooper (2000) [32]	X		ja
	Dawe (2003) [33]	X		ja
	Snellman (2004) [34]	X		ja
	Sridhar (1992) [35]	X		NEIN
Nicht-randomisierte, kontrollierte Studien	Calzavara-Pinton (1994) [27]	X		ja
	Calzavara-Pinton (1994) [30]	X		ja
	Lowe (1986) [36]	X		ja
	Rosón (2005) [29]	X		ja
	Rowe (1985) [26]	X		NEIN
	Turjanmaa (1985) [37]	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)* [23]		X	ja
	Dawe (2005) [38]	X		ja
	Léauté-Labrèze (2001) [28]	X		ja
Nicht-randomisierte, kontrollierte Studien	Boer (1982) [39]	X		ja

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

5.1.6.2 Synchrone Balneophototherapie

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

Es verblieben somit allein das Modellvorhaben der AOK Bayern zum TOMESA-Verfahren (siehe Abschnitt 1) zur Bewertung der synchronen Balneophototherapie. Da innerhalb des Modellprojekts zwei unterschiedliche Indikationen (Psoriasis vulgaris und Atopisches Ekzem) mit unterschiedlichen Wirksamkeitskriterien untersucht wurden, wird im Folgenden von zwei Studien zur synchronen Balneophototherapie gesprochen ("TOMESA-PV-Studie" und "TOMESA-AE-Studie").

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

Drei der zunächst eingeschlossenen Studien gingen nicht in die eigentliche Nutzenbewertung ein. Ihre Ergebnisse werden in diesem Bericht nicht dargestellt. Alle drei Studien untersuchten die asynchrone Balneophototherapie, und zwar die Bade-PUVA (siehe Tabelle 1). Im Folgenden werden die Gründe für die Nichtberücksichtigung in 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 es unklar bleibt, ob eine verdeckte Zuordnung und eine Verblindung der Behandler gewährleistet waren. Die Ergebnisse zum einzig berichteten Wirksamkeitskriterium (so genannter "erythema, scale, and thickness [EST] score") der Studie waren trotz einer verblindeten Erhebung nicht aussagekräftig, da sich bereits die Baseline-Werte dieses Kriteriums statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschieden. Deshalb wären für die Baseline-Werte adjustierte Auswertungen zwingend 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 sechs Patienten, die eine Bade-PUVA erhalten hatten, mit neun Patienten mit einer so genannten "Pinsel-PUVA", bei der die Psoralenlösung durch ein 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 Psoriasis-Aktivität 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 fünf-kategoriell definierte Zielgröße zur Veränderung des Hauterscheinungsbildes als drei-kategoriell ausgewertet, und die Auswertungen basierten nicht auf Patienten, sondern 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 sieben randomisierte (1496 Patienten) und vier nichtrandomisierte Studien (294 Patienten). Da in der BP-BVDD-Studie sowohl eine Bade-PUVA als auch eine Photosoletherapie untersucht wurden, ergeben sich bei einer weiteren Aufspaltung insgesamt acht Studien (1644 Patienten) für die Bewertung der Bade-PUVA, davon fünf randomisierte (1365 Patienten) und drei nichtrandomisierte Studien (279), und zur Bewertung der Photosolebehandlung vier Studien (1387 Patienten), davon drei randomisiert (1372 Patienten) und eine nichtrandomisiert (15 Patienten).

Zur **synchronen** Balneophototherapie wurden zwei randomisierte Studien (siehe 5.1.6.2) 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 drei 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 drei 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 Spektrums-abhängigen 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 kann, dass es sich bei der vorgenommenen Bestrahlung nicht um SB-UVB handelte.

Für die Kombinationen aus Leitungswasser-Bad 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 acht eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien zur Bade-PUVA dargestellt – jeweils separat für die fünf randomisierten und die drei nichtrandomisierten Studien.

In den acht 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 drei 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 einer der acht Studien (BP-BVDD-Studie) wurde die Bade-PUVA außerdem auch mit der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) verglichen.

Alle fünf RCTs wurden als **Überlegenheits-Studien** angelegt. In den drei nichtrandomisierten Studien liegen keine Angaben dazu vor, ob eine Überlegenheits- oder Äquivalenz/Nicht-Unterlegenheits-Fragestellung untersucht wurde. Keine der acht Studien war erkennbar dafür geplant, die Äquivalenz beziehungsweise Nicht-Unterlegenheit der Bade-PUVA gegenüber der jeweiligen Kontrollintervention zu zeigen.

In der BP-BVDD-Studie wurden vier Behandlungsarme untersucht: Bade-PUVA und Sole+UVB als Prüfinterventionen sowie LW+UVB und UVB als Kontrollinterventionen. Um dem Problem des multiplen Testens zu begegnen, erfolgte ein zweischrittiges 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 drei 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 der in 4.1 beschriebenen Ein-/Ausschlusskriterien wurden in allen acht Studien **Psoriasis**-Patienten eingeschlossen, in den meisten Studien Patienten mit chronischer Psoriasis vom Plaque-Typ. In drei der Studien sahen die Einschlusskriterien zusätzlich einen Mindest-Schweregrad 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 Psoriasis-Befall. Der PASI ist ein gängiger und häufig verwendeter Score.

Die fünf RCTs teilen sich in zwei 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 (Parallelgruppen-Design).
- 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 drei nicht-randomisierten Studien wurden Zwei-Gruppen-Vergleiche, keine intraindividuellen Vergleiche, durchgeführt.

In den drei RCTs mit Parallelgruppen-Design sowie in den drei 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 **Halbseiten-Bestrahlung** durchgeführt. Zu diesem Zweck trugen die Patienten auf der Bade-PUVA-Seite einen vor UV-Licht schützenden Halbkörper-Anzug und erhielten die UVB-Therapie. Dann zogen sie den Anzug aus und badeten im Psoralen-Bad (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 vier RCTs zwischen 1241 (ca. 300 pro Therapiegruppe) und 18. Die mit Abstand größte Studie war die BP-BVDD-Studie. Die Patientenzahlen in den anderen vier RCTs waren relativ homogen; sie waren durchgängig klein. In den drei nicht-randomisierten Studien schwankte die Patientenzahl zwischen 40 und 167, wobei sich die Anzahl Patienten in der Bade-PUVA-Gruppe zwischen den Studien nur wenig unterschied.

In fünf der acht Studien wurde nur bis zum Therapieende (= Ende der Intervention) **beobachtet**. In drei der RCTs wurde zusätzlich ein Follow-up bis sechs, acht beziehungsweise zwölf 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 sechs und 15 Wochen.

Die Bade-PUVA wurde in den meisten Studien drei oder vier mal pro Woche angewendet, die jeweilige Kontrollintervention in der selben Häufigkeit. Nur in einer Studie (Dawe 2003) unterschied sich die Zahl der Behandlungen pro Woche zwischen Bade-PUVA- und Kontroll-

Gruppe: die Bade-PUVA wurde lediglich zwei Mal, die Kontrollintervention (SB-UVB) hingegen drei Mal pro Woche angewendet.

Als **Psoralen** für die Bade-PUVA wurde in den meisten Studien 8-MOP eingesetzt, in zwei 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 Dosis-Bereiche angegeben werden: In den „Empfehlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD): Phototherapie und Photochemotherapie, 22.11.2002“ [12] wird eine 8-MOP-Dosis von 0,5 - 1,0 mg/l angegeben, in den Leitlinien der „British Photodermatology Group“ von 2000 [19] 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 sieben der acht Studien unmittelbar nach dem Psoralen-Bad (ohne Wartezeit dazwischen) beziehungsweise innerhalb einer kurzen Zeitspanne (10 min.), zur achten Studie ist hierzu keine Angabe verfügbar.

Das mittlere Alter der Patienten war in sechs 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 Frauen-Anteil 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 vier der acht 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 einer 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 Psoriasis-Befalls ("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 $(PASI_{(Therapieende)} - PASI_{(Baseline)}) / PASI_{(Baseline)} \geq 50\%$ oder Analoges für die befallene Körperfläche.

(c) Analog definiert wie bei primären 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 Armen, am Rumpf und an unterer Extremität). Jede Plaque wurde hinsichtlich der drei 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) Zwei symmetrische Läsionen (eine pro Körperhälfte) werden hinsichtlich der Kriterien Erythem, Schuppung, Dicke bewertet.

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

Tabelle 5: Charakteristika der *nichtrandomisierten* 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	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-körper bad?	Ganzkörper-bestrahlung?	Art	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-handlungen pro Woche	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-körper bad?	Ganzkör-perbestrah-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)
Snell-man 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 *nichtrandomisierten* Studien zur Bade-PUVA

Studie	BADE-PUVA							KONTROLLINTERVENTION							
	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-hand-lungen pro Wo	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer Bade-tempera-tur	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-körper bad?	Ganz-körper bestrah-lung?	Art	Photo-sensibili-sator: Art / Konzentration	Anz. Be-hand-lungen pro Wo	Behand-lungs-dauer	Bade-dauer Bade-tempera-tur	Zeit zw. Bad und Bestrah-lung	Ganz-körper 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 voll-ständige Erschei-nungs-freiheit ^(a)	15 min 37°C	sofort	Ja	Ja	SB-UVB	—	3	bis voll-ständige 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 – Ve (vorwiegend II – IV ^(b))	<u>Einschluss:</u> - Ausbreitung der Hautveränderungen > 15% der Körperoberfläche und/oder PASI > 7 ^(a)	<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 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) 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) [22].

(b) 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) [22].

(c) In der Publikation [28] 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 *nichtrandomisierten* 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 vier eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien zur asynchronen Photosoletherapie dargestellt – jeweils separat für die drei randomisierten und die eine nichtrandomisierte Studie.

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

In den vier 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 einer Studie wurde ein verhältnismäßig hoher Anteil an Magnesium-Salzen gewählt (Léauté-Labrèze 2001), in anderen eine Zusammensetzung, die dem Salz des Toten Meeres ähnlich sein soll (Boer 1982, Dawe 2005).

Alle vier Studien waren offenbar als **Überlegenheits-Studien** angelegt. Somit war keine der vier Studien erkennbar dafür geplant, die Äquivalenz beziehungsweise Nicht-Unterlegenheit der asynchronen Photosoletherapie gegenüber der jeweiligen Kontrollintervention zu zeigen.

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

Zwei der drei 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 nichtrandomisierten Studie (Boer 1982) wurden zwar drei unterschiedliche Gruppen betrachtet, aber innerhalb der Gruppen ausschließlich *intraindividuelle* Vergleiche angestellt, keine Parallelgruppen-Vergleiche (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 drei RCTs zwischen 1241 (ca. 300 pro Therapiegruppe) und 60. Die mit Abstand größte Studie ist hier wieder die BP-BVDD-Studie. Die nichtrandomisierte Studie (Boer 1982) ist mit 15 Patienten (fünf pro Gruppe, *innerhalb* jeder Gruppe intraindividuelle Vergleich) sehr klein.

In vier der sieben Studien wurde nur bis zum Therapieende **beobachtet**. In drei der RCTs war zusätzlich ein Follow-up bis sechs, acht beziehungsweise 12 Monate nach Therapiebeginn vorgesehen, welches jedoch nur bei einer 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 zwei Studien verfügbar) zwischen drei und acht Wochen.

Die asynchrone Photosoletherapie wurde in den Studien zwischen drei und fünf mal pro Woche angewendet, die jeweilige Kontrollintervention in der selben Häufigkeit. Die Badedauer unterschied sich zwischen den Studien etwas, sie lag in den RCTs zwischen 15 und 20 Minuten, in der nichtrandomisierten Studie bei 30 Minuten. Die Badetemperatur war in den Studien nur geringfügig unterschiedlich (35-38°C). Die Bestrahlung erfolgte in zwei der drei RCTs

unmittelbar nach dem Sole-Bad (ohne Wartezeit dazwischen), in der dritten RCT spätestens 10 Minuten nach dem Bad. Zur nichtrandomisierten 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 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 zwei der vier 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 zwei 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	- $(\text{PASI}_{\text{Baseline}} - \text{PASI}_{\text{Tag 21}}) / \text{PASI}_{\text{Baseline}}$ - $(\text{QoL-Index}_{\text{Baseline}} - \text{QoL-Index}_{\text{Tag 21}}) / \text{QoL-Index}_{\text{Baseline}}$ - Unerwünschte Ereignisse

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) 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 *nichtrandomisierten* 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 erstmalig 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 *nichtrandomisierten* 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 vier 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 trockenem 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> Psoriasis-Plaques 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 zwei Studien wurden 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 *gleichzei-*

tig 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 viermal, bei längerer Dauer achtmal. 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 **Überlegenheits-Studien** 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 bzw. 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 ^(c)
TOMESA_PV-Studie 2006	Patientenwiese Randomisierung 2 parallele Gruppen: sBPT vs. UVB	Ü	367 (183/184)	Psoriasis vulgaris	Bis Therapieende ^(b) 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	Patientenwiese Randomisierung 2 parallele Gruppen: sBPT vs. UVB	Ü	180 (90/90)	Atopisches Ekzem	Bis Therapieende ^(b) 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) Keine genauen Zeitangaben: Minimum: 7 Wochen; Maximum 12 Wochen.

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

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 Superinfektion - 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 werden 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 fünf RCTs und Tabelle 20 für die drei nicht-randomisierten Studien. Die nachfolgende Beschreibung erfolgt separat für die randomisierten und die nicht-randomisierten Studien.

Randomisierte Studien

In nur einer der fünf RCTs ist das **Concealment** eindeutig gewährleistet (BP-BVDD-Studie), in den übrigen vier 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 zwei RCT 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 sechs Jahren zwischen den betrachteten Therapiegruppen bestand ($30,2 \pm 9,6$ versus $36,3 \pm 14,2$ Jahre).

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

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

Bei den **Patienten** der drei Bade-Gruppen (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-Beurteiler* durchgeführt (Abschlussbericht, S. 39/40 und S. 129/130): Die PASI-Beurteiler 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 Beurteiler-Verblindung *nicht* ausgegangen werden kann.

Weiter wurde erhoben, *welche Therapiezuordnung die PASI-Beurteiler* 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 Beurteiler-Verblindung *nicht* ausgegangen werden kann.

Auswertungen zum *Verblindungs-Status 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 der Gruppe 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 drei 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 Design-Mangel der Studie – insbesondere angesichts der subjektiven Elemente in den verwendeten Zielkriterien (zum Beispiel PASI, S-PASI). Die fehlende Verblindung könnte zu einem Bias geführt haben. Allerdings zeigt eine Subgruppen-Auswertung nach dem Entblindungsstatus der PASI-Beurteiler (eigene Angaben, siehe oben) sogar tendenziell geringere Therapie-Effekte (Vergleich Sole+UVB versus LW+UVB und Bade-PUVA versus LW+UVB) für diejenigen PASI-Beurteiler, die sich selbst als entblindet angegeben haben (Zusatzauswertung, Anhang 2).

Dass in den vier 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 drei Bade-Gruppen vermutlich grundsätzlich möglich gewesen – dies wurde in der Studie auch angestrebt (siehe oben). Berücksichtigt man das erwähnte Problem, dass Solebad von 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 drei der fünf 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 drei RCTs findet sich auch eine adäquate **Fallzahlplanung**; in den Studien von Collins 1992 und Cooper 2000 wiederum nicht.

In allen fünf RCTs wurde eine „adäquate“ **Intention-to-treat-Analyse** durchgeführt. Mit „adäquat“ ist gemeint, dass keine *wesentliche* Verletzung des zu Grunde 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%.

Drei der fünf 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 Therapie-Zeitpläne in der Studie Dawe 2003,
- Beobachtungsdauer.

Auf diese vier Aspekte wird im Folgenden eingegangen.

In den beiden Studien mit R/L-Randomisierung wurde die Bade-PUVA dadurch realisiert, dass ein Ganzkörper-Bad und eine Halbseiten-Bestrahlung durchgeführt wurden, siehe auch Tabelle 3. Die SB-UVB wurde realisiert, indem (ohne vorheriges Bad) eine Halbseiten-Bestrahlung erfolgte. Da die trockene SB-UVB immer vor der Bade-PUVA durchgeführt wurde, kann eine Vermischung des Psoralen-Effektes mit der SB-UVB ausgeschlossen werden. Nicht ausgeschlossen werden kann jedoch eine Vermischung der Effekte der beiden Bestrahlungs-Arten. Da ein systemischer Effekt der Bestrahlungen nicht unplausibel erscheint

[40], 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) **fraglich**.

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^a), siehe auch Tabelle 3. Die Ergebnisse der Studie beziehen sich auf diese **Mischung der drei 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. Es stellt sich hier die Frage, wie die Ergebnisse der Studie zu interpretieren sind. Ob für den *einzelnen* Bestrahlungstyp die Ergebnisse genauso gelten, also ob sie zum Beispiel auch auf den Vergleich „Sole + SB-UVB vs SB-UVB“ und auf den Vergleich „Bade-PUVA vs SB-UVB“ übertragbar sind, ist zunächst unklar.

Um den Einfluss des UVB-Spektrums zu untersuchen, wurde im Abschlussbericht der Studie eine logistische Regression für das primäre Zielkriterium dargestellt, in die neben der Gruppenzugehörigkeit und anderen potentiell relevanten Einflussfaktoren auch das UVB-Spektrum als unabhängige Variable einging. Berücksichtigt wurden dabei die drei „UVB-Gruppen“, *nicht* aber die Bade-PUVA-Gruppe. Im Rahmen der Modellbildung (Variablenselektion durch „stepwise backward selection“) wurde der Faktor „UVB-Spektrum“ aus dem Modell herausgenommen, da sein Einfluss gering war (Abschlussbericht, S. 235 + 60/61). Weitere Auswertungen zum Einfluss des UVB-Spektrums, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen, liegen nicht vor.

Die logistische Regression gibt zwar Hinweise darauf, dass die Wirksamkeitsergebnisse auf die einzelnen UVB-Spektren übertragbar sein könnten; jedoch kann alleine auf Basis dieser logistischen Regression nicht ausgeschlossen werden, dass die Übertragbarkeit nicht gegeben ist. Die Gründe hierfür sind:

- Bei der Modellierung wurde offenbar *kein* Interaktionsterm „Therapiegruppe * UVB-Spektrum“ berücksichtigt. Dieser erscheint aber relevant, da es zum Beispiel denkbar wäre, dass „Sole + BB/selektive UVB“ der „BB/selektiven UVB“ überlegen ist, während „Sole + SB-UVB“ der „SB-UVB“ nicht überlegen ist, etwa weil die „SB-UVB“ so gut ist, dass das vorherige Baden keinen Zugewinn mehr darstellt.
- Die Bade-PUVA-Gruppe ist in der logistischen Regression, wie oben beschrieben, unberücksichtigt.
- Grundsätzlich erscheinen solche Schlussfolgerungen alleine auf Basis einer logistischen Regression (genauer gesagt: auf Basis des Ergebnisses, dass der Faktor UVB-Spektrum beim Modellbildungsprozess herausfällt) gewagt. Zur Stützung der Schlussfolgerungen sind *Subgruppenanalysen* sinnvoll. Diese liegen nicht vor.

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

Die Autoren des Abschlussberichtes wurden mit der Bitte angeschrieben, Subgruppenanalysen zum UVB-Spektrum zur Verfügung zu stellen. Die Antwort enthielt lediglich den Hinweis auf die im Abschlussbericht dargestellten Ergebnisse der logistischen Regression.

Insgesamt wird die **Vermischung der verschiedenen UVB-Formen** als starke Schwäche im Design der BP-BVDD-Studie bewertet, die die Aussagekraft einschränkt: Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Studienergebnisse *nicht* auf die einzelnen UVB-Formen *übertragbar* sind. Für die Therapieentscheidung – ob auf individueller Ebene oder auf Systemebene – erscheint aber gerade die Bewertung der einzelnen Therapieformen relevant.

Bei Dawe 2003 wurden **im Rahmen eines unverblindeten intraindividuellen R/L-Designs verschiedene Zeitpläne** hinsichtlich der Behandlungsarme aufgestellt: Drei Therapiesitzungen pro Woche im SB-UVB-Behandlungsarm und zwei 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 durch ein „inadäquates 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 zwei RCTs (Collins 1992, Cooper 2000) war die geplante **Beobachtungsdauer** sehr kurz, nur bis zum Ende der Therapie (maximal 7 beziehungsweise 10 Wochen). Bei zwei weiteren Studien (Snellman 2004, Dawe 2003) lagen zwar auch vier Monate nach Therapieende bzw. nach einem 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 eine der drei 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 4.5 beschrieben, aber dennoch eingeschlossen.

Ein Matching wurde in einer Studie definitiv, in einer vermutlich und in der dritten Studie nicht durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen (zu Studienbeginn) – dies ist besonders in nicht-randomisierten Studien ein zentrales Qualitätskriterium – ist in zwei der

drei Studien offenbar gewährleistet. In einer Studie ist sie nicht beurteilbar, dies ist als gravierender Mangel einzuschätzen. Verblindungsmaßnahmen wurden in keiner der drei 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 „grobe Mängel, eine mit „leichte Mängel“ “ bewertet. Die wesentlichen Mängel, die zur Einschätzung „grobe Mängel“ geführt haben, sind die fehlende Randomisation und die fehlende Verblindung.

Ferner war in allen drei 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 ^(c)
Collins 1992	Patientenweise	unklar	nein	nein	ja	nicht beschrieben	ja	leichte Mängel ^(d)
Cooper 2000	Patientenweise	unklar	nein	nein	nein	nicht beschrieben	(ja) ^(e)	grobe Mängel ^(f)
Dawe 2003	R/L	(unklar) ^(g)	nein	nein	ja	ja	ja	grobe Mängel ^(h)
Snellman 2004	R/L	(unklar) ^(g)	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 Vermischung der UVB-Spekten zu werten (siehe Abschnitt 5.2.4.1).

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

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

(f) 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, wenngleich die Studie nicht auf eine Nichtunterlegenheits- beziehungsweise Äquivalenzfragestellung angelegt war.

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

(h) 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 eine 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 (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 drei 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 einer 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 Ganzkörper-Bestrahlung erfolgte^b. 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 anti-konservativ im

^b Im Unterschied zu den beiden Bade-PUVA-Studien mit R/L-Randomisierung, in denen ein Ganzkörperbad und eine Halbseiten-Bestrahlung durchgeführt wurden, wurden hier also ein Teilkörperbad und eine Ganzkörper-Bestrahlung 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^c 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 (Teilkörper-Bad) und anschließend eine Ganzkörper-Bestrahlung 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.

^c Bei Léauté-Labrèze 2001 wurde zwar auch ein Follow-up nach einem 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, auch 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)

(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. Baseline-Daten, die dies belegen, sind jedoch nicht dargestellt.

(c) Weitere Mängel:

- Baden nur einer Extremität (siehe Abschnitt 5.2.4.2)

- Unstimmige 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 Kriterien der Studien- beziehungsweise Publikationsqualität der TOMESA_PV-Studie bzw. 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 möglich gewesen, wenn auch mit großem Aufwand verbunden. **Demnach ist die Studie insgesamt als „nicht verblindet“ einzustufen.** Die fehlende Verblindung der Befunder ist ein wesentlicher Design-Mangel 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 (absolut) etwa 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 wie 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^d. Die Ergebnisse von 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.

^d 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 BVDD-Studie, bei der die Chance für einen Therapieerfolg unter einer Behandlung mit LW-UVB doppelt so hoch war wie 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 drei 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 waren 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 nicht mehr interpretierbar^e. 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).

^e 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 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 fünf 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 fünf 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 RCT)
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 RCT)
- 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 fünf Grob-Kategorien 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 Grob-Kategorie gehören, in meta-analytischen Auswertungen zusammenzufassen. Meta-analytische 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 **meta-analytische Auswertungen nicht durchführbar sind**.

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse zu den fünf 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 acht Bade-PUVA-Studien berichten erwartungsgemäß Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Diese Zielkriterien sind allerdings sehr heterogen, wie Tabelle 25 zeigt.

In fünf der acht 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 BVDD-Studie wurde zusätzlich zum PASI der „**S-PASI**“ („Selbstbeurteilungs-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.^f

In den drei 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-

^f 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 vier 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 Nicht-Unterlegenheits-Nachweis ist, wie in 5.2.3.1 beschrieben, keine der vier 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 werden, 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 einer 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 liegen aus der BP-BVDD-Studie eine Reihe von Zielkriterien vor, sogar bis zu einem Beobachtungszeitpunkt bis acht Monate (= sechs 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 Zielkriterien-Erhebung 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)		Effekt-Schätzer (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 Psoriasis-Befalls („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 Psoriasis-herde (Therapieende)		0,65 ± 0,49 (n=20)	0,94 ± 0,77 (n=20)	n.g. ↗	0,16
	Abschuppungs-Score für Psoriasis-herde (Therapieende)		0,24 ± 0,43 (n=20)	0,47 ± 0,96 (n=20)	n.g. ↗	0,33
	Schwellungs-Score für Psoriasis-herde (Therapieende)		0,47 ± 0,80 (n=20)	0,68 ± 0,82 (n=20)	n.g. ↗	0,42
	Klinisches Ansprechen (Therapieende) (3-kategoriell: 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 beiden Spalten: **MW ± SD** (Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingehen). In der 3. Spalte: **Mittelwerts-Differenz** (zwischen den beiden Gruppen) mit zugehörigen 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 beiden 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 zugehörigen 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 Mittelwerts-Differenz = 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, $(\text{PASI}_{(\text{Baseline})} - \text{PASI}_{(\text{Therapieende})}) / \text{PASI}_{(\text{Baseline})} \geq 90\%$.

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)		Effekt-Schätzer (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). Jeder Plaque wurde hinsichtlich der drei 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 (eine 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)		Effekt-Schätzer (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 zwei der acht 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 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, welches 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 auf diejenigen Patienten Anwendung finden kann, die eine Hauterscheinungs-

freiheit 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: Nicht-Erreichen 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 minimaler 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 Zielkriterien-Erhebung 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)		Effekt-Schätzer (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-Score ≤ 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

Sechs der acht 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“. Drei 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.

Hinsichtlich anderer unerwünschter Ereignisse wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien beobachtet.

Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

Bade-PUVA vs SB-UVB (Tabelle 29)

In Dawe 2003 und Snellman 2004 wurden eine niedrigere Erythem-Häufigkeit 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 es 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 Verträglichkeits-Einschätzungen) könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterien-Erhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

Zu langfristigen Folgeschäden der Therapien liegen keine Daten vor.

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

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effekt-Schätzer (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.

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)		Effekt-Schätzer (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 zugrundeliegende 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 einer der acht Bade-PUVA-Studien liegen Lebensqualitäts-Daten 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)		Effekt-Schätzer (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 vier Photosoletherapie-Studien berichten erwartungsgemäß Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Diese Zielkriterien sind allerdings recht heterogen, wie Tabelle 31 und Tabelle 32 zeigen. In zwei der vier 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 [28] ist lediglich der Drei-Gruppenvergleich (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 Zwei-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 die 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 Mittelwerts-Differenz 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 Drei-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 liegen aus der BP-BVDD-Studie eine Reihe von Zielkriterien vor – sogar bis zu einem Beobachtungszeitpunkt bis acht 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 fünf Monaten (= drei Monate nach Therapieende). Für das Zielkriterium „S-PASI-basierter Therapieerfolg zu *acht Monaten*“ hingegen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sole+UVB und UVB/LW+UVB beobachtet.

Diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass keine verblindete Zielkriterien-Erhebung 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)
			Bade-PUVA	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
	(PASI _{Tag 21} - PASI _{Baseline}) / PASI _{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 richtig (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)		Effekt-Schätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Bade-PUVA	Kontrolle		
Nicht-randomisierte Studien s						
Sole + BB-UVB vs BB-UVB	Grad der Hauterscheinungsfreiheit der Läsionen ^(b)	Boer 1982	*	*	* ↗	0,125
Sole + BB-UVB vs LW + BB-UVB	Grad der Hauterscheinungsfreiheit der Läsionen	Boer 1982	*	*	*	nicht berechenbar**

(a) Siehe Legende unter Tabelle 25.

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

* In der Publikation [39] sind die Ergebnisse der Einzelpatienten dargestellt. Auf deren Darstellung wird hier verzichtet. Ein Effektschätzer oder ein statistischer Test sind 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)		Effekt-Schätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosoletherapie	Kontrolle		
RCTs						
Sole + SB-UVB vs Sole	(PASI _{Tag 21} - PASI _{Baseline}) / 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 richtig (siehe Text in Abschnitt 5.3.2.1).

5.3.2.2 Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit über einen möglichst langen Zeitraum

Nur eine der vier 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 [23] 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 (fünf beziehungsweise acht Monate) ist dieser Vorteil jedoch nicht mehr zu beobachten: Zwar zeigen sich für die „nachhaltige Remission“ bis fünf Monate noch Hinweise auf einen möglichen Vorteil der Photosoletherapie gegenüber UVB / LW+UVB, der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich des Acht-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 Zielkriterien-Erhebung 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)		Effekt-Schätzer (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

Drei der vier Photosoletherapie-Studien (alle außer Boer 1982) berichten Zielkriterien zu diesem Therapieziel. Diese Zielkriterien sind relativ homogen. In allen drei 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 Verträglichkeits-Einschätzungen) könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterien-Erhebung 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)		Effekt-Schätzer (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)		Effekt-Schätzer (KI) ^(a) Richtung des Effektes ^(a)	p-Wert ^(a)
			Photosole-therapie	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 zwei der vier Photosoletherapie-Studien (BP-BVDD-Studie; Léauté-Labrèze 2001) liegen Lebensqualitäts-Daten vor. In der BP-BVDD-Studie wurde der FEH-Score verwendet (siehe Seite 76). Bei Léauté-Labrèze 2001 wurde ein Lebensqualitäts-Index 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 Photosoletherapiegruppe 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)		Effekt-Schätzer (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 [28] ist nur der 3-Gruppenvergleich (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)		Effekt-Schätzer (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 [28]	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 eine 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 sechs Monaten nach Therapieende) – also für den spätestens Beobachtungszeitpunkt – vor.

Auch diese Ergebnisse könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterien-Erhebung 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)		Effekt-Schätzer (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 sechs 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 Zielkriterien-Erhebung 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)		Effekt-Schätzer (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 Verträglichkeits-Einschätzung 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 Verträglichkeits-Einschätzungen) könnten dadurch verzerrt sein, dass in dieser Studie keine verblindete Zielkriterien-Erhebung erfolgte; eine gravierende Verzerrung erscheint jedoch eher unwahrscheinlich (siehe 5.2.4.1).

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

Vergleich	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effekt-Schätzer (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)		Effekt-Schätzer (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 5.3.1 - 5.3.3 dargestellten Studienergebnisse zu den fünf 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 cursorischer 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. Daten zu den anderen Therapiezielen liegen nicht vor beziehungsweise zeigen keinen nennenswerten Unterschied.

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 Studie (BP-BVDD) 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 dem Auftreten einer phototoxischen Reaktion zeigen sich Vorteile für die Bade-PUVA, allerdings wurden in der größten Studie (BP-BVDD-Studie) häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur trockenen UVB verzeichnet. 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 Studie (BP-BVDD) 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.

Sole + SB-UVB vs Solebad:

Es wurden **keine Unterschiede** zwischen den Therapien nachgewiesen.

Bade-PUVA vs Sole+UVB:

Die Studie (BP-BVDD) 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)	—	—
Bade-PUVA	vs SB-UVB	(↘) ^(b)	(↘) ^(b)	(↗) (bzgl. Erythemraten) ^(b)	—	—
Bade-PUVA	vs UVB	↗ ^(c)	↗ ^(c)	(↘) (bzgl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse) ^(c) ↗ (bzgl. phototoxischer Reaktionen) ^(c) ↗ (bzgl. Verträglichkeits-Einschätzung) ^(c)	↔	—
Bade-PUVA	vs LW + UVB	↗ ^(c)	↗ ^(c)	↗ (bzgl. Verträglichkeits-Einschätzung) ^(c)	↔	—
Sole + SB-UVB	vs SB-UVB	(↗) ^(d)	—	(↘) (bzgl. unerwünschter Ereignisse ohne Spezifizierung) ^(d)	(—)	—
Sole + UVB	vs UVB	↗ ^(c)	↗ (nur bis Therapieende) ^(c)	↗ (bzgl. Verträglichkeits-Einschätzung) ^(c)	↔	—
Sole + UVB	vs LW + UVB	↗ ^(c)	↗ (nur bis Therapieende) ^(c)	(↘) (bzgl. phototoxischer Reaktionen) ^(c)	↔	—
Sole + BB-UVB	vs BB-UVB	↔	—	—	—	—
Sole + BB-UVB	vs LW + BB-UVB	↔	—	—	—	—
Sole + SB-UVB	vs Solebad	(↔)	—	(↔)	(—)	—
Bade-PUVA	vs Sole + UVB	(↗) ^(c)	↗ ^(c)	↗ (bzgl. phototoxischer Reaktionen) ^(c) ↗ (bzgl. Verträglichkeits-Einschätzung) ^(c)	↔	—

↔ = 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.

(—)(↔) = Hierzu liegen Daten aus der Léauté-Labrière-Studie (2001) vor, diese sind jedoch kaum interpretierbar.

(a) Unklarheit bzgl. Concealment (Collins 1992).

(b) Halbseitenvergleich Designproblematik (Dawe 2003) und kurze Beobachtungsdauer (Snellman 2004, Dawe 2003).

(c) Keine verblindete Zielkriterien-Erhebung in der zugrundeliegenden Studie (BP-BVDD-Studie). Ein gravierender Bias hierdurch erscheint jedoch – in dieser Studie – unwahrscheinlich.

(d) Nur Extremität gebadet: Studie (Dawe 2005) kann grundsätzlich höchstens Anhaltspunkte für die Nutzenbewertung geben.

5.4 Ergebnisse zu Therapiezielen – synchrone Balneophototherapie

Entsprechend Abschnitt 5.3 wird im Folgenden auf die fünf Therapieziele, die gemäß Berichtsplan untersucht werden sollen, eingegangen. Eine Unterscheidung in die in den beiden zu Grunde 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)		Effekt-Schätzer (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 vier und fünf: **Median [1., 3. Quartil]** (Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingehen). In der sechsten Spalte: **Median-Differenz** (zwischen den beiden Gruppen). In der siebten 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)		Effekt-Schätzer (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- /bzw. 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] bzw. 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 zugehörigen 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 für einen Vorteil oder Nachteil bezüglich des Nebenwirkungsprofils.

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

Indikation	Zielkriterium	Studie	Ergebnisse ^(a)		Effekt-Schätzer (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 an Hand 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)		Effekt-Schätzer (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 zur Zeit		15,0 [0,0, 35,0] (n=136)	5,0 [-5,0, 20,0] (n=123)	n.g. ↗	< 0,001
	Gesundheitszustand zur Zeit 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.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Im vorliegenden Bericht wurden der Nutzen der **asynchronen Balneophototherapie (zwei 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 drei dieser Studien lagen keine Publikationen, sondern Abschlussberichte der Studien vor, zu den anderen 13 Studien wurden Studienpublikationen in Fachzeitschriften identifiziert.

14 Studien untersuchten die asynchrone Balneophototherapie, zwei 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 neun RCTs. Die **13 eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingegangenen Studien** umfassen insgesamt 2326 Patienten, die neun RCTs insgesamt 2032 Patienten. Sieben der 11 Studien zur *asynchronen Balneophototherapie* untersuchten die Bade-PUVA, drei die asynchrone Photosoletherapie und eine sowohl Bade-PUVA als auch die asynchrone Photosoletherapie. Bei den beiden Studien zur *synchronen Balneophototherapie* wurde eine 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.

Ergebnisse der eingeschlossenen und in die Nutzenbewertung eingehenden Studien

Asynchrone Balneophototherapie:

Alle 11 Studien hatten relevante 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 Zielkriterien-Erhebung),
- Halbseiten-Vergleich → Vermischung der Effekte der Prüf- und der Kontrollintervention möglich,
- Baden nur einer *Extremität* → Übertragbarkeit auf Ganzkörpertherapie fraglich,
- „Vermischung“ der 3 verschiedenen UVB-Formen.

Unter Berücksichtigung dieser Qualitätsaspekte der 11 Studien ergibt die Zusammenschau der Studienergebnisse für die 11 Therapievergleiche folgende Ergebnisse^g:

- | | |
|--|--|
| (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 ^h : | 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 nicht vor. 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 drei 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 erforderlich.

^g 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).

^h 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.

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 indirekt¹ 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 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 unklar. Es gibt zwar Hinweise darauf, dass dies der Fall sein könnte, das Gegenteil kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Die Frage, ob die obigen Überlegenheitsaussagen auch für die „einzelnen“ Therapieformen gelten, erscheint für die Therapieentscheidung – ob auf individueller Ebene oder auf Systemebene – relevant.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Die Ergebnisse der beiden Studien zur Indikation Psoriasis vulgaris und Atopisches Ekzem lassen sich unter Berücksichtigung der Designschwächen der zu Grunde gelegten Studien und der beobachteten Effekte wie folgt zusammenfassen:

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 Unterschied 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

¹ Solche indirekten Vergleiche *zwischen* unterschiedlichen Studien sind natürlich von sehr eingeschränkter Aussagekraft.

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.

7 FAZIT

In dem vorliegenden Bericht wurden drei Formen der Balneophototherapie bewertet: Die asynchrone Bade-PUVA-Therapie, die asynchrone Photosoletherapie und die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren). Als Indikationen wurde die Psoriasis vulgaris für alle drei genannten Verfahren, nur für das TOMESA-Verfahren zusätzlich auch die atopische Dermatitis untersucht. Zu folgenden patientenrelevanten Zielgrößen konnte aufgrund der Datenlage eine Aussage getroffen werden: Reduktion des Hautbeschwerdebildes, Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit, Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden sowie Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität. Zur Zielgröße Verminderung des Therapieaufwandes lagen keine Daten vor.

Indikation: Psoriasis vulgaris

- Es gibt keine Hinweise auf einen Zusatznutzen oder einen Schaden der **asynchronen Bade-PUVA** gegenüber der oralen PUVA mit Ausnahme der Verminderung von Übelkeit.
- Die **asynchrone Bade-PUVA** hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise LW+UVB im Hinblick auf die Therapieziele Reduktion des Hautbeschwerdebildes, Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit und (überwiegend) Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Allerdings gelten diese Aussagen für eine Mischung der in Deutschland zur Anwendung kommenden UVB-Bestrahlungsspektren. Eine Therapieentscheidung bezogen auf einen bestimmten Bestrahlungstyp (z.B. SB-UVB) erscheint deshalb auf Basis dieser Aussagen problematisch.
- 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.
- Es gibt keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen oder einen Schaden der **asynchronen Photosoletherapie** gegenüber einem alleinigen Solebad, allerdings liegen für diesen Vergleich nur kaum interpretierbare Daten vor.
- Für die **Bade-PUVA** gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der **asynchronen Photosoletherapie** (Sole+UVB) im Hinblick auf die Therapieziele Reduktion des Hautbeschwerdebildes, Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit und (überwiegend) Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden – allerdings gelten auch diese Aussagen nur für eine Mischung der in Deutschland zur Anwendung kommenden UVB-Bestrahlungsspektren.
- Zum Therapieziel Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität liegen für **alle Formen der asynchronen Balneophototherapie** keine Belege für einen Zusatznutzen oder Schaden vor.

- Die **synchrone Balneophototherapie** (TOMESA-Verfahren) hat bei der *Indikation Psoriasis vulgaris* einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Therapieziele Reduktion des Hautbeschwerdebildes und Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit sowie eingeschränkt auch für das Therapieziel Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität.

Indikation: Atopisches Ekzem

- Bei der **synchronen Balneophototherapie** (TOMESA-Verfahren) zeigen sich Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Therapieziele „Reduktion des Hautbeschwerdebildes“ und „Erreichen einer Hauterscheinungsfreiheit“. Für das Therapieziel „Erhalt beziehungsweise Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität“ liegen keine Belege für einen Nutzen oder Schaden vor.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

8.1 Asynchrone Balneophototherapie

8.1.1 Bade-PUVA

Randomisierte Studien

BP-BVDD-Studie [23]:

- „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) [31]:

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) [32]

Cooper, E. J., Herd, R. M., Priestley, G. C., Hunter, J. A. A. 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) [33]:

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) [34]:

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) [35]:

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

Nicht-randomisierte Studien

Calzavara-Pinton (1994) [27,30]:

- 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) [36]:

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) [29]:

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) [26]:

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

Turjanmaa (1985) [37]:

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

BP-BVDD-Studie [23]:

- „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) [38]:

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) [28]:

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.

Nicht-randomisierte Studien

Boer (1982) [39]:

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

TOMESA_PV-Studie (2005) [24]:

- „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) [25]:

- „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, Yhr M 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, Kapp A 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). Psoriasis - Therapie [online]. 1999 [cited 2005 Jul 19]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/013-001.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). Atopische Dermatitis [online]. 2002 [cited 2005 Jul 19]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/013-027.htm>.
12. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie [online]. 2002 [cited 2005 Jul 19]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/013-029.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, Van D, V 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, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91(2): 120-124.
 18. Gruss C, Behrens S, Von KG, Reuther T, Husebo L, Altmeyer P, Kerschner M. Effects of water temperature on photosensitization in bath-PUVA therapy with 8-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998; 14(5-6): 145-147.
 19. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Fercuson J, Hawk ILM et al. Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2000; 142(1): 22-31.
 20. 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.
 21. Snellman E. Psoriasis. EBM Guidelines [online]. 2004 [cited 2005 Jul 19]; Available from: http://www.terveysportti.fi/ebmg/ltk.avaa?p_artikkeli=ebm00288.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Berichtsplan zum Bericht "Balneophototherapie" [online]. 2005 Aug 05 [cited 2006 May 29]; Available from: <http://www.iqwig.de/index.media.2cf1b4fd51262b0312317d230201ba35.pdf>.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.

27. 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.
28. Léauté-Labrèze C, Saillour F, Chene G, Cazenave C, Luxey-Bellocq M-L, Sanciaume C, Toussaint JF 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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(6): 1194-1204.
34. 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(2): 132-137.
35. 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.
36. 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.
37. Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(1): 86-88.
38. 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. narrow-band ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153(3): 613-619.

39. 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.
40. Gibbs NK. Narrowband UV-B phototherapy clears psoriasis through a combination of local and systemic effects. Arch Dermatol 2003; 139(5): 665-666.

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 methoxyp-soral\$).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., 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.

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.

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.

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., Lebowitz, 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.

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., Lebowitz, 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.
- ohne Autor. Photochemotherapy of psoriasis. *Med Lett Drugs Ther* 25-4-1975; 17: 38-39.
- ohne Autor. Editorial: Light on psoriasis. *Lancet* 15-2-1975; 1: 378-379.

ohne Autor. IL-4 promising treatment for psoriasis. *Pharmaceutical Journal* 2002; 269: 802.

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

ohne Autor. 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 Accute Psoriasis Vulgaris. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2003; 31: 334-336.

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 zehnpromzentigen 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.

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.

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., Schropf, 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.

Väättäinen, 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 Qualitatssich* 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 Kurzbehandlung 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.

Momtaaz-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.[see comment]. *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.

Väättäinen, N., Hannuksela, M., Karvonen, J. Long-term local trioxsalen photochemotherapy in psoriasis. *Dermatologica* 1981; 163: 229-231.

A3

ohne Autor. 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.

B.3: Literatur aus beim G-BA eingereichten Stellungnahmen

E1 nicht erfüllt

Grimes, P. E., Minus, H. R., Chakrabarti, S. G., Enterline, J., Halder, R., Gough, J. E., Kenney, J. A. Determination of optimal topical photochemotherapy for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 771-778.

Halder, R. M. Topical PUVA therapy for vitiligo. *Dermatol Nurs* 1991; 3: 178-198.

Honig, B., Morison, W. L., Karp, D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 775-790.

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.

E2 nicht erfüllt

Ashcroft, D. M., Wan Po, A. L., Williams, H. C., Griffiths, C. E. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141: 185-191.

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.

Koo, J., Lebwohl, M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 51-59.

Linden, K. G., Weinstein, G. D. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.

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.

Schmitt, J., Wozel, G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210: 194-199.

Spuls, P. I., Witkamp, L., Bossuyt, P. M., Bos, J. D. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 943-949.

E5 nicht erfüllt

Gambichler, T., Schröpl, F. Changes of minimal erythema dose after water and salt water baths. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 1998; 14: 109-111.

Schempp, C. M., Muller, K., Schulte-Monting, J., Schopf, E., Simon, J. C. Salt water bathing prior to UVB irradiation leads to a decrease of the minimal erythema dose and an increased erythema index without affecting skin pigmentation. *Photochem Photobiol* 1999; 69: 341-344.

E6 nicht erfüllt

Abels, D. J., Harari, M. Psoriasis remission time at the Dead Sea. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 325-326.

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.

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.

Shephard, S. E., Panizzon, R. G. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999; 199: 106-112.

Ständer, M., Niederauer, H. H., Schropf, F. 25 Years of balneotherapy in the treatment of psoriasis - Experiences with over 66 000 patients. *Aktuelle Derm* 1-12-2002; 28: 437-442.

A2

Salzer, B. Teilnehmer beweisen die Qualität der Dermatologie. Studie zur ambulanten Balneo-Phototherapie abgeschlossen. *Dtsch Dermatol* 2005; 4: 242-243.

A4

Grundmann-Kollman, M., Tanew, A. Neuere Aspekte in der UV- und Photochemotherapie. *Hautarzt* 2004; 55: 1159-1166.

Halpern, S. M., Anstey, A. V., Dawe, R. S., Diffey, B. L., Farr, P. M., Ferguson, J., Hawk, J. L., 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.

Hölzle, E. Praktische UV-Therapie der Psoriasis. *Aktuelle Derm* 2003; 29: 509-516.

Hölzle, E., Honigsmann, H., Rocken, M., Ghoreschi, K., Lehmann, P. Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie. J Dtsch Dermatol Ges 2003; 1: 985-997.

Hönigsmann, H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 343-350.

Lee, I., Maibach, H. I. Sea water salts: effect on inflammatory skin disease – an overview. Dermatologie in Beruf und Umwelt 2004; 52: 62-66.

Lüftl, M., Degitz, K., Plewig, G., Röcken, M. Psoralen bath plus UV-A therapy. Arch Dermatol 1997; 133: 1597-1603.

B.4: Literatur, die von der Firma Galderma zur Verfügung gestellt wurde

E1 nicht erfüllt

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.

E2 nicht erfüllt

Henseler, T., Christophers, E. Die europäische PUVA- Studie: Ergebnisse der Photochemotherapie bei Psoriasis. *Hautarzt* 1981; 32 Suppl 5: 365-368.

E6 nicht erfüllt

Gómez, M. I., Perez, B., Harto, A., de Mista, 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.

Pfau, A., Hohenleutner, S., Hein, R., Landthaler, M. Bade-PUVA Therapie. *Z Hautkr* 1994; 69: 518-522.

Streit, V., Henseler, T., Christophers, E. Erste Erfahrungen mit dem Erprobungsmodell „Ambulante Balneophototherapie“. *Dt Derm* 1995; 43: 1005-1008.

A4

Fischer, T. Advantages of Bath PUVA. *Semin Dermatol* 1985; 4: 297-299.

Kerscher, M., Volkenandt, M., Plewig, G. PUVA- Bad- Photochemotherapie: Prinzip und Indikationen. *Dtsch Ärztebl* 7-6-1996; 93: 45-48.

ANHANG C: ANFRAGEN ZU STUDIEN AN UND ANTWORTEN VON AUTOREN

C.1: Anfragen zu BP-BVDD (2004)

Es wurden zwei Anfragen an die Autoren der BP-BVDD-Studie Studie [23] 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 bzw. 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 Email 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 Email 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 SUP „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.

C.2: Anfrage zu Calzavara-Pinton (1994)

Es wurden eine Anfrage an die Autoren der Studie Calzavara-Pinton (1994) [27] formuliert.

Die Anfrage betraf die Vermutung der Mehrfachpublikation einer Studie beziehungsweise von Patientendaten, da zwei im Rahmen der Recherche gefundene Publikationen (Calzavara-Pinton (1994) [30] und Calzavara-Pinton (1994) [27]) einander stark ähnelten, jedoch Patientenkollektive mit verschiedenen Fallzahlen beschrieben.

Die Anfrage nach potenziellen Überschneidungen der Patientenkollektive wurde am 16.11.2005 (Ergänzung am 17.11.2005) an die Erstautorin per Email versandt.

Per Email 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) [30] in der Publikation Calzavara-Pinton (1994) [27] enthalten sind.

C.3: Anfrage zu Léauté-Labrèze (2001)

Es wurde eine Anfrage an die Autoren der Studie Léauté-Labrèze (2001) [28] 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 Email versandt.

Per Email wurde am 10.02.2005 von der Erstautorin geantwortet.

Erstens wurden in der Email 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 Email 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 D: WEITERER ZEITPLAN

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	Bis drei Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. Diskussion der schriftlichen Stellungnahmen	August 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Oktober 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Acht Wochen nach Weitergabe an den G-BA

Formblätter, ein Leitfaden sowie weitere Unterlagen zum Thema „Stellungnahmen“ sind unter www.iqwig.de bereit gestellt. Die genaue Einreichungsfrist ist ebenfalls über diese Internet-Adresse zu erfahren.