

» Klinische Erfahrungen mit einer kombinierten Calcipotriol/Dithranol/UVB-Therapie im Vergleich zur Dithranol/UVB-Therapie bei Psoriasis vulgaris

Zusammenfassung. Im Rahmen einer offenen klinischen Anwendungsbeobachtung wurde bei 10 Patienten mit einer Psoriasis vulgaris die therapeutische Effektivität einer Kombination von Calcipotriol, Dithranol und UVB verglichen mit der alleinigen Anwendung von Dithranol und UVB. Beide Behandlungsschemata wurden bei allen Patienten in Form eines Halbseitenversuches umschrieben an korrespondierenden Einzelherden der Extremitäten durchgeführt. Die klinische Evaluierung der Symptome Erythem, Infiltration, Schuppung und Fläche erfolgte mittels eines modifizierten PASI-Summscores wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen. Der Therapieerfolg der Kombination Calcipotriol, Dithranol und UVB war der Behandlung mit Dithranol und UVB zu jedem Zeitpunkt der Evaluierung statistisch signifikant überlegen ($p < 0,05$).

Combined Calcipotriol/Dithranol/UVB Treatment Versus Dithranol/UVB Treatment Alone in Psoriasis Vulgaris. In an open clinical trial including 10 patients with psoriasis vulgaris the therapeutic efficacy of a combination of calcipotriol, dithranol and UVB phototherapy was compared to that of dithranol and UVB phototherapy alone. All patients received both regimens with right/left comparison of preselected lesions on corresponding extremities. The clinical evaluation was based on erythema, infiltration, scaling and plaque area by means of a modified PASI sum score. Evaluations were done once weekly for four weeks. The therapeutic efficacy of the combination of calcipotriol, dithranol and UVB phototherapy was significantly superior to that of dithranol and UVB alone at all time points.

Einleitung

Die lokale Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Dithranol ist im klinisch-stationären Bereich ein seit Jahrzehnten bewährtes Therapieverfahren. Dabei wird die Anwendung von Dithranol üblicherweise durch weitere lokale Therapiemaßnahmen ergänzt. Trotzdem muss bei einer Dithranol-Therapie erfahrungsgemäß mit einer stationären Verweildauer von 4–6 Wochen gerechnet werden. Vor dem Hintergrund des häufig

G. Wagner¹, K. Jobmann¹, J. M. Pönnighaus², L. Kowalick²

¹ Hautklinik Zentralkrankenhaus Bremerhaven
(Chefarzt: Dr. G. Wagner)

² Hautklinik Vogtlandklinikum Plauen
(Chefarzt: PD. Dr. L. Kowalick)

chronischen Verlaufes der Psoriasis vulgaris und der damit im Einzelfall verbundenen Notwendigkeit stationärer Behandlungen wurde in der nachfolgenden Untersuchung der Frage nachgegangen, ob unter den Routinebedingungen der stationären Versorgung die therapeutische Effektivität einer Dithranol-Behandlung durch eine zusätzliche Anwendung von Calcipotriol verbessert werden kann.

Patienten und Methode

In die offene klinische Anwendungsbeobachtung wurden 10 Patienten mit ausgeprägter chronisch-stationärer Psoriasis vulgaris aufgenommen. Die Gruppe bestand insgesamt aus 7 Männern und 3 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 42 ± 15 Jahren. Mit Ausnahme der Anwendung von Pflegesalben hatte keiner der Patienten in den letzten 4 Wochen vor stationärer Aufnahme eine lokale oder systemische Therapie erhalten. Die Behandlung innerhalb der Anwendungsbeobachtung erfolgte in Form eines Halbseitenversuches an einzelnen, lokalisatorisch und an Größe korrespondierenden Psoriasis-Herden an den Streckseiten der oberen Extremitäten. Dabei wurden die folgenden Theapieschemata miteinander verglichen: Schema A (linker Arm) Calcipotriol, Dithranol-Stufentherapie, UVB-Bestrahlung versus Schema B (rechter Arm) Dithranol-Stufentherapie, UVB-Bestrahlung. Die verwendete Calcipotriol-Salbe (0,005% Calcipotriol in einer Ö/W-Emulsion) wurde zweimal täglich aufgetragen. Die Behandlung mit Dithranol erfolgte als klassische Stufentherapie einmal täglich. Die Konzentration des Dithranols wurde dabei alle 3 Tage wie folgt gesteigert: 0,05%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1,0% und 1,5%. Die maximale Dosis von 1,5% wurde ab dem 19. Behandlungstag beibehalten. Die Lichtbehandlung wurde ebenfalls einmal täglich in Form einer UVB-Ganzkörperbestrahlung durchgeführt (Waldmann UV 7001 K, Emissionsspektrum 310–315 nm). Die Initialdosis von $0,01 \text{ Joule/cm}^2$ wurde routinemäßig alle zwei Tage gesteigert bis zum Maximalwert von $0,06 \text{ Joule/cm}^2$. Zur Pflege der Haut erhielten die Patienten ausschließlich Ungt. melle. Alle übrigen Psoriasis-Herde der Patienten, die nicht für die Beurteilung der Untersuchung herangezogen wurden, sind mit dem Schema B behandelt worden. Die Beurteilung der klinischen Befunde der Testareale an den oberen Extremitäten erfolgte unter Verwendung eines modifizierten PASI-Summscores (M-PASI). Dabei wurden die Einzelsymptome Infiltration, Erythem und Schuppung jeweils mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala beurteilt (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer, 4 = sehr schwer). Darüber hi-

naus wurden im gleichen zeitlichen Abstand die Flächen der Testareale in cm^2 ausgemessen und einer normierten Fläche mit einem Score von 0–6 zugeordnet (normierter Flächenscore). Der Ausgangswert vor Einleitung der Therapie wurde als jeweils größte Fläche eines Einzelherdes dem Score 6 zugeordnet. Anschließend wurde die Reduktion der Fläche unter Therapie gemessen und der ermittelte Wert innerhalb des normierten Flächenscores neu eingeordnet.

Aus den Scores der Einzelsymptome und der normierten Fläche konnte der M-PASI errechnet werden: (Score Infiltration + Score Erythem + Score Schuppung) \times normierter Flächenscore = 0–72. Als Kriterium für die Wirksamkeit der Therapieschemata wurde der M-PASI als errechnete, zusammenfassende Größe unter zwei Gesichtspunkten getestet:

1. Vergleich der Differenzen zwischen linkem und rechtem Arm zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (t-Test für verbundene Stichproben) und
2. Vergleich der intraindividuellen Veränderungen zum Ausgangswert getrennt am linken und rechten Arm (Wilcoxon-Test).

Als Signifikanzschwelle wurde das 5%-Niveau definiert. Die erhaltenen p-Werte konnten im statistischen Sinne jedoch nicht als bestätigend interpretiert werden.

Ergebnisse

Beide Therapieschemata (Abb. 1) führten schon nach einer Woche zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Befundes, gemessen am M-PASI ($p < 0,05$). Auch der weitere Verlauf ergab eine kontinuierliche, von Woche zu Woche signifikant zunehmende Rückbildung des dermatologischen Befundes durch beide Therapieformen ($p < 0,05$). Betrachtet man die Ergebnisse des M-PASI als zusammenfassenden Wirksamkeitsparameter und vergleicht den Heilungserfolg an beiden Armen, so zeigt sich – bei zu Beginn vergleichbaren Ausgangsbefunden (M-PASI jeweils 63,0) – der auffallendste Unter-

schied zwischen den beiden Therapieschemata innerhalb der ersten Behandlungswoche, in der eine Score-Differenz von 11,4 zugunsten des Schemas A festgestellt werden konnte (Tab. 1). In der zweiten Woche schwächte sich der Effekt der beschleunigten Rückbildung ab (Score-Differenz zweite Behandlungswoche 2,2), der Therapieerfolg war jedoch weiterhin unter der Behandlung mit dem Schema A signifikant besser ($p < 0,05$). Ab der dritten Behandlungswoche verlief die Abheilung unter beiden Therapieregimen weitgehend parallel (Score-Differenz dritte Behandlungswoche 0,7), wobei auch in dieser Woche das Schema A zu einer signifikant besseren Rückbildung des Befundes führte als das Schema B ($p < 0,05$). In der vierten Behandlungswoche kam es zu einer Umkehr der Verhältnisse mit einer Score-Differenz von 5,6 zugunsten des Schemas B.

Am Ende der vierten Behandlungswoche war mit dem Schema A bereits eine weitgehende Abheilung der Läsionen erreicht (M-PASI 3,6), während beim Schema B noch ein deutlicher Residualzustand mit einem M-PASI von 12,3 beobachtet wurde. Der Therapieerfolg des Schemas A blieb auch am Ende der vierwöchigen Behandlungszeit signifikant besser als das Ergebnis des Schemas B ($p < 0,05\%$).

Die erhobenen Befunde weisen bei der vorliegenden Patientenzahl von $n = 10$ im explorativen Sinn auf eine signifikant bessere Wirksamkeit des Therapieschemas A im Vergleich zum Therapieschema B hin (Auswertung der Befunde durch das Institut für Medizinische Statistik, Hahnstraße 30–32, 60528 Frankfurt am Main).

Diskussion

Der Wunsch der Patienten nach einer möglichst kurzfristigen und trotzdem effektiven stationären Behandlung steht in Übereinstimmung mit betriebswirtschaftlichen Vorgaben der Krankenhausträger, mit denen sich auch die dermatologischen Kliniken auseinandersetzen müssen. Die Situation der Haut-

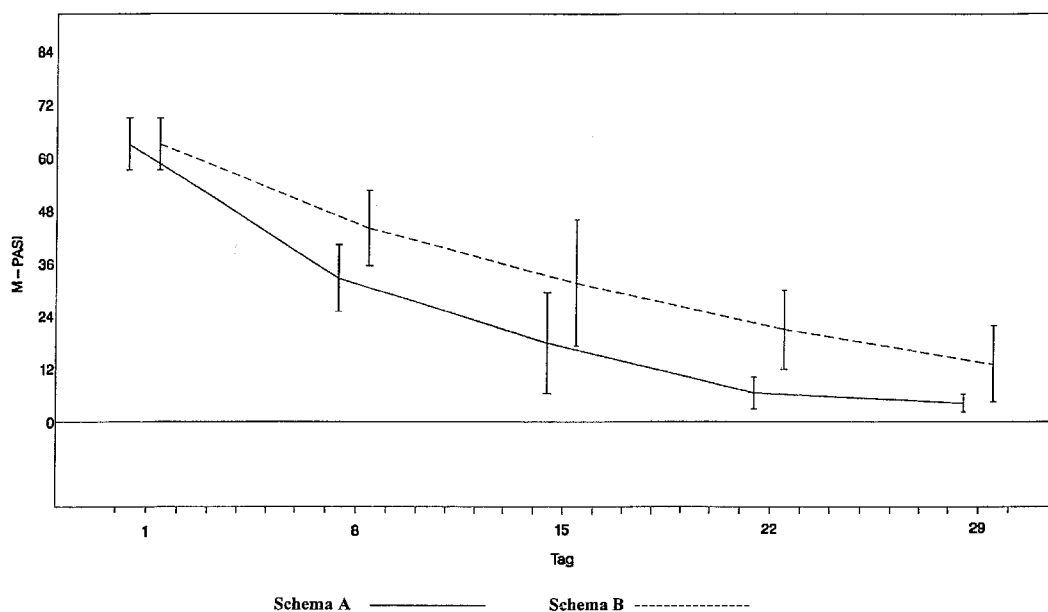


Abb. 1 M-PASI Mittelwert \pm 1 STD im Zeitverlauf.

Tab. 1 Vergleich Score-Differenzen M-PASI Mittelwerte

	Schema A	Schema B	Differenz
1. Woche	63,0 – 32,4 = 30,6	63,0 – 43,8 = 19,2	11,4
2. Woche	32,4 – 17,6 = 14,8	43,8 – 31,2 = 12,6	2,2
3. Woche	17,6 – 6,1 = 11,5	31,2 – 20,4 = 10,8	0,7
4. Woche	6,1 – 3,6 = 2,5	20,4 – 12,3 = 8,1	5,6

kliniken ist dabei gekennzeichnet durch eine teilweise drastische Reduktion der Betten bei gleichzeitiger Zunahme der Zahl stationär zu versorgender Patienten. Diese sich direkt widersprechenden Entwicklungen führten zu einer Reihe organisatorischer Probleme, die neben der Einrichtung teilstationärer Versorgungsstrukturen nur durch eine deutliche Abnahme der Verweildauer der Patienten gelöst werden konnten. Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung neuer Therapieverfahren von entscheidender Bedeutung, wobei sich unter anderem auch die Kombination bewährter Substanzen mit neuen Wirkstoffen anbietet. Dies gilt in besonderer Weise für die chronisch-entzündlichen Dermatosen, so auch für die Psoriasis vulgaris, da hier noch am ehesten eine weitere Einsparmöglichkeit bei der Verweildauer angenommen werden kann. Von diesen Überlegungen ausgehend, wurde in der vorliegenden Untersuchung der Frage nachgegangen, ob sich unter klinischen Routinebedingungen die therapeutische Effektivität einer herkömmlichen Dithranol-Therapie durch die zusätzliche Anwendung von Calcipotriol steigern lässt.

Die Wirksamkeit des Dithranols bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts unter anderem durch klinische Untersuchungen von Unna nachgewiesen [20]. Seither gilt Dithranol als bewährte, sichere und auch preisgünstige Substanz innerhalb der Gruppe der antipsoriatisch wirksamen Externa. Dabei ist die Diskussion über die verschiedenen Wirkungsmechanismen des Dithranols bei der Therapie der Psoriasis vulgaris bis heute keineswegs abgeschlossen. Im Vordergrund steht die Normalisierung der gesteigerten epidermalen Zellproliferation, unter anderem bedingt durch eine Abnahme der DNA-Synthese und einer Hemmung verschiedener Enzyme innerhalb der Glykolyse und des Pentosephosphatzyklus [2, 9, 10, 13, 19]. Als weitere Wirkung konnte eine Suppression verschiedener Granulozytenfunktionen durch Dithranol nachgewiesen werden [17]. Dithranol wird im Allgemeinen mit weiteren externen oder internen Therapieverfahren kombiniert. Teerverbindungen, Salicylsäure, Harnstoff und Steroide sind hier die am häufigsten verwendeten Externa [3, 15, 18]. Einen besonderen Einfluss auf die therapeutische Effektivität hat darüber hinaus eine zusätzliche UV-Therapie [11].

Im Gegensatz zum Dithranol steht das Calcipotriol als wichtigster Vertreter der Vitamin-D₃-Analoga erst seit einigen Jahren für die klinische Routinebehandlung der Psoriasis vulgaris zur Verfügung. Die therapeutische Effektivität konnte durch zahlreiche Studien belegt werden [7, 12]. Die biologische Wirkung des Calcipotriols auf die Keratinozyten zeigt sich bei der Psoriasis vulgaris in einer Hemmung der Hyperproliferation und in einer Zunahme der Differenzierung der Zellen. Zusätzlich kommt es zu einer überwiegend inhibitorischen Beeinflussung funktioneller Leistungen verschiedener Zellreihen des ent-

zündlichen Infiltrats [4, 16]. Nachdem man sich von der antipsoriatischen Wirksamkeit des Calcipotriols überzeugt hatte, wurde die Verbindung inzwischen mit anderen Therapieverfahren der Psoriasis vulgaris kombiniert. Ähnlich wie beim Dithranol lässt sich die therapeutische Effektivität auch beim Calcipotriol durch eine Kombination mit UV-Licht steigern [5, 6, 8]. Im Vergleich zur UV-Therapie sind antipsoriatisch wirksame Externa nur ganz vereinzelt mit Calcipotriol kombiniert worden, so z. B. mit topischen Steroiden, bei deren Verwendung ebenfalls eine Steigerung der Wirksamkeit registriert werden konnte [14, 21]. Die Kombination Calcipotriol und Dithranol ist bisher nur von Almond-Roesler et al. untersucht worden [1]. Dabei verglichen die Autoren die klinische Wirksamkeit einer Calcipotriol/Dithranol-Stufentherapie mit einer Dithranol-Monotherapie bei Patienten mit chronisch-stationärer Psoriasis. Im Anschluss an eine zweiwöchige ambulante Vorbehandlung mit Calcipotriol erfolgte anschließend eine ebenfalls zweiwöchige stationäre Dithranol-Therapie. Die Dithranol-Monotherapie der Vergleichsgruppe wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen stationär durchgeführt. Die medianen Besserungsraten beider Gruppen waren nach 4 Wochen praktisch identisch. Das somit gleichgute Behandlungsergebnis der Calcipotriol/Dithranol-Stufentherapie war für die Patienten jedoch nur mit einem zweiwöchigen stationären Aufenthalt verbunden, was auch als erheblicher ökonomischer Vorteil gewertet werden muss. Bei unserem Therapieverfahren wurden Calcipotriol und Dithranol nicht wie bei Almond-Roesler et al. zeitlich versetzt, sondern täglich parallel verordnet, wobei zusätzlich noch eine UVB-Bestrahlung erfolgte (Schema A).

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Kombination mit den Ergebnissen der Therapie Dithranol/UVB (Schema B), so haben beide Behandlungsschemata nach 4 Wochen zu einer deutlichen Rückbildung der Befunde geführt. Gemessen an den Ergebnissen des M-PASI war jedoch die therapeutische Effektivität des Schemas A zu jedem Zeitpunkt der Evaluierung der Wirksamkeit des Schemas B überlegen. Mit der Einschränkung der kleinen Patientenzahl von n = 10 zeigte sich während der gesamten Therapiedauer ein signifikant besserer Therapieerfolg des Schemas A im Vergleich zum Schema B. In diesem Zusammenhang interessant ist auch die Entwicklung der Score-Differenzen der beiden Schemata im Vergleich zueinander. Hier zeigt sich nach der ersten Behandlungswoche mit einer Score-Differenz von 11,4 zugunsten des Schemas A der deutlichste Unterschied, so dass die Anfangsphase der Therapie nach dem Schema A als besonders wirkungsvoll angesehen werden kann.

Die Therapie der chronisch-stationären Psoriasis vulgaris mit Calcipotriol und Dithranol scheint nach den bisher vorliegenden Befunden sinnvoll zu sein. Die Steigerung der therapeuti-

schen Effektivität des Dithranols durch zusätzliche Anwendung von Calcipotriol muss jedoch durch größere Patientenzahlen bestätigt werden. Dabei wäre gegebenenfalls auch die Frage zu klären, ob der von uns gesehene Therapievorteil der kombinierten Anwendung von Calcipotriol und Dithranol auch dann noch feststellbar ist, wenn die Dithranol-Konzentration und die UVB-Dosis schneller gesteigert werden.

Neben den Vorteilen für die Patienten beinhaltet die Kombination von Calcipotriol und Dithranol möglicherweise auch ein betriebswirtschaftlich nutzbares Potential, z. B. durch ein Therapieverfahren, bei dem ein Patient im Anschluss an eine ambulante Vorbehandlung mit Calcipotriol im Rahmen einer Tagesklinik eine kombinierte Therapie mit Calcipotriol und Dithranol erhält.

Literatur

- 1 Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Bisson S, Orfanos CE. Vergleich der klinischen Wirksamkeit einer Calcipotriol/Dithranol-Stufentherapie versus Dithranolmonotherapie bei Psoriasis. In: Dermatologie im neuen Europa, 38. Kongress der DDG. Berlin; Abstrakt-Band 355. 1995
- 2 Baxter DL, Stoughton RB. Mitotic index of psoriasis lesions treated with anthralin, glucocorticosteroid and occlusion only. *J Invest Dermatol* 1970; 54: 410–412
- 3 Farber EM, Harris DR. Hospital treatment of psoriasis. A modified anthralin program. *Arch Derm* 1970; 101: 381–389
- 4 Kerkhof PCM van de. Vitamin D₃ und seine Analoge in der Dermatologie. *H u G* 1994; 69: 219–226
- 5 Kerscher M, Plewig G, Lehmann P. Kombinationstherapie der Psoriasis vulgaris mit einem Schmalspektrum UV-B-Strahler (Philips TL 01,311 nm) und Calcipotriol. *Akt Dermatol* 1994; 20: 151–154
- 6 Koo J. Calcipotriol/calcipotriene (Davonex/Daivonex) in combination with phototherapy: a review. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 59–61
- 7 Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D₃ analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 119: 223–230
- 8 Kragballe K. Combination of topical Calcipotriol (MC 903) and UVB radiation for psoriasis vulgaris. *Dermatologica* 1990; 181: 211–214
- 9 Lowe NJ, Breeding J. Anthralin-different concentration effects on epidermal cell DNA synthesis rates in mice and clinical response in human psoriasis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 698–700
- 10 Raab W. Zur antipsoriatischen Wirkung von Dithranol (Anthralin). *Hautarzt* 1975; 26: 452–459
- 11 Raab W, Gmeiner BM. Influence of ultraviolet light, various temperatures and zinc ions on anthralin (dithranol). *Dermatologica* 1975; 150: 267–276
- 12 Ramsay CA, et al. Long-term use of topical Calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 260–264
- 13 Rassner G. Enzymaktivitätshemmung in vitro durch Dithranol (Cignolin). *Arch klin exp Derm* 1972; 243: 47–51
- 14 Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Brit J Dermatol* 1998; 138: 254–258
- 15 Schaefer H, Schalla W, Shroot B. Anthralin-facts, trends and unresolved problems. *Zbl Haut-u Geschl-Kr* 1981; 146: 273–282
- 16 Schilli MB, Paus R, Czarnetzki BM, Reichrath J. Vitamin D₃ und seine Analoga als funktionelle Steroidhormone. *Hautarzt* 1994; 45: 445–452
- 17 Schröder J-M, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 30–34
- 18 Schulze HJ, Sterry W, Pullmann H, Bloedhorn H, Steigleder GK. Analyse des Wirkungsmechanismus und Kontrolle der antipsoriatischen Therapie durch autoradiographische Untersuchungen: Die kombinierte Cignolin-Teer-Therapie. In: Marle, G, Ippen, H (Hrsg). *Dermatologische Therapie, Beiträge zur Dermatologie*, Band 11. Erlangen: perimed, 1985
- 19 Steigleder KG, Schumann H, Lennartz KJ. Autoradiographic in vitro examination of psoriatic skin before, during and after dithranol treatment. *Arch Dermatol Forsch* 1973; 246: 231–235
- 20 Unna PG. Cignolin als Heilmittel der Psoriasis. *Dermatol Wschr* 1916; 62: 116–137
- 21 Wozel G. Effektivität der Kombinationsbehandlung mit Calcipotriol und Fluocinolonacetonid im Psoriasis-Plaque-Test. *Akt Dermatol* 1994; 20: 155–158

Dr. G. Wagner

Zentralkrankenhaus Reinkenheide
Hautklinik
Postbrookstraße 103
27574 Bremerhaven