

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Dötsch

# **Systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse zur Extrakorporalen Photopherese bei Systemischer Sklerose**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Claudia Caroline Delbrück  
aus Köln

promoviert am 18. Oktober 2022



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. F. Peinemann
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. mult. Th. M. Krieg

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Frank Peinemann.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Den dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde aus Online-Datenbanken (PubMed, Cochrane, Register) erhoben. Die bibliographischen Daten wurden in Endnote 20.1 übertragen und kritisch beurteilt. Die Darstellung der Literatur-Recherche wurde in Anlehnung an das „PRISMA“-Schema dargestellt. Zur Erstellung der Meta-Analyse und der Bewertung des Verzerrungsrisikos habe ich das Programm „Review-Manager“ von Cochrane genutzt. Zur Orientierung diente das Online Cochrane-Handbuch.

Die in dieser Arbeit angegebene Literaturrecherche ist nach entsprechender Anleitung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Peinemann von mir selbst ausgeführt worden.

Das Screening der Literatur wurde als notwendige zweite Person durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Peinemann durchgeführt. Es traten keine Unstimmigkeiten auf, so dass eine dritte Person nicht benötigt wurde.

Die verwendeten Studien und Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.02.2022

Unterschrift:  .....

# Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen denjenigen bedanken, die mich in meinem Studium und bei der Vollendung meiner Promotion unterstützt haben:

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Peinemann für die Annahme als Doktorand und eine erstklassige motivierende Betreuung.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie und meinem Lebenspartner für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Ich danke meinen besten Freunden, die mir als Mentoren jederzeit zu Rat und Tat beiseite stehen.

Widmung

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Systemische Sklerose</b>	<b>12</b>
2.1.1. Definition	12
2.1.2. Epidemiologie	12
2.1.3. Diagnostik	12
2.1.4. Pathogenese	14
2.1.5. Symptome	15
2.1.6. Differentialdiagnosen	17
2.1.7. Prognose	17
2.1.8. Aktuelle Therapieoptionen	18
<b>2.2 Extrakorporale Photopherese</b>	<b>21</b>
2.2.1. Voraussetzungen	21
2.2.2. Durchführung und Technik	21
2.2.3. Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen	22
2.2.4. Wirkmechanismus	23
2.2.5. Anwendungsbereiche	24
<b>2.3 Evidenzbasierte Medizin</b>	<b>25</b>
2.3.1. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	26
2.3.2. Studiendesigns	29
<b>2.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit</b>	<b>32</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Evidenzbasierte Medizin</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Formulierung einer geeigneten Review-Frage</b>	<b>34</b>
3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.2.2. Festlegung des primären Endpunktes	35
<b>3.3 Systematische Literatur-Recherche</b>	<b>35</b>
	5

3.3.1.	Datenbanken	36
3.3.2.	Dokumentation der Suche	37
<b>3.4</b>	<b>Kritische Evidenzbewertung</b>	<b>37</b>
<b>3.5</b>	<b>Zusammenfassung und Evidenzanalyse (Meta-Analyse)</b>	<b>38</b>
<b>3.6</b>	<b>Interpretation der Ergebnisse und Evaluation</b>	<b>39</b>
3.6.1.	Bewertung des Verzerrungsrisikos	39
<b>3.7</b>	<b>Weitere klinische Studien</b>	<b>40</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>41</b>
<b>4.2</b>	<b>Systematische Literatur-Recherche</b>	<b>41</b>
<b>4.3</b>	<b>Kritische Evidenzbewertung</b>	<b>41</b>
4.3.1.	Charakteristiken der Studien	41
4.3.2.	Charakteristiken der Ergebnisse	43
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassung und Evidenzanalyse</b>	<b>43</b>
4.4.1.	Primärer Endpunkt (Meta-Analyse)	43
4.4.2.	Sekundäre Endpunkte	43
<b>4.5</b>	<b>Interpretation der Ergebnisse und Evaluation</b>	<b>44</b>
4.5.1.	Meta-Analyse	44
4.5.2.	Bewertung des Verzerrungsrisikos	44
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>45</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Methodik</b>	<b>45</b>
5.1.1.	Studiendesign	45
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>46</b>
5.2.1.	Unerwünschte Ereignisse	47
5.2.2.	Bewertung des Verzerrungsrisikos	48
5.2.3.	Klinische Heterogenität	49
<b>5.3</b>	<b>Stärken und Limitationen</b>	<b>49</b>
<b>5.4</b>	<b>Ausblick</b>	<b>50</b>
<b>5.5</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>51</b>

<b>5.6</b>	<b>Interessenskonflikte</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>57</b>
<b>7.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>7.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

8-MOP	8-Methoxypsoralen
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Anti-Nukleäre-Antikörper
Anti-PM-Scl-AK	Anti-Exosomal-Ribonucleoprotein-Antikörper
Anti-Scl70-AK	Anti-Topoisomerase-1-Antikörper
Anti-U1-snRNP	Anti-Uridine-rich small nuclear ribonucleoprotein-Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BANK1	B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1
CCP	Zyklisch-citrulliniertes Peptid
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Register of Controlled Trials
CK	Creatin-Kinase
CT	Computer-Tomographie
CTCL	Kutanes T-Zell Lymphom
CTGF	Connective tissue growth factor
dcSSc	Diffus-kutane Systemische Sklerose
DLCO	Diffusing capacity of the lung carbon monoxide
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECP	Extrakorporale Photopherese
EKG	Elektrokardiographie
EUSTAR	European Scleroderma Trials and Research group
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
H2	Histamin-Rezeptor-2
HIT	Heparin-induzierte-Thrombozytopenie
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IgG	Immunglobulin-Gamma
IL-10	Interleukin 10
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-6	Interleukin 6
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IRF5	Interferon regulatory factor 5
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number

ITT	Intention-To-Treat
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
L23R	Interleukin-23-Rezeptor
lcSSc	Limitiert-kutane Systemische Sklerose
LOCF	Last Observation Carried Forward
M2-Antigen	Mitochondriales Antigen
MCP	Metakarpophalangealgelenk
MeSH	Medical Subject Headings
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mRSS	Modified Rodnan Skin Score
MRT	Magnetresonanztomographie
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PDGF	Platelet-derived growth factor
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUVA	Psoralen plus Ultraviolett-A
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
RF	Rheumafaktor
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SSc	Systemische Sklerose
ssSC	Systemische Sklerose Sine Sklerodermie
STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4
TBX21	T-box transcription factor 21
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$
TNFSF4	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4
Treg	T-regulatorische Zellen
UV-A	Ultraviolett-A
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

## 1. Zusammenfassung

Die Systemische Sklerose (SSc) ist eine selten vorkommende Autoimmunerkrankung, welche mit einer Überproduktion von Kollagenfasern einhergeht. Neben einer Verdickung und Verhärtung der Haut sind viszerale Organe mitbetroffen, so dass die Lebensqualität und -erwartung der Patienten deutlich eingeschränkt ist. Eine Heilung ist nicht möglich. Zur Verfügung stehen lediglich immun-modulierende Mittel mit unbefriedigenden Ergebnissen. Bei der Extrakorporalen Photopherese (ECP) werden Lymphozyten des peripheren Blutes nach Zugabe von lichtsensibilisierendem 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und Ultravioletter-A-Strahlung (UV-A) zur Inhibition der abnormalen Zellproliferation und Apoptose von Lymphozyten ausgesetzt.

Ziel war die Untersuchung der positiven und negativen Auswirkungen der ECP bei SSc. Nach Formulierung der Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt und am 20.06.2021 eine systematische Literatur-Recherche für randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) in den elektronischen Datenbanken CENTRAL und MEDLINE durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Endnote 20.1 übertragen und von zwei Autoren unabhängig auf Relevanz und Verzerrungsrisiko geprüft. Die Differenz des primären Endpunktes Haut-Score wurde innerhalb der Gruppen ermittelt und mithilfe des Review-Managers 5.4 von Cochrane verglichen.

In die Meta-Analyse wurden drei RCTs mit insgesamt 162 randomisierten (davon 132 analysierten) Probanden eingeschlossen. Die „pooled“ „Standardized Mean Difference“ (SMD) der Haut-Scores haben einen geschätzten Wert von -0,11 (95% Konfidenzintervall -0,45 bis 0,23)  $p = 0,54$ ,  $I^2 = 0\%$ . Da sich die Raute des Gesamtschätzers mit der „line of no effect“ überschneidet, spricht dieses Ergebnis nicht für eine Überlegenheit der Therapie mit ECP bei Patienten mit SSc im Vergleich zu alternativen Maßnahmen (keine Behandlung, Placebo, D-Penicillamin). Zur Gewinnung zusätzlicher Informationen zu möglichen unerwünschten Ereignissen wurden zusätzlich zu den 3 RCTs 18 Fallserien eingeschlossen, aber keine schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse festgestellt. In einer der 18 Studien mit Einzelfallprüfung wurde bei 6 von 8 Teilnehmern über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach einer ECP-Behandlung berichtet, obwohl es keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang gibt.

Es ist von einer Heterogenität auszugehen, da sich die Kontrollintervention in den drei Studien unterscheidet und die Vorbehandlungen sowie Zusatzbehandlungen nicht berücksichtigt wurden. Eine Limitation stellt die notwendige Transformierung der Daten in Standardmittelwertdifferenzen dar. Weitere RCTs mit adäquater Generierung von

Zufallssequenzen, Verschleierung der Zuteilung und einer vordefinierten Festlegung von primären und sekundären patientenzentrierten Endpunkten sind notwendig. Die „gepoolten“ Daten beziehen sich auf die Probanden der untersuchten Studien und zeigen keine Überlegenheit der ECP bei SSc gegenüber anderen Therapien.

## 2. Einleitung

### 2.1 Systemische Sklerose

#### 2.1.1. Definition

Die systemische Sklerose (SSc), systemische Sklerodermie oder Sklerodermie ist eine zu den Kollagenosen zählende seltene Autoimmunerkrankung, welche sich durch eine Überproduktion an Kollagenfasern auszeichnet <sup>1</sup>. Typisch ist das Auftreten autoreaktiver B- und T-Lymphozyten <sup>2</sup>.

Diese Kollagenose ist mit chronisch-entzündlichen Veränderungen des Bindegewebes von Haut, inneren Organen und (Blut-)Gefäßen assoziiert. Sie weist ähnliche morphologische Veränderungen wie die „Beteiligung innerer Organe, das Raynaud-Phänomen, teilweise typische Muster in der Kapillarmikroskopie“<sup>3</sup> und den „Nachweis antinuklearer Antikörper“<sup>3</sup> auf. Zu der Gruppe der Kollagenosen gehören der Systemische Lupus erythematoses (SLE), die Polymyositis und Dermatomyositis, das Sjögren-Syndrom und Misch-Kollagenosen (Sharp-Syndrom). Die genetische Prädisposition ist auf bestimmte HLA-Antigene zurückzuführen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Unklassifizierbare Kollagenosen und Overlap-Syndrome zeigen sich als Mischformen der Kollagenosen. <sup>3</sup>

Die SSc ist abzugrenzen von der streng kutanen lokalisierten (zirkumskripten) Sklerodermie.

#### 2.1.2. Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 1-25/ 100.000 Einwohner/ Jahr und Inzidenz von 0,5-1,5/ 100.000 Einwohner/Jahr zählt die SSc zu den seltenen Erkrankungen <sup>4</sup>. Das weibliche Geschlecht ist viermal häufiger betroffen als das männliche <sup>5</sup>.

Der Krankheitsbeginn tritt im Alter zwischen 30 und 50 Jahren auf. Die Erkrankung wird mit Kindern selten in Verbindung gebracht. <sup>6</sup>

#### 2.1.3. Diagnostik

Aufgrund der Seltenheit und unterschiedlichen Ausprägungen sowie Symptome der Erkrankung ist die Diagnosestellung für viele Ärzte schwierig <sup>7</sup>. Die ersten Diagnosekriterien wurden 1980 von dem American College of Rheumatology (ACR) entworfen und 1988 durch LeRoy et al. ergänzt (**Tabelle 1**). Zur limitierten kutanen Form der SSc zählt das „CREST-Syndrom“ und die Systemische Sklerose sine Sklerodermie (ssSC) (**Tabelle 2**). Ebenso fließt die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung in die Klassifikation ein <sup>8,9</sup>. Sind Organe betroffen und die Kriterien der „American College of Rheumatology“ und „European League against Rheumatism“, der sogenannten ACR-EULAR-Klassifikation, erfüllt, liegt eine SSc vor. Die Kriterien wurden vor allem für die Teilnahme an Studien erstellt. Ab einer

Punktzahl von 9 Punkten lässt sich die Diagnose stellen. Die Hautverdickung der Finger proximal der MCP-Gelenke beidseits ist zur Klassifikation bereits ausreichend und wird mit 9 Punkten bewertet. Alle anderen Kriterien geben zwei bis vier Punkte. Patienten mit Hautverdickung ohne Fingerbeteiligung fallen nicht unter die Definition der Systemischen Sklerose. Es wurden einzelne Subkriterien sinngemäß zu Kriterien zusammengefügt. Neben der Hautdicke werden auch Laborparameter einbezogen (siehe **Tabelle 1**).<sup>10</sup>

Durch die Kapillarmikroskopie lässt sich das durch die SSc getriggerte sekundäre Raynaud-Phänomen von einem primären Raynaud-Phänomen unterscheiden. Mindestens einmal jährlich sollten lebenslang Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Dazu zählt eine generelle Untersuchung (Blutbild, klinische Chemie), ein Check-up der Haut (mRSS, Röntgen), des muskuloskelettalen Systems (CK, anti-CCP, RF, MRT/ Muskelbiopsie), des gastrointestinalen Systems (ÖGD), der Lungen (CT, Bodyplethysmographie mit VC, DLCO), des Herzens (Echokardiographie, EKG) und der Nieren (Blutdruck, Serumkreatinin, Harnstoff).

9

### Gliederung

Man unterscheidet bei der SSc drei klinische Subtypen: 1) Limitiert-kutane Systemische Sklerose (lcSSc), 2) Diffus-kutane Systemische Sklerose (dcSSc), 3) Overlap-Syndrome und frühe undifferenzierte Formen (frühe und sehr frühe SSc) und Systemische Sklerose sine Sklerodermie (ssSSc)<sup>7, 8, 10</sup>.

Bei der limitierten Verlaufsform (lcSSc) sind distale Körperteile wie Füße, Hände, Unterarme und gegebenenfalls Gesicht betroffen. Die Fibrosierung der Lungengefäße kann später in eine pulmonal-arteriellen Hypertonie übergehen. Bei der diffusen Verlaufsform (dcSSc) kommt es früh zu einer Organbeteiligung und zu Hautveränderungen proximal der Knie und Ellbogen. Beiden Formen können bei begleitender Vaskulopathie Veränderungen der Finger wie das Raynaud Phänomen und digitale Ulcera vorausgehen. Bestimmte ANA-Antikörper lassen bereits früh auf einen Verlauf der diffusen Form schließen. Die ssSSc tritt bei unter 5% der Patienten auf. Hier kommt es zu einem Raynaud Phänomen, digitalen Ulcera und pulmonal-arterieller Hypertonie ohne Hautveränderungen. Overlap-Syndrome lassen sich häufiger bei der limitiert kutanen Form nachweisen.<sup>7</sup>

### Klinischer Score

Der häufigste verwendete klinische Score zur Erfassung der initialen Krankheitsaktivität sowie als Verlaufsparemeter ist der „modified Rodnan skin score“ (mRSS). Es werden Punkte an einer Skala von 0-3 (0 = blande Haut; 1 = leichte Verdickung; 2 = moderate Verdickung; 3 = starke Verdickung) über Palpation an 17 verschiedenen anatomischen Arealen addiert<sup>9</sup>. Ein weiteres Beispiel für den Hautscore stellt der Kahaleh-Score dar<sup>11</sup>.

### Laborparameter

Die SSc zählt mit Auftreten von Antikörpern gegen zelluläre Antigene, positive Anti-Nukleäre-Antikörper (ANAs), bei ca. 85-99% der Erkrankten zu den Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formkreises<sup>9</sup>. Die Antikörper werden mit verschiedenen Symptomen in Verbindung gebracht und können zu prognostischen Zwecken und frühen Screenings herangezogen werden<sup>7</sup>. Spezifisch für die SSc sind Anti-Zentromer-Antikörper bei lcSSc und PAH; Anti-Scl70-AK bei dcSSc, digitalen Ulcera, Lungen- und Hautfibrose; Anti-RNA-Polymerase-III-AK bei dcSSc, Nierenversagen, Hautfibrose und Paraneoplasie; Anti-PM-Scl-AK bei Myositis und Lungenfibrose; und Anti-U1-snRNP bei Gelenkbeteiligung<sup>7,9</sup>. Im Zusammenhang mit der SSc können Antikörper wie Anti-Ro und Anti-La (extrahierbare nukleäre Antigene) bei Parotis des Sjögren-Syndroms; Anti-CCP-AK bei Arthritis; RF bei Arthritis und M2-Antigen bei Primärer Biliärer Zirrhose vorkommen<sup>9</sup>.

#### **2.1.4. Pathogenese**

Patienten mit einer genetischen Prädisposition, bestimmten Umwelteinflüssen, Infektionen, sowie Tumorpatienten mit oder ohne Zustand nach Chemotherapie sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Eine Veränderung der „Regulation der Inflammation, Endothelzellfunktion“<sup>12</sup>, Botenstoffe wie Interleukin-1 $\beta$ , „Komposition der extrazellulären Matrix, Aktivierung profibrotischer Mechanismen und Wachstums- und Transkriptionsfaktoren“<sup>12</sup> wie z.B. BANK1, CTGF, IL23R, IRF5, STAT4, TBX21, TNFSF4 können Auslöser sein. Umwelteinflüsse wie spezielle Mineralöle, Benzole oder Silikone (z. B. Silikonbrustimplantate<sup>7</sup>) stellen einen Risikofaktor dar.<sup>12</sup>

Humorale (Zytokine, Adhäsionsmoleküle, Wachstumsfaktoren) und zelluläre Vorgänge sind ausschlaggebend<sup>9</sup>. Eine pathogene Aktivierung von Th2- und Th17-Zellen mit ihren Zytokinen und Veränderungen in Anzahl und Funktion von T-regulatorischen-Zellen könnte eine weitere mögliche Ursache sein<sup>13</sup>.

Das angeborene und das erworbene Immunsystem tragen zur Entstehung der Systemischen Sklerose bei. Zum angeborenen Immunsystem zählen „Monozyten, Neutrophilen, Thrombozyten, Fibroblasten“<sup>12</sup> und zum erworbenen T- und B-Zellen, Plasmazellen und deren Antikörper (z. B. IgG). Man unterscheidet eine frühe inflammatorische von einer späten fibroblastischen Phase. Fibroblasten werden durch humorale und zelluläre Faktoren zur gesteigerten Produktion von Kollagenfasern angeregt.<sup>12</sup>

Autoantikörper gegen den PDGF-Rezeptor stimulieren die Fibroblastenaktivität und dadurch die Kollagenfaserbildung<sup>14</sup>.

Das Risiko einer Erkrankung steigt bei positiver Familienanamnese im Gegensatz zu dem der Normalbevölkerung auf über das Zwölffache an. Infektiöse Erreger des Cytomegalievirus,

Parvovirus B19, Humane Papillomaviren und Toxoplasmose können die Erkrankung begünstigen.<sup>9</sup>

Chemotherapeutika (Taxane, Gemcitabin) und Strahlentherapie können vor allem in Tumorpatienten Auslöser sein<sup>7</sup>.

### **2.1.5. Symptome**

Die Symptome sind vielfältig und abhängig von Organbefall und Ausprägung. Die meisten organbezogenen Symptome entstehen in der frühen Phase der Erkrankung<sup>7</sup>. Es kommt zu einer Überproduktion von Kollagen an Gefäßen, Haut (z. B. Verhärtung von Hautarealen, Kontrakturen, Hypo- und Hyperpigmentierung, Teleangiektasien, Calcinosis cutis), Fingern oder Zehen (z. B. Sklerodaktylie, digitale Ulcera, Raynaud Phänomen), des Gastrointestinaltraktes (z. B. Dysphagie, Diarrhoe, Obstipation) oder des Muskuloskeletalen Systems (z. B. Arthralgie, Myositis)<sup>4,15</sup>.

#### Haut

Die Haut ist ausgenommen von ssSSc fast immer betroffen. Die Hautdicke nimmt stetig zu mit ihrem Höhepunkt bei 12 bis 18 Monaten und nimmt in der in der späteren Phase tendenziell ab.<sup>7</sup>

Ausgelöst durch Kälte und emotionalen Stress zeigt sich in über 90% der Patienten an Händen, Füßen, Zunge, Ohren und Nase das Raynaud Phänomen. An Händen und Fingern entstehen vor allem bei der diffusen Form zunächst Ödeme („puffy hands“). Die Haut sklerosiert im Verlauf und es entstehen Bewegungseinschränkungen durch Kontrakturen und Sklerodaktylie an Händen und Füßen. An den Fingerspitzen entstehen durch Ischämie während Ulcera zwischen den Fingern durch Minderperfusion und fibrotische Plaques. Die Ulcera dienen als Eintrittspforte für Infektionserreger und können zu Erysipelen, Osteomyelitis oder im schlimmsten Fall zum Gangrän führen und treten bei 35% der Erkrankten mindestens einmal auf. Die schmerzhafte Calcinosis Cutis des CREST-Syndroms (aus dem Englischen: „Calcinosis Cutis, Raynaud Phänomen, Ösophageale Hypomobilität, Sklerodaktylie, Teleangiektasie“) entsteht durch Calcium-Ablagerungen an den Akren, vermehrt an den Händen. Im Gesicht entwickelt sich durch die Sklerose ein charakteristischer Tabaksbeutelmund, Mikrostomie mit reduzierter Mundöffnung und ein maskenartiger Gesichtsausdruck.<sup>9</sup>

Die Verdickung der Haut kann zu Wundheilungsstörungen führen. Histologisch zeigen sich Gemeinsamkeiten mit der Graft-Versus-Host Disease<sup>16</sup>.

#### Muskuloskelettales System

Das erkrankte muskuloskeletale System kann sich in Form von Gelenk- und Muskelschmerzen (Arthralgien) sowie Muskelschwäche äußern. Entzündliche Polyarthritiden, ähnlich der rheumatoiden Arthritis, kleine und große Gelenkkontraktionen, sekundäre Fibromyalgie mit Sehnenreiben und Anstieg der Serum Kreatinin-Kinase können sich im Rahmen eines Overlap-Syndroms manifestieren <sup>7,9</sup>.

### Lunge

Die Funktionseinschränkung von Herz, Lungen und Nieren kann lebensbedrohlich werden <sup>15</sup>. Circa 65% der Erkrankten entwickeln eine Lungenfibrose oder interstitielle Lungenerkrankung (unspezifische interstitielle Pneumonitis) <sup>9</sup>. Davon sind 25-30% progressiv <sup>7,9</sup>. Eine restriktive Lungenerkrankung zeichnet sich innerhalb der ersten fünf Jahre ab und stabilisiert sich innerhalb der ersten drei bis vier Jahre, weshalb eine frühe umfangreiche Diagnostik wichtig ist <sup>7</sup>. Zur Diagnosestellung eignet sich am besten die Computertomographie und zur Kontrolle im Anschluss Lungenfunktions-tests (Spirometrie, Body Plethysmographie, DLCO) <sup>9</sup>. Es kommt zu den Beschwerden einer restriktiven Lungenerkrankung mit Dyspnoe und Kurzatmigkeit <sup>6,9</sup>.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie betrifft circa 15% der Patienten mit Systemischer Sklerose und tritt vor allem, anders als der häufigere Organbefall bei diffuser Form (dcSSc), bei der limitierten Form (lcSSc) auf <sup>7</sup>. Zu den Symptomen zählen fortschreitende Dyspnoe, Synkope und Zeichen eines Rechtsherz-Versagens. Sie entsteht meist nach langer Krankheitsgeschichte und positiven Antikörpern (Anti-Zentromer-Antikörper) <sup>9</sup>. Bei allen an Systemischer Sklerose erkrankten Patienten sollte jährlich eine Untersuchung auf eine mögliche vorhandene Pulmonal-arterielle Hypertonie in Form einer Symptom-Anamnese und Echokardiographie durch einen Experten durchgeführt werden <sup>9</sup>. Zur Differentialdiagnose kann eine Rechtsherzkatheter Untersuchung Hinweise auf das Vorhandensein einer systolischen oder diastolischen Fehlfunktion geben <sup>7</sup>.

### Gastrointestinales System

Bei circa 80% der Erkrankten ist der Ösophagus durch Strikturen mitbetroffen und kann bei einer Erkrankungsdauer von über 10 Jahren durch Reflux bei Hypomobilität einen Barrett-Ösophagus entwickeln <sup>9</sup>. Grundsätzlich kann jeder Teil des Verdauungssystems betroffen sein. Bei circa 40-70% der Erkrankten sind Magen, Dünn- und Dickdarm involviert. Die Symptome drücken sich als Reflux, Blähungen, Obstipation, Diarrhoe und anorektale Inkontinenz aus <sup>7</sup>. Zu den Komplikationen zählt unter anderem die gastrale antrale vaskuläre Ektasie, welche die Entstehung einer Anämie und begleitender Fatigue lancieren kann <sup>7</sup>. Teleangiektasien begünstigen das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen <sup>9</sup>.

## Niere

Das Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung ist gekennzeichnet durch thrombotische Mikroangiopathien und langsam fortschreitende, obliterierende Vaskulopathien. Das akute Nierenversagen stellt bei der progressiven Form der Systemischen Sklerose und einer Krankheitsdauer von unter 4 Jahren eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation dar. In einem Drittel der Fälle lassen sich Anti-RNA-Polymerase Antikörper nachweisen.<sup>9</sup>

## Kardiovaskuläres System

Die Sklerose des Herzens kann die Kontraktilität einschränken und eine Belastung für den Blutkreislauf bedeuten. Nicht selten kommt es zu einer Myoperikarditis.<sup>9</sup>

Die Herzbeteiligung kann sich schleichend manifestieren und sich als plötzlichen Herztod oder zumindest durch eine Sepsis kundtun. Ein MRT des Herzens kann über Kontrastmittelanreicherung einzelne Sklerose Herde aufspüren.<sup>7</sup>

### **2.1.6. Differentialdiagnosen**

Zu den Differentialdiagnosen zählen die lokalisierte Sklerodermie (Morphea, Sklerodermie en-coup de sabre ohne Systembeteiligung), nephrogene systemische Fibrose, das Skleromyxedema, Overlap-Syndrome, das Primäre Raynaud-Syndrom (negative Kapillarmikroskopie und keine Antikörper), Vaskulitis, Thromboangiitis obliterans und arteriosklerotische Gefäßerkrankung (positiver Allen-Test). Über 20% der an Systemischer Sklerose erkrankten Patienten weisen Charakteristika der Overlap-Syndrome auf.<sup>7,9</sup>

### **2.1.7. Prognose**

Die Prognose hängt von der Organ- und Hautbeteiligung ab und kann mit einer „hohen Morbidität und Mortalität“<sup>12</sup> einhergehen. Eine Heilung ist bisher nicht möglich.<sup>17</sup>

Bei einem heterogenen Krankheitsverlauf ist eine „frühe Diagnostik“<sup>12</sup> prognosebestimmend<sup>12</sup>. Organ- und Hautbeteiligung sind beim diffusen Typ stärker ausgeprägt<sup>18</sup>. Die hohe Mortalität lässt sich meist durch Herz- und Lungenbeteiligung, Karzinome und Infektionen herleiten und die 10-Jahres Überlebensrate variiert zwischen 20% und 80%<sup>9,19,20</sup>. Bei der diffusen Verlaufsform liegt die 10-Jahres Überlebensrate bei 20%<sup>18</sup>. Ursächlich wird unter anderem ein Zusammenhang mit dysregulierten T-Zellen ähnlich der „Graft-versus Host Disease“ vermutet, da sich in Haut- und Blutproben T-Zell Populationen nachweisen lassen<sup>18</sup>. Die Messung der Hautdicke kann als Verlaufsparemeter der Krankheitsaktivität, -schwere und -mortalität verwendet werden<sup>21</sup>. Der modifizierte Hautscore nach Rodnan, der „Rodnan Skin Score“ (mRSS), ist ein klinischer Parameter für Hautdicke und Sklerose und findet häufig als primärer Endpunkt in Studien zur Systemischen Sklerose Verwendung<sup>22</sup>.

Präventiv werden jährliche Kontrolluntersuchungen in interdisziplinärer Zusammenarbeit (z. B. Dermatologie, Pneumologie, Nephrologie, Kardiologie) empfohlen. Der Lebensqualität sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da sich die Patienten durch Teleangiektasien, Mikrostomie und Kontrakturen entsetzt fühlen können. Ebenfalls zu bedenken sind eventuelle chronische Schmerzen, begleitende Depressionen und Angsterkrankungen sowie sexuelle Funktionsstörungen. Als Verlaufsp Parameter werden die Kapillarmikroskopie und das Antikörperprofil herangezogen.<sup>9</sup>

### **2.1.8. Aktuelle Therapieoptionen**

Die Behandlung der SSc stellt eine Herausforderung für Patienten und Ärzte dar. Die hohe Mortalität, vor allem bei diffuser Form, und diesbezüglicher Unsicherheit sowie häufig verzögerter Diagnosestellung und einhergehender Problematik beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen<sup>7</sup>.

Bisher gab es keine Placebo-kontrollierten Studien, welche die Effektivität einer Therapie der Haut bestätigt<sup>18</sup>. Die Morbidität und Mortalität der Erkrankung, sowie der Kontraktur neigung machen eine Untersuchung der Therapieoptionen erforderlich<sup>17</sup>. Die Leitlinien für sklerotische Hauterkrankungen empfehlen zur Behandlung der Hautfibrose neben einer symptomorientierten Behandlung (Kälteschutz, Hautpflegecreme, Lymphdrainage, Physiotherapie) Lichttherapie (UVA-1, PUVA) und immunmodulierende Therapien (Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid, D-Penicillamin, Interferon-Gamma, allogene/ autologe Stammzelltransplantation)<sup>9,18</sup> (**Abbildung 1, Tabelle 3**). In Deutschland gibt es eine Leitlinie lediglich zur Behandlung der lokalisierten Sklerodermie. Auch hier ist keine der genannten Therapieoptionen zugelassen<sup>23</sup>. In den USA, Europa und Deutschland gibt es aktuell keine einheitliche, zugelassene Behandlung der Hautfibrose bei Systemischer Sklerose<sup>9,18,24</sup>.

Im Folgenden werden die Therapieempfehlungen des Europäischen Dermatologie Forums, einer non-profit Organisation zur Verbesserung der Gesundheitsbedürfnisse dermatologischer Patienten in Europa, und aus aktuellen Reviews der bestehenden Studienlage nach Symptom (Raynaud Phänomen, Digitale Ulcera, Haut Muskuloskelettales System, Lungen, Gastrointestinales System, Kardiovaskuläres System, Nieren) zusammengefasst:

#### Raynaud Phänomen

Der Behandlung des Raynaud Phänomens wird vor allem zu Kälteschutz, z. B. beheizbare Handschuhe und Schuhe, Paraffinbäder, Heizkissen und Rauchstopp zugeschrieben. Zur Erstlinientherapie zählt hier der Einsatz von Calciumantagonisten (Nifedipin, Amlodipin). Als Zweitlinientherapie werden, obwohl nicht zugelassen, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Vardenafil) empfohlen. Zudem besteht die Möglichkeit des Einsatzes von SSRIs (Fluoxetin), ACE-Hemmern, Angiotension-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) und Iloprost.<sup>9</sup>

## Digitale Ulcera

Zur Vermeidung von Infektionen (Osteomyelitis) und Amputationen der Akren wegen Digitaler Ulcera sollten Antibiotika verwendet werden. Außerdem sollte eine ausreichende Schmerzmedikation und Wundmanagement (non-okklusiv) gewährleistet sowie gegebenenfalls Vasodilatoren wie PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil) und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bedacht werden.<sup>7,9</sup>

## Haut

Bis dato gibt es keine zugelassene Therapie der Hautfibrose. Man unterscheidet eine frühe von einer späten Phase. In der frühen Phase profitiert die Haut, ähnlich der Zirkumskripten Sklerodermie, von UVA1, Bade- und oraler PUVA. Wichtig sind Kälteschutz, rückfettende Externa, Lymphdrainage, Physiotherapie und gegebenenfalls in früher Phase bei progressiver Form unter 2 Jahre Dauer die ECP.<sup>9</sup>

Ein klinischer Nutzen wurde in klinischen Studien für Methotrexat (15-25 mg/ Woche) oder Mycophenolatmofetil (MMF) (bis zu 3g/ täglich) und für schwere Verläufe Cyclophosphamid (bis zu 2mg/ kg täglich) gefunden<sup>7,25-29</sup>. Hierbei stellt Methotrexat das am besten untersuchteste immunmodulierende Medikament dar und wird bei Haut- ohne Lungenbefall von der „European League against Rheumatism“ als Erstlinientherapie empfohlen<sup>30</sup>. Mycophenolatmofetil (MMF) und Cyclophosphamid stehen als Zweitlinientherapie vor allem bei Lungenbeteiligung zur Verfügung<sup>9,30</sup>. Bei Patienten mit Dermatomyositis kann eine Therapie mit Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) erwogen werden<sup>30</sup>.

Die chirurgische Exzision oder Lasertherapie stellt aktuell die einzige Therapieoption zur Beseitigung der schmerzhaften Calciumeinlagerungen (Calcinosis cutis) dar. Störende Teleangiektasien können mittels ebenfalls Laser beseitigt oder durch Kosmetika kaschiert werden<sup>7,9,30</sup>.

## Muskuloskelettales System

Für die Bekämpfung der muskuloskelettalen Beschwerden spielt neben einer nicht-steroidalen oder steroidalen (Prednisolon) anti-entzündliche Medikation die regelmäßige Physio- und Bewegungstherapie eine Rolle<sup>7</sup>. Bei Myositis kann außerdem eine Therapie mit Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) in Betracht gezogen werden<sup>30</sup>.

## Lunge

Charakteristisch für die Lungenbeteiligung ist eine langsame Progressionsrate. Besonders betroffen ist die diffuse Form der Systemischen Sklerose (dcSSc) mit einer starken Reduktion der Vitalkapazität (VC) und stellt eine der Hauptursachen für einen tödlichen Verlauf dar.<sup>9</sup>

Die besten Daten bietet hier die Behandlung mit Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil (MMF) <sup>9,31</sup>. Eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) kann als Rescue-Therapie erwogen werden (ASTIS Studie<sup>32</sup>, SCOT Studie<sup>33</sup>). Hier wird deutlich, dass nicht jeder Patient, vor allem in der späten Phase der Systemischen Sklerose eine Immuntherapie braucht. Neuartige Medikamente wie Nintedanib und Pirfenidone <sup>34</sup> können zur Behandlung einer Lungenfibrose erwogen werden. Rituximab gilt als Rescue-Therapie und wird aktuell untersucht <sup>7,35</sup>. Bei Pulmonal-arterieller Hypertonie sollten Prostanoiden oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sowie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil) eingesetzt werden <sup>9</sup>.

### Gastrointestinales System

Bei Reflux-Beschwerden, gastrointestinalen Ulcera und Strikturen helfen Protonenpumpeninhibitoren. Als Zweitlinientherapie werden Histamin-Rezeptor-Blocker (H<sub>2</sub>-Blocker) und Anti-Azida empfohlen <sup>9</sup>. Außerdem sollte bei Malnutrition und Gewichtsverlust gegebenenfalls eine Anpassung der Ernährung wegen Aspirationsgefahr auf parenterale Ernährung bedacht werden <sup>10</sup>.

### Niere

Bei Nierenbeteiligung sollte routinemäßig eine nephrologische Vorstellung erfolgen. Eine präventive Behandlung mit ACE-Hemmern ist umstritten, da teilweise eine Verschlechterung des Outcomes zu erwarten ist. <sup>7</sup>

Zum aktuellen Zeitpunkt wird eine therapeutische Medikation mit ACE-Hemmer empfohlen <sup>9</sup>. Sollte sich die Nierenfunktion weiter verschlechtern kann eine Transplantation erwogen werden <sup>7</sup>.

### Kardiovaskuläres System

Die Behandlung und Diagnose einer Herzbeteiligung ist schwierig. Unter Umständen kann die Implantation eines Defibrillators erforderlich werden. Dabei sollten andere Kriterien als bei abzugrenzenden kardialen Erkrankungen berücksichtigt werden. Ein Loop-Recorder könnte bei asymptomatischen Patienten Arrhythmien aufdecken und die Notwendigkeit eines Defibrillators begründen, um einen plötzlichen Herztod zu vermeiden. <sup>7</sup>

### Extrakorporale Photopherese

Durch die Beteiligung der T-Zellen könnte, ähnlich der Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms oder der Graft-versus-Host-Disease, ein Ansprechen der ECP zu erwarten sein. Diese ist bereits als Erstlinientherapie zur Behandlung des Kutanen T-Zell-Lymphoms zugelassen <sup>36</sup>.

Ziel der ECP ist die Hemmung der Zellproliferation und Induktion der Immunsuppression bzw. Immunmodulation <sup>17</sup>.

## **2.2 Extrakorporale Photopherese**

Das Konzept der Extrakorporalen Photopherese (ECP), auch Extrakorporale Photochemotherapie oder Extrakorporale Phototherapie, existiert seit 1983. Die ECP vereint die „Leukapharese mit der Photochemotherapie“ <sup>36</sup>. Sie beschreibt ein Verfahren, bei dem periphere Lymphozyten außerhalb des Körpers Ultravioletter-A (UV-A) Strahlung ausgesetzt werden (**Kapitel 2.2.2.**). Durch den Prozess werden unreife, dendritische Zellen und apoptotische Leukozyten generiert, welche die Autoaktivierung der T- und B-Zellen unterdrücken (siehe „Wirkmechanismus“). <sup>17</sup>

In mehr als 200 Zentren weltweit wird ECP praktiziert <sup>20</sup>.

### **2.2.1. Voraussetzungen**

Auf ärztlicher Seite sollte ein Facharzt involviert und mit „Wissen über Indikationen, Kontraindikationen“ <sup>36</sup>, Nebenwirkungen und Photobiologie vertraut sein. Zur Überprüfung des Therapieerfolgs sollte Sicherheit bezüglich Erhebung des klinischen Scores nach Krankheitsbild (z.B. CTCL, GvHD) bestehen. Das nicht-ärztliche Personal ist verantwortlich für Einstellung und Bedienung der Geräte. Die Geräte sollten regelmäßig auf Sicherheitsanforderungen geprüft werden. Der Photosensibilisator (z.B. 8-MOP) sollte direkt hinzufügbare sein. Eine exakte Definition und Reproduzierbarkeit von Sammelmenge, Zusammensetzung und Bestrahlungszeit sollte gegeben sein. Die Räumlichkeiten sollten über eine konstante Temperatur und adäquater Notfallversorgung verfügen. Eine stationäre und post-interventionelle Überwachung sollte gewährleistet sein. <sup>36</sup>

### **2.2.2. Durchführung und Technik**

Dem Patienten werden kubital peripher zwei venöse Verweilkatheter gelegt. Einer dient der Blutentnahme und einer der Re-Infusion des entnommenen Blutes. Nach der Entnahme wird das Blut zentrifugiert und der Leukozyten Bestandteil zur „buffy coat“ separiert. Der nicht separierte Blutbestandteil wird reinfundiert. Den separierten Leukozyten wird parenteral, oder durch zu vorige perorale Aufnahme von 8-Methoxypsoralen, zugeführt. Anschließend werden diese mit UV-A Licht bestrahlt und reinfundiert. <sup>17</sup>

Die Behandlungsdauer variiert zwischen 1,5 und 3 Stunden <sup>13</sup>. Der Prozess der ECP besteht im Einzelnen aus drei Schritten <sup>36</sup> (**Abbildung 2**).

1) Leukapharese

In einem maschinellen System (z. B. „UVAR XTS System Therakos, Europe, Ascot, UK“<sup>36</sup>) werden die Erythrozyten, Plasma und Leukozyten („buffy coat“) über Zentrifugation separiert. Dafür werden in 3 Sammelzyklen 225 ml oder in 6 Sammelzyklen 125 ml Vollblut benötigt. Der „Buffy coat“ wird in einem Beutel eine sterile Lösung mit dem Vitamin-A-Derivat 8-Methoxypsoralen (z.B. Uvadex 20 µg/ ml, Therakos, Europe, Ascot, UK) und einer Mindestkonzentration von 60 ng/ mL zugeführt 8-MOP beigemischt<sup>37-39</sup>. Alternativ kann das 8-MOP („Meladinine® Tabletten, Galderma Laboratorium GmbH, therapeutische Dosierung 0,5-0,6 mg/ kg KG“<sup>36</sup>) mit einem Ziel-Serumspiegel von 100-250 ng/ ml peroral verabreicht werden.<sup>36</sup>

### 2) Photoaktivierung

Das Gemisch aus „buffy coat“ mit 8-MOP zirkuliert durch eine 1mm große Photo-Aktivierungskammer, welche oben und unten mit UVA-Lampen ausgestattet ist (siehe unten „Wirkmechanismus“)<sup>36</sup>.

### 3) Re-Infusion

Anschließend erfolgt die Re-Infusion des separierten Blutbestandteils („buffy coat“). Der nicht separierte Blutbestandteil (Plasma und Erythrozyten) wird direkt nach jedem Sammelzyklus re-infundiert<sup>36</sup>.

Die Anzahl der Wiederholungen ist abhängig vom Krankheitsbild<sup>36</sup>.

Bei Systemischer Sklerose wird der Vorgang an zwei aufeinander folgenden Tagen alle vier Wochen bis zu einem Jahr oder teilweise länger durchgeführt<sup>40</sup>.

## **2.2.3. Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen**

Zu den Kontraindikationen zählen Herz-, Lungen-, Nierenerkrankung, ein Körpergewicht unter 40 kg, eine Unverträglichkeit gegenüber 8-MOP, eine Psoralen-getriggerte Aphakie, eine Schwangerschaft und das Vorhandensein von Gerinnungsstörungen (z.B. Heparin-induzierte-Thrombozytopenie, HIT). Insgesamt sind die Menge und Schwere der unerwünschten Wirkungen gering. Es gibt keine Informationen zu Grad III-IV Nebenwirkungen (WHO). Es können arterielle Hypotonien, Temperaturanstiege, Erytheme, Müdigkeit und Lethargie bis zu 48 Stunden nach der ECP auftreten. Selten kann es zu reversiblen arteriellen Hypertonien, Infekten, Thrombozytopenien und Anämien kommen. Als Langzeitnebenwirkungen kann lediglich eine Anämie beobachtet werden. Anders als bei immunsuppressiver Steroidtherapie oder steroidsparender Immunsuppressiven Medikation entstehen durch die ECP keine Organschäden oder eine Infektionsneigung.<sup>13,20,36</sup>

#### **2.2.4. Wirkmechanismus**

Die Behandlung der Systemischen Sklerose mit Extrakorporaler Photopherese lässt sich in der immun-modulatorischen Funktionsweise mit Unterdrückung der Fibroblastenproliferation und Induktion einer Apoptose begründen<sup>17</sup>. Die Entstehung entzündungshemmender Zytokine wie das Interleukin 10 (IL-10) und der Transformierende Wachstumsfaktor-β (TGF-β) durch regulatorische T-zellen werden mit Extrakorporaler Photopherese in Verbindung gebracht<sup>40,41</sup>. Durch die begrenzte Studienlage bleibt offen, ob die ECP die Prognose der Patienten mit Systemischer Sklerose verbessern kann.

Der Wirkmechanismus ist noch nicht gänzlich verstanden, da Studien erst in den letzten Jahren durchgeführt wurden. Bekannt sind immun-modulatorische Effekte wie die „Modulation dendritischer Zellen, Veränderung des Zytokinprofils“<sup>36</sup> und die Induktion bestimmter T-Zell-Subpopulationen<sup>20,36</sup>.

##### Modulation dendritischer Zellen

Das 8-MOP bewirkt eine Apoptose von NK-Zellen und T-Zellen durch ein „DNA-Cross-linking“. Gleichzeitig gelangen Monozyten durch das Medium und formen neue Interaktionen zwischen Blutplättchen und Monozyten. Es entstehen neue Zellen, davon vor allem dendritische Zellen. Nach Re-Infusion werden die apoptotischen Zellen „durch unreife dendritische Zellen“<sup>36</sup> phagozytiert und es folgt über einen Reifungsprozess durch „Präsentation von Antigenen“<sup>36</sup> ein Prozess der „Transimmunisierung“. Dieser Vorgang des Transfers von Tumor-Antigenen oder Autoantigenen induziert das Auftreten bestimmter T-Zell (Subpopulationen) regulatorische T-Zellen (Treg).<sup>13,20,36</sup>

##### Veränderung des Zytokinprofils

Monozyten durchlaufen innerhalb von zwei Tagen nach der Extrakorporalen Photopherese, vermutlich über Kontakt zu Kunststoffmaterialien, einen Differenzierungsprozess mit Expression von Oberflächenproteinen (CD83, X-11, Alpha-V, Beta-V, CD1a). Diese sind charakteristisch für unreife dendritische Zellen. Durch diese zellulären Differenzierungsmechanismen werden Zytokine (TNF-Alpha, IL-6) freigesetzt, welche CD36-positive Zellen (Makrophagen) aktivieren.<sup>13,20,36</sup>

##### Induktion bestimmter T-Zell-Subpopulationen

Bei dem kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL) besteht ein Ungleichgewicht der Immunantwort von Th1 und Th2 Zellen. Es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen (IL-4, IL-5) und zu einer reduzierten Antwort auf NK-Zellen und „reduzierten Zytotoxizität CD8-positiver T-Zellen“<sup>36</sup>. In vitro konnte das Gleichgewicht der „pathologischen Th1/ Th2 Antwort“<sup>36</sup> durch ECP wiederhergestellt werden. Es stellt sich die Induktion „antientzündlicher Zytokine“<sup>36</sup> und

die Reduktion „proinflammatorischer Zytokine“<sup>36</sup> ein. Auf diese Weise entsteht eine langfristige immun-modulatorische Reaktion. Beim Sézary-Syndrom, einer Form des CTCL, ist die Anzahl regulatorischer T-Zellen (Treg) vermindert und diese sind in ihrer Funktion gestört.<sup>20,36</sup>

Zu den immun-modulatorischen Effekten zählt auch der immunsuppressive Effekt bei Autoimmunerkrankungen und der Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Durch die ECP erfolgt über die Produktion von IL-10 eine Induktion von regulatorischen T-Zellen (Treg) Expression von Oberflächenproteinen (CD4, CD25, CTLA-4) und Transkriptionsfaktor dem FOXP3, sowie eine Suppression von weiteren Lymphozyten. Bei einer akuten GvHD ist die Anzahl an regulatorischen T-Zellen (Treg) reduziert. Bei CTCL und GvHD bewirkt die ECP einen Anstieg der Anzahl und der suppressiven Wirkung von regulatorischen T-Zellen (Treg). Diese supprimieren vermutlich die beim Sézary-Syndrom typischen CD4-positiven Tumorzellen und bei der GvHD autoimmunen T-Zellen.<sup>20,36</sup>

### **2.2.5. Anwendungsbereiche**

Zur Anwendungsempfehlung der Extrakorporalen Photopherese gibt es eine deutsche Leitlinie der AWMF und eine Europäische Leitlinie<sup>20,24,36</sup>. Die Intervention fand ihren Ursprung in der Behandlung des Kutanen-T-Zell-Lymphoms und findet nun Verwendung in der Therapie von GvHD, Morbus Crohn und bei Transplantatabstoßungsreaktionen. Grundsätzlich ist die bei Erkrankungen mit T-Zell Bezug gut wirksam.<sup>20</sup>

#### Kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)

Die ECP ist zur palliativen Behandlung einer therapierefraktären Hautbeteiligung beim Kutanen T-Zell-Lymphom CTCL zugelassen und gilt als erfolgsversprechendes Verfahren<sup>42</sup>. Bei Erythrodermie in Stadien IIIA, IIIB, IVA1, IVA2 ist sie Therapie der ersten Wahl. Die ECP sollte alle zwei Wochen bei hoher Tumorlast und alle vier Wochen bei geringerer Tumorlast erfolgen. Eine Evaluation des Therapieerfolgs ist sechs Wochen im Anschluss zu prüfen und die Frequenz der Therapiezyklen anzupassen.<sup>36</sup>

#### Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD)

Bei der Graft-versus-Host Erkrankung unterscheidet man eine akute von einer chronischen Form. Bei akuter steroidrefraktärer und -abhängiger Form wird adjuvant bei an zwei aufeinander folgenden Tagen wöchentlich bis zum maximalen Ansprechen die ECP durchgeführt. Bei chronischer steroidrefraktärer und -abhängiger Form, bei der die Standarddosierung der Corticosteroid-Therapie nicht toleriert wird liegt die beste Wirksamkeit bei Haut-/Schleimhautmanifestation und Leberbeteiligung. Therapiert wird an zwei aufeinander folgenden Tagen wöchentlich bis zur Re-evaluation über 12 Wochen.<sup>36</sup>

### Systemische Sklerose

Derzeit wird sie für die SSc lediglich als Zweitlinientherapie in der deutschen und europäischen Leitlinie für Photopherese empfohlen <sup>24,36</sup>.

Histologisch konnten Zusammenhänge der Systemischen Sklerose mit T-Zell-Mikrochimerismen und klonalen T-Zell Populationen in Blut- und Hautproben gefunden werden, die eine Ähnlichkeit zur GvHD und klonalen Vermehrungen wie bei der Mycosis Fungoides (CTCL) aufweisen. <sup>24</sup>

In der deutschen S1-Leitlinie der ECP wird diese bei Systemischer Sklerose und einer Erkrankungsdauer von unter zwei Jahren, sowie bei Befall der viszeralen Organe eher empfohlen. Die Behandlung sollte an zwei aufeinander folgenden Tagen alle vier Wochen durchgeführt werden. Eine Re-evaluation des Therapieerfolgs ist nach acht Monaten zu beurteilen. Die ECP kann je nach Ausprägung der Systemischen Sklerose mit symptomatischen Therapien kombiniert werden (**Kapitel 2.1.8.**). Regelmäßige Symptomkontrollen sollten stattfinden. <sup>36</sup>

Die europäische Leitlinie empfiehlt die ECP als Zweitlinientherapie oder adjuvant als Mono- oder Kombinationstherapie im frühen Stadium der Erkrankung. Die Dauer bezieht sich hier auf zwei aufeinanderfolgende Tage alle 4 Wochen für 12 Monate. <sup>24</sup>

Die „European Scleroderma Trials and Research group“ (EUSTAR) und „American College of Rheumatology“ (ACR) haben bisher keine Empfehlung herausgegeben <sup>13</sup>.

### **2.3 Evidenzbasierte Medizin**

Das Konzept der Evidenzbasierten Medizin (EbM) existiert seit 1992 und wird seit dem zur Erstellung klinischer Leitlinien verwendet <sup>43</sup>.

Entsprechend der Cochrane Collaboration stützt sich die evidenzbasierte Medizin auf Aspekte der „individuellen klinischen Erfahrung“, „Werte und Wünsche des Patienten“ und des aktuellen klinischen Forschungsstandes. Die Ermittlung des allgemein anerkannten Forschungsstandes auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin ist Aufgabe des Gemeinsamen Bundessausschusses. Ein zentraler Bestandteil dieser Ermittlung ist das Vorliegen einer systematischen Übersichtsarbeit von randomisierten klinischen Studien (RCTs). <sup>44</sup>

### Prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit (proVIS)

Für die Nutzenbewertung medizinischer Interventionen bzw. zur Überprüfung eines kausalen Zusammenhangs sollten prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit gesicherter Strukturgleichheit (proVIS) durchgeführt werden. Voraussetzung ist das

Verständnis des Effekts: „Der Effekt einer Behandlung bei einem bestimmten Patienten ist der Unterschied zwischen dem, was mit dem Patienten infolge der Behandlung geschehen ist, und dem, was geschehen wäre, wenn die Behandlung verweigert worden wäre.“ - Stephen Senn<sup>45</sup>. Die englische Bedeutung von „efficacy“ und „effectiveness“ ist unterschiedlich zu bewerten. „Efficacy“ beschreibt den Effekt unter optimalen Bedingungen und „effectiveness“ den Effekt unter Routine-Bedingungen. Die Frage der „effectiveness“ ist schwierig zu beantworten und dafür ist proVIS das Mittel der Wahl. Demnach beschreibt der Effekt einer Intervention den „Unterschied zwischen zwei zeitlich parallelen Bedingungen“<sup>45</sup> anstelle der Veränderung eines Probanden vor oder nach einer Behandlung. Die „Strukturengleichheit“, bzw. die gleichen Ausgangsbedingungen, sind Voraussetzung für den zeitlich parallelen Gruppenvergleich. Das optimale Mittel zur Umsetzung der Strukturengleichheit stellt die Randomisierung dar. Dabei lassen sich randomisierte Studien einfacher durchführen als Studien, in denen die Strukturengleichheit auf andere Art und Weise generiert werden muss. Dies kann beispielsweise durch eine statistische Adjustierung geschehen, benötigt aber eine höhere Patientenzahl und eine längere Studiendauer. Eine doppelte Verblindung ist nur bei einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) möglich. Allerdings ist die Durchführung einer proVIS bei seltenen Erkrankungen schwierig. Demnach wird die „Bedeutung randomisierter klinischer Studien mit relevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung“ großgeschrieben.<sup>45</sup>

### **2.3.1. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen**

#### Systematische Übersichtsarbeiten

Systematischen Übersichtsarbeiten werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss dem höchsten Evidenzgrad der Nutzenbewertung zugeschrieben<sup>44</sup>.

Die stetig wachsende Anzahl an publizierten medizinischen Studien kann für Kliniker unübersichtlich und zeitaufwändig sein. Häufig sind die Ergebnisse zur Beantwortung klinischer Fragen zu unvollständig. Die Studien sind häufig durch fehlende Ergebnisse und kleine Populationsgrößen unvollständig und in ihrer Reliabilität eingeschränkt<sup>46</sup>. So können falsch positive Ergebnisse (Fehler 1. Grades) auftreten und kleine Effekte mit falsch negativen Ergebnissen (Fehler 2. Grades) durch kleine Populationsgrößen nicht erkannt werden.<sup>46</sup>

Die Systematische Übersichtsarbeit zeichnet sich über eine klar definierte Fragestellung aus und beruht auf einer systematischen Literaturrecherche aller genannten Datenbanken. Der Selektionsbias wird durch Vermeidung eines subjektiven Selektionsbias geringgehalten. Die Suchmethode sowie Datenextraktion richten sich nach einem zuvor definierten Protokoll. Eine Systematische Übersichtsarbeit sollte den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien von Cochrane entsprechen. Die Datenextraktion von kontinuierlichen und kategorisierten

statistischen Größen erfolgt nach festgesetzten Kriterien (z.B. PRISMA <sup>47</sup>). Die Interpretation beruht auf den eingeschlossenen Daten. <sup>48</sup>

Im Gegensatz dazu bieten narrative Übersichtsarbeiten lediglich einen Überblick über eine themenrelevante Suche ohne vordefiniertes Protokoll. Es handelt sich um eine Beschreibung und Bewertung von Studien, die der Autor nach subjektivem Empfinden ausgesucht hat. Es gibt keine objektiven bzw. systematischen Selektionskriterien. Daraus resultiert eine vermehrte Verzerrung durch die Autorenmeinung bzw. Interpretation und Schlussfolgerung. Die Interpretation ist durch die subjektive Wahrnehmung des Autors verzerrt. <sup>48</sup>

### Meta-Analysen

Eine Meta-analyse ist ein statistisches Mittel zur quantitativen, objektiven Zusammenfassung von Ergebnissen mehrerer Studien zu einer Fragestellung. Charakteristisch ist eine präzisierte Effektgröße und hohe statistische Power durch die Zusammentragung von einzelnen Ergebnissen. <sup>46</sup>

Die Meta-Analyse prüft, ob sich die Wirkung der ECP in ihrer Stärke von der Wirkung einer anderen Behandlung unterscheidet, bzw. dieser überlegen ist. Der Effekt beschreibt den Unterschied der Wirkung zweier Behandlungen, die gleichzeitig untersucht werden.

Vorteilhaft ist eine verbesserte Präzision im Vergleich zu kleinen Studien. Je mehr Daten und Information vorhanden, desto präziser und verbesserter kann die Schätzung erfolgen. Es lassen sich Fragen beantworten, die durch einzelne Studien nicht beantwortet werden konnten. Wenn sich aus scheinbar widersprüchlichen Studien Kontroversen ergeben, können diese beigelegt oder neue Hypothesen aufgestellt werden. Nachteilhaft kann es sein, wenn die untersuchten Studien in ihrem Studiendesign oder Verzerrungen nicht sorgfältig berücksichtigt werden. Die Art der gemessenen Daten der Studien (dichotom oder kontinuierlich) und das Effektmaß („random“ oder „fixed“) sollten für den Vergleich ordnungsgemäß bestimmt werden.

<sup>49</sup>

### Verzerrungsrisiken

Die Studien werden anschließend auf Ihre Qualität im Sinne von Verzerrungen bewertet.

Es folgt eine Auflistung der unterschiedlichen Verzerrungsrisiken, in Anlehnung an Kapitel 8 des Cochrane Handbuchs<sup>50</sup> und an das „Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias“ von Higgins and Altman <sup>51</sup>.

#### - Selection Bias

Ursächlich für einen Selektionsbias können Verzerrungen des Randomisierungsprozesses (random sequence generation) sowie Verzerrung bei Verschleierung der Zuteilung (Allocation concealment) sein. Die Zuteilung der Gruppen sollte zufällig (randomisiert) erfolgen, also eine

randomisierte Sequenz erstellt werden. Die Methode der Erstellung der Zuteilungsreihenfolge sollte detailliert beschrieben werden<sup>51</sup>. Das Auftreten von unterschiedlichen Basisparametern deutet auf ein Problem im Randomisierungsprozess hin.<sup>50</sup>

Randomisieren lässt sich z. B. mithilfe eines geeigneten Losverfahrens über ein Computerprogramm.

Die Verschleierung der Zuteilungsreihenfolge zu den Interventionen (allocation concealment) sollte detailliert beschrieben sein. Es soll nachvollziehbar sein, ob die Zuteilung der Intervention vor oder während der Aufnahme in die Studie vorhersehbar war.<sup>51</sup>

- Performance bias

Verzerrungen bei der Durchführung können durch Verblindung der Teilnehmer und des Personals vermieden werden. Es wird berücksichtigt, ob die Teilnehmer nach Aufnahme in die Studie über die ihnen zugewiesene Intervention informiert waren (blinding of participants) und ob Betreuer und Personen, die die Interventionen durchführen (blinding of personnel), wussten, welche Intervention den Teilnehmern während der Studie zugewiesen wurde. Die Studienteilnehmer der verglichenen Gruppen bekommen ein ähnliches Maß an Aufmerksamkeit, zusätzlicher Behandlung und diagnostischen Untersuchungen. Die Verblindung ist hier nicht immer möglich. So kann beispielsweise ein Chirurg oder ein Proband bei einer Operation nicht die Kenntnis genommen werden, ob eine größere Operation durchgeführt wurde oder nicht.<sup>50</sup>

- Attrition Bias

Beschrieben wird die Verzerrung aufgrund fehlender Ergebnisdaten (incomplete outcome data) sowie deren Menge, Art und der Umgang mit ihnen. Es wird auf die Vollständigkeit des Datensatzes aller randomisierten Teilnehmern für jeden Endpunkt geprüft. Fehlende Ergebnisdaten sollten gemeldet und auf ihre Relevanz bewertet werden. Es kann sein, dass das Ergebnis nicht durch fehlende Daten verzerrt wurde.<sup>50</sup>

Alle Abbrüche und Ausschlüsse aus der Gesamtbewertung sollen berücksichtigt werden und die Anzahl aller Teilnehmer jeder Interventionsgruppe im Verhältnis zur Gesamtzahl der randomisierten Teilnehmer beschrieben sein. Gründe für Ausschlüsse und Abbrüche, sowie Wiedereinschlüsse von Probanden sollten dokumentiert werden.<sup>51</sup>

- Detection Bias

Verzerrungen können auch bei der Messung des Ergebnisses oder Endpunktes auftreten und lassen sich durch Verblindung reduzieren (Blinding of outcome assessment). Der Detection bias bezieht sich auf systematische Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Ermittlung der Ergebnisse. Sollten sich die Methode der Messung oder die Feststellung des Ergebnisses

zwischen den Interventionsgruppen unterscheiden, könnte ein Messfehler vorliegen. Es sollte beschrieben werden, ob die Ergebnisbeurteiler (Prüfer) von der Intervention wussten, die die Studienteilnehmer erhielten und ob durch diese Kenntnis die Bewertung des Ergebnisses beeinflusst werden könnte.<sup>50</sup>

Durch Verblindung der Ergebnisbeurteiler (Prüfer), wird das Risiko verringert, dass das Ergebnis durch die Voreingenommenheit des Prüfers und nicht die Intervention selbst zustande kommt. Einen besonderen Stellenwert hat die Verblindung des Ergebnisbeurteilers bei subjektiven Ergebnissen, wie z. B. das Ausmaß postoperativen Schmerzen. Die Verblindung des Prüfers ist im Gegensatz zur Verblindung des Behandlers (siehe „Performance Bias“) immer möglich, da dieser nicht an der Intervention beteiligt sein musste.<sup>50</sup>

- Reporting Bias

Beschrieben wird die Voreingenommenheit bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses und Verzerrung der Berichterstattung durch selektive Ergebnisberichte (selective reporting). Die Studie sollte nach einem vorab festgelegten Plan durchgeführt werden. Der Plan sollte abgeschlossen sein, bevor die unverblindeten Ergebnisdaten für die Analyse zur Verfügung stehen. Es soll kenntlich gemacht werden, ob das zu bewertende Ergebnis auf Grundlage mehrerer Ergebnismessungen innerhalb des Ergebnisbereichs ausgewählt und, ob es auf Grundlage mehrerer Analysen der Daten ausgewählt wurde.<sup>50</sup>

### **2.3.2. Studiendesigns**

Es werden experimentelle bzw. randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs), quasi-randomisierte und nicht-randomisierte, vergleichende Interventionsstudien von nicht-experimentellen bzw. Beobachtungs-Studien unterschieden. Den höchsten Evidenzgrad haben RCTs, welche den experimentellen Studientypen zugeordnet werden. Für die Evaluation unerwünschter Wirkungen kann jedoch der Einschluss verschiedener Studientypen (z. B. Fallserien) erforderlich werden.<sup>44</sup>

Im Folgenden werden vereinzelte Studiendesigns kurz beschrieben.

#### Experimentelle Studie

Bei experimentellen Studien wird die Auswirkung einer Intervention untersucht. Der Untersucher ordnet den Gruppen die Expositionen zu. Je nach Art der Gruppenzuteilung von Studienteilnehmern werden randomisierte von nicht-randomisierten Studien unterschieden. Randomisierte Studien verringern das Risiko eines Selection Bias. Häufig findet eine Verblindung der Prüfer und der Teilnehmer bezüglich der Exposition (einfache oder doppelte Verblindung) statt. RCTs besitzen häufig eine hohe interne Validität bei möglicher geringer externer Validität. Die Ergebnisse lassen sich nicht immer ohne weiteres auf die

Gesamtbevölkerung übertragen. Im Gegensatz zu Beobachtungsstudien werden nur Freiwillige, durch ein Auswahlverfahren ausgewählte Studienteilnehmer in die Studien aufgenommen. Dies kann sich auf die Ergebnisse auswirken, da unter Umständen der Gesundheitszustand bei freiwilligen Teilnehmern besser sein kann. Eine Exposition gegenüber schädlichen Substanzen ist ethisch nicht vertretbar und kann daher nicht in Form einer experimentellen Studie durchgeführt werden. Vorteile einer nicht-randomisierten Studie ist die Verwendung einer gleichzeitigen Kontrollgruppe sowie eine einheitliche Ermittlung der Ergebnisse beider Gruppen.<sup>52</sup>

### 1) Klinische Studien

Klinische Studien gelten als "Gold-Standard" für die epidemiologische Forschung. Sie dienen als Grundlage für Entwicklung neuer Therapien und werden unterteilt in randomisierte Studien, nicht-randomisierte Studien und faktorielle klinische Studien.<sup>53</sup>

- Arzneimittelentwicklung: Nach der US-Food and Drug Administration (FDA) haben Sicherheit und Effizienz eines Arzneimittels den höchsten Stellenwert. Bei der Entwicklung von Arzneimitteln werden sechs Phasen unterschieden. Präklinische Studien sind z. B. Tierversuche zur Überprüfung von allgemeiner Verträglichkeit und Dosierung, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Zur weiteren Untersuchung am Menschen muss anhand dieser Daten eine Zulassung erfolgen. Nach der Zulassung erfolgt die Überprüfung der Verträglichkeit in Phase I-III Studien. Phase I Studien untersuchen die optimale Dosierung und sind normalerweise „open-label“-Studien an gesunden Probanden. Phase II Studien sind größer und überprüfen Sicherheit, Pharmakokinetik und -dynamik und einigen erkrankten Probanden. Phase III Studien untersuchen die optimale Dosierung und Effizienz und sind deutlich größer mit ca. 300 – 3000 Probanden. Anschließend erfolgen die endgültige Zulassung und weitere Untersuchungen vor allem von unerwünschten Wirkungen in Phase IV-Studien, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit für die angegebene Bevölkerungsgruppe überwacht wird. Dabei handelt es sich häufig um Beobachtungsstudien.<sup>54</sup>
- Randomisierte Studien: Randomisierte Studien, auch Parallel-Gruppen Design, nutzen als Hauptcharakteristikum die Randomisierung zur Aufteilung von Studienteilnehmern (Selection bias, **Kapitel 2.3.1**) mit ähnlichen Eigenschaften in z. B. zwei Gruppen. Es entsteht eine Interventionsgruppe mit gewählter Intervention und eine Kontrollgruppe mit z. B. Placebo oder anderer Intervention. Um eine Verzerrung der Ergebnisse möglichst gering zu halten, erfolgt die Randomisierung

z. B. über ein spezielles Computerprogramm. Ein besonderes Design bei RCTs stellen „Cross-over“-Studien dar. Bei „Cross-over“-Studien gibt es zwei Gruppen, die derselben Intervention zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterlaufen. Jede Gruppe dient der anderen als Kontrollgruppe. Eine „Wash-out“-Phase zwischen den Wechseln wird zur Beseitigung von beständigen Auswirkungen empfohlen.<sup>53</sup>

- Nicht-randomisierte Studien: Nicht-randomisierte Studien nutzen keine Randomisierung zur Unterteilung der Studienteilnehmer. Das Risiko einer Verzerrung durch Selektion kann die Validität der Ergebnisse negativ beeinflussen.<sup>53</sup>
- Faktorielle Studien: Faktorielle Studien unterteilen die Population in vier Gruppen (mit Medikament A; Medikament B; Medikament A+B; weder Medikament A, noch B) und vergleichen deren Ergebnisse. Es können zeitgleich mehrere Medikamententestungen an einer Population erfolgen.<sup>53</sup>

## 2) Feldversuche

Bei einem Feldversuch handelt es sich um eine präventive Studie mit Einteilung in Interventionsgruppen. Es wird das Auftreten einer Erkrankung über einen festgelegten Zeitraum bei einer bestimmten Exposition überwacht.<sup>53</sup>

## 3) Gemeindeversuche

Gemeindeversuche, auch cluster-randomisierte Studien, untersuchen Populationen aus einer bestimmten Gruppe oder Gebiet<sup>53</sup>.

## Nicht-experimentelle Studien/ Beobachtungsstudien

Eine Beobachtungsstudie ist eine nicht-experimentelle Studie, bei der beobachtet wird und der Untersucher nicht eingreift. Das Risiko eines Selektionsbias ist höher als in einer experimentellen Studie (RCT). Zu den Beobachtungsstudien gehören Fallstudien und Fallserien. Der Verlauf wird beobachtet. Veränderungen einer Art werden untersucht, d. h. ob jemand eine Intervention bekommen hat oder nicht und ob eine spezielle Veränderung eingetreten ist oder nicht.<sup>55</sup>

Beobachtungsstudien stellen Hypothesen auf und lassen sich weiter in deskriptiv und analytisch unterteilen.

#### 1) Fallstudien/ Fallserien

Eine Fallstudie (Case study) beschreibt eine Beobachtungsstudie eines Endpunktes für eine einzelne Person. Bei Fallserien (Case series) handelt es sich um eine Beobachtungsstudie einer Intervention und eines Endpunktes von mehr als einer Person ohne Kontrollgruppe <sup>55</sup>.

#### 2) Querschnittstudien

Querschnittstudien befassen sich mit der Datenerhebung und Auswertung einer Exposition und eines Ergebnisses zum selben Zeitpunkt <sup>53</sup>.

#### 3) Fall-Kontroll-Studien mit definierter Kohorte

Fall-Kontroll-Studien mit definierter Kohorte vereinbaren Charakteristiken einer Kohorten- und einer Fall-Kontroll-Studie. Alle Basisinformationen, z. B. Laborwerte und Erhebungen werden vor dem Ausbruch einer Erkrankung gesammelt. Da die Informationen zu Ausbruch der Erkrankung vorher gesammelt werden, ist ein Recall bias (Verzerrung der Erinnerung) gering. Man unterscheidet Fall-Kontroll-Studien von Fall-Kohorten Studien. <sup>53</sup>

#### 4) Kohorten Studien

Bei einer Kohorten Studie werden zwei Gruppen generiert. Eine Gruppe mit Risikofaktor und eine Gruppe ohne Risikofaktor. Die Inzidenz einer Erkrankung und eines Ergebnisses wird untersucht. Über die Hypothesentestung kann ein Kausalzusammenhang zwischen Exposition und Ergebnis angedeutet, aber nicht bewiesen werden. Es besteht die Gefahr eines Selection Bias. <sup>53</sup>

#### 5) Fall-Kontroll-Studien

Eine Fall-Kontroll-Studie vergleicht Fälle mit Erkrankung und Fälle ohne Erkrankung. Sie dienen der Untersuchung von Risikofaktoren vor allem bei seltenen Erkrankungen. Es findet eine Hypothesentestung statt und ein Kausalzusammenhang kann angedeutet, aber nicht bewiesen werden. Eine genaue Schätzung der Krankheitsprävalenz ist nicht möglich. <sup>53</sup>

### **2.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Wie in Kapitel 2.1.8. beschrieben, stellt die Behandlung der Systemischen Sklerose eine Herausforderung für Patienten und Ärzte dar. Durch die Seltenheit, aber auch das bunte Erscheinungsbild ist die Diagnosestellung schwierig und es bestehen Unsicherheiten seitens der Patienten und der Ärzte. Die nachweislich hohe Mortalität, vor allem bei diffuser Form, und beeinträchtigte Lebensqualität der Betroffenen geben Anreiz für eine verträglichere Therapieoption. <sup>7</sup>

Bis dato ist die Effektivität der Extrakorporalen Photopherese bei Systemischer Sklerose nicht geklärt. Eine Empfehlung auf Grundlage hoher wissenschaftlicher Evidenz, z. B. in Form einer Systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse gibt es nicht. Lediglich rein narrative Reviews<sup>13,17,56</sup> mit Beschreibung der aktuellen Studienlage sind vorhanden.

In den USA, Europa und Deutschland gibt es aktuell keine einheitliche, zugelassene Behandlung der Hautfibrose bei Systemischer Sklerose<sup>9,18,24</sup>. Die S1-Leitlinie für ECP der AWMF von 2011 wird aktuell überarbeitet<sup>36</sup>.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher eine Bewertung der Extrakorporalen Photopherese bei Systemischer Sklerose im Hinblick auf positive und negative Auswirkungen im Vergleich zu bisherigen oder keinen Therapien anhand randomisiert-kontrollierter Studien. Die methodische Arbeit und Qualität der randomisiert kontrollierten Studien soll kritisch beurteilt werden. Dabei sind folgende Fragestellungen wichtig:

- Wie gut ist die Studie durchgeführt?
- Wurden internationale Regeln beachtet?
- Wurden Verzerrungen bei der Studie und bei der Auswertung beachtet?

Die vorliegende Arbeit kann als Basis einer Empfehlung für oder gegen den Einsatz der Extrakorporalen Photopherese für Kliniker wirken.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Evidenzbasierte Medizin

Die Systematische Übersichtsarbeit wurde gemäß der PRISMA-Erklärung („Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“), ihrer Grundsätze und Checkliste (**Tabelle 12**) erstellt <sup>57</sup>. In Anlehnung an die fünf Schritte der Evidenzbasierten Medizin <sup>58</sup> und sieben Schritte zur Durchführung einer Systematischen Übersichtsarbeit <sup>59</sup> wurde wie folgt vorgegangen:

1. Formulierung einer geeigneten Review-Frage
2. Systematische Literatur-Recherche nach geeigneten Studien
3. Kritische Evidenzbewertung über alle identifizierten Studien
4. Zusammenfassung und Evidenzanalyse
5. Interpretation der Ergebnisse und Evaluation

#### 3.2 Formulierung einer geeigneten Review-Frage

Ziel der Systematischen Übersichtsarbeit ist die systematische Recherche, Bewertung und quantitative Darstellung aller relevanten vorhandenen randomisiert-kontrollierten Studien in Form einer Meta-Analyse.

Die Fragestellung dieser Arbeit zum Erreichen dieses Ziels lautet:

*„Bewirkt Extrakorporale Photopherese bei Patienten und Patientinnen mit diagnostizierter Systemischer Sklerose eine Reduktion der Symptomatik mit Schwerpunkt auf die Ausbreitung auf der Haut mit Endpunkt „Haut-Score“?“*

##### 3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Im nächsten Schritt wurden zur Auswahl geeigneter Ein- und Ausschlusskriterien folgende Fragestellungen formuliert:

1. Welche Eigenschaften sollten die Population haben? (z.B. Form der Systemischen Sklerose limitiert/ diffus, Morbidität, Vorbehandlungen)
2. Welche Eigenschaften sollte die zu testende Intervention haben? (z.B. Welche Art der technischen Durchführung? Welche Dauer der Anwendung?)
3. Wie sieht die Kontrollintervention aus?
4. An welchem primären Endpunkt sollte festgemacht werden, ob die Testintervention erwünschte oder unerwünschte Wirkungen hat und dem Wohl und dem Nutzen des Patienten bzw. der Patientin dient oder schadet?
5. Welche weiteren sekundären Endpunkte sollten beachtet werden?

Anhand des PICO-Schemas wurden die im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert <sup>60</sup>. Dabei stehen die Buchstaben „P“ für „Population“ bzw. Studienteilnehmer, „I“ für Intervention, „C“ für „Control“ bzw. die Kontrollintervention, „O“ für „Outcome“ bzw. Endpunkte und „S“ für eingeschlossenes Studiendesigns (**Tabelle 4**).

### **3.2.2. Festlegung des primären Endpunktes**

Anschließend wurde der primäre Endpunkt festgelegt (**Tabelle 4**). Der primäre Endpunkt legt die erwünschten und unerwünschten Ereignisse der Testintervention fest <sup>61</sup>. Er beschreibt ob durch die Testintervention der ECP eine Verbesserung im Hinblick auf den Haut-Score im Vergleich zu anderen Behandlungen erreicht wird und ob sie gleichzeitig auch dem Patienten schaden kann. Primärer Endpunkt war der mRSS <sup>21,62</sup> oder ein vergleichbare Haut-Score wie der „Kalaheh Skin Score“ <sup>11</sup> in einem Zeitraum nach 6 oder 12 Monaten nach Therapiebeginn. Der Hautscore beruht auf einer Skala von 0-4 Punkten, wobei 0 Punkte für eine normale Haut, 1 Punkt für eine leichte Verhärtung, 2 für eine mittelschwere Verhärtung und 3 für eine schwere Verhärtung in verschiedenen Hautbereichen des Körpers vergeben werden. Primärer unerwünschter Endpunkt war das Risiko von behandlungs-induzierten unerwünschten Wirkungen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Datenerhebung. Sekundärer Endpunkt waren der gesundheitsbezogene Lebensqualitätsindex 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn, Lungenfunktion, Nierenfunktion, Mundöffnung, Gelenkbeteiligung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und kombinierte Scores.

### **3.3 Systematische Literatur-Recherche**

Nach Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie des primären Endpunktes erfolgte die Suche nach passenden Studien. Zur Bewertung der Effektivität der Extrakorporalen Photopherese bei Systemischer Sklerose wurde systematisch nach randomisiert-kontrollierten Studien gesucht. Es wurde in mindestens zwei unterschiedlichen Literaturdatenbanken recherchiert. Die elektronischen Datenbanken PubMed (U.S. National Library of Medicine) und Cochrane Bibliothek (Wiley) dienten dabei als primäre Plattformen und wurden im Vorfeld bestimmt <sup>63</sup>. Die Suche fand am 20. Juni 2021 statt und ist im Detail (**Tabelle 5**) aufgeführt. Es wurden alle Artikel in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Das Online-Register ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine) und das ISRCTN-Register wurden am 10. Juli 2021 nach aktuell laufenden Studien durchsucht. Außerdem erfolgte eine Rückwärtsrecherche in Form von Überprüfung der eingeschlossenen Studien und aktuellen Reviews auf weitere relevante Studien. Es wurde sichergestellt, dass keine aktuelle systematische Übersichtsarbeit aus den letzten fünf Jahren existiert.

### 3.3.1. Datenbanken

#### PubMed (U.S. National Library of Medicine)

PubMed ist seit 1996 eine frei verfügbare Online-Datenbank für Biomedizinische Lebenswissenschaftliche Daten „mit dem Ziel die Gesundheit zu verbessern – sowohl global als auch persönlich“<sup>64</sup>. Es gibt mehr als 33 Millionen Zitate und Zusammenfassungen ohne Volltexte. Unter anderem können Texte mithilfe des Thesaurus MeSH (Medical Subject Headings) gefunden werden.<sup>64</sup>

Diese Schlagworte („MeSH“) werden durch das Indexierungspersonal der NLM (National Library of Medicine) vergeben. Die „MeSH“ helfen bei der Suche. Literaturangaben, die noch nicht verschlagwortet wurden, lassen sich über die Funktion „in-process“ finden. Die Komponente „publisher“ beinhaltet vom Verlag frisch eingetroffene Artikel, die noch nicht „in-process“ sind.<sup>65</sup>

Unter „MeSH“ versteht man „standardisierte, zugeordnete Schlagwörter, die das Thema und den jeweiligen Inhalt eines Artikels repräsentieren“<sup>66</sup>. Der Thesaurus ist ein „kontrolliertes Vokabular“<sup>66</sup> mit einer geordneten Vernetzung von Ober- und Unterbegriffen. Sie sind als Baumstruktur („MeSH Tree“) angeordnet und werden jährlich aktualisiert. Mithilfe der Funktion „explode“ werden spezifischere Begriffe unterhalb des gewählten Begriffs mitgesucht. Beim MeSH Vokabular werden vier Arten von Begriffen unterschieden: „Headings“, „subheadings“ („qualifiers“), „publication types“ und „supplementary records“. „Headings“ stehen für biomedizinische Konzepte (z.B. Akupunktur), durch „subheadings“ lassen sich spezifische Aspekte eines Konzepts eingrenzen (z.B. „adverse effects“). Der Publikationstyp kann z.B. eine Übersichtsarbeit oder ein RCT sein. Durch MeSH können „relevante Artikel auch bei verschiedenen Schreibweisen“<sup>66</sup> gefunden werden und „thematisch gezieltere Suchanfragen“<sup>66</sup> mit Eingrenzungen durch „Subheadings“<sup>66</sup> durchgeführt werden. Nachteilhaft ist, dass neueste Studien ggf. nicht gefunden werden können, da ein MeSH-Term durch fachkundige Experten erst vergeben werden muss.<sup>66</sup>

Die MeSH-Begriffe können zur weiteren Spezifizierung bei Auswahl des „Advanced Search“ mit den Boole-Operatoren „AND“, „OR“ und „NOT“ verknüpft werden. Synonyme werden dabei mit „OR“ verknüpft um die Anzahl an Artikeln und die Vollständigkeit (Recall) zu erhöhen. Gesuchte Kriterien (Population, Intervention) werden mit „AND“ verknüpft. „Automatic Term Mapping“ beschreibt eine „einfache Suche ohne Angabe von Feldkürzeln und ohne Trunkierung“<sup>65</sup>. Unter „Trunkierung“ versteht man variable Endungen eines Wortstamms.<sup>65</sup> Über die Funktion „clinical queries“ (Therapie, Diagnose, Letilinie, Prognose, Ätiologie) kann die Suche weiter über prädefinierte Filter eingegrenzt werden.

#### Cochrane-Bibliothek

Die Cochrane-Bibliothek enthält hochwertige systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (CDSR) zu bestimmten klinischen Fragestellungen aus allen Bereichen der Medizin gemäß des Cochrane-Handbuchs. Die Autoren sind unabhängige Wissenschaftler und Mediziner aus der ganzen Welt. Außerdem ist die Datenbank „CENTRAL“ (Cochrane Register of Controlled Trials) mit vielen randomisierten und quasi-randomisierten Studien enthalten. <sup>63</sup>

#### ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine) <sup>67</sup>

Die Website bietet ein breites Spektrum an Informationen über private und öffentliche klinische Studien und wird durch die „National Library of Medicine“ <sup>67</sup> (NLM) des „National Institutes of Health“ <sup>67</sup> (NIH) betrieben.

#### ISRCTN-Register <sup>68</sup>

Es handelt sich um ein Register und eine Datenbank, die grundlegende Elemente enthält, die für die Beschreibung einer Studie zu ihrem Beginn gemäß den Anforderungen der „International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)“ der WHO und den Leitlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) beschlossen wurden. Alle Studieneinträge sind frei zugänglich. Aktuell laufende sowie abgebrochene Studien sind hier registriert.

### **3.3.2. Dokumentation der Suche**

Eine Dokumentation der Suche wurde mithilfe des PRISMA <sup>47</sup> Flussdiagramms (**Abbildung 3**) übersichtlich dargestellt. Auf diese Weise konnte eine Verbildlichung der Suche in den Literaturdatenbanken generiert werden. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien konnte eine Auswahl der zu suchenden Literatur vorgenommen werden. Es wurden zwei Schritte unterschieden:

Im ersten Schritt erfolgte der sichere Ausschluss der Literatur anhand des Titels und bzw. oder der Zusammenfassung. Es blieben potenziell relevante Artikel übrig.

Im zweiten Schritt erfolgte der sichere Einschluss anhand der Volltexte. Voraussetzung dafür war die Beschaffung der Volltexte. Dies gelang durch frei verfügbare Literatur oder durch Kontaktaufnahme zu den Autoren (z.B. über Research-Gate). Zur Beurteilung der Relevanz des Inhalts wurden die Volltexte mit Hilfe der Ein- oder Ausschlusskriterien durchgelesen und geprüft. In diesem Schritt wurden die Gründe für einen Ausschluss genannt. Die eingeschlossenen Studien wurden ausgewertet und die Daten in eine Tabelle zusammengetragen. <sup>69</sup>

### **3.4 Kritische Evidenzbewertung**

#### Studienauswahl

Die bibliographischen Suchergebnisse wurden in das Zitierprogramm EndNote 20.1 importiert und durch zwei unabhängige Autoren bewertet. Es wurden Relevanz und Eignung, das Verzerrungsrisiko und die Qualität der importierten Referenzen überprüft. Unstimmigkeiten wurden im Gespräch gelöst und eine Schlichtung durch eine dritte Person war nicht erforderlich.

#### Datenextraktion

Die Daten wurden im "Review-Manager 5.4." <sup>70</sup> von Cochrane eingetragen und über das "Random-effects"-Modell analysiert. Die Werte des Endpunktes Haut-Score wurden als Veränderung des Mittelwertes gegenüber dem Ausgangswert übernommen. Anschließend wurden diese als kontinuierliche Daten (continuous data) übertragen.

Die Veränderung des Mittelwerts des Haut-Scores gegenüber dem Ausgangswert diente als Grundlage der Meta-Analyse. Mittels der Methodik der inversen Varianz, des „Random-effects“-Modells und der berechneten Standard-Mittelwertdifferenz (standard mean difference) als Effektmaß konnte die Meta-Analyse durchgeführt werden.

### **3.5 Zusammenfassung und Evidenzanalyse (Meta-Analyse)**

#### Meta-Analyse

Neben der qualitativen Zusammenfassung folgte eine quantitative Zusammenfassung der Studien in Form einer Meta-analyse <sup>49</sup>.

#### Berechnung fehlender Daten

Für die Durchführung der Meta-Analyse wurde eine einheitliche Skala benötigt. Da sich die Haut-Scores unterschieden wurde ein derartiges Maß generiert. Es wurde die Standardized Mean Difference (SMD). Voraussetzung für die Meta-Analyse war die Differenz der Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung. Die Standardized Mean Difference (SMD) wird berechnet, indem die mittlere Differenz zwischen Gruppen durch deren Standardabweichungen dividiert wird. Bei fehlender Standardabweichung wurde diese für Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert aus den berichteten Mittelwerten und Standardabweichungen zu bestimmten Zeitpunkten gemäß des Cochrane-Handbuchs Kapitel 6.5.2.8 „Imputing standard deviations for changes from baseline“ <sup>71</sup> berechnet. Bei nicht berichteten Standardabweichungen zu bestimmten Zeitpunkten wurden Standardabweichungen aus den berichteten Mittelwerten und den P-Werten gemäß dem Cochrane-Handbuch Kapitel 6.5.2.3 „Obtaining standard deviations from standard errors, confidence intervals, t values and P values for differences in means“ <sup>71</sup> „imputiert“ bzw. umgerechnet. Die standardisierte mittlere Differenz wurde gemäß dem Cochrane Handbook Kapitel 6.5.1.2 „The standardized mean difference“ <sup>71</sup> berechnet.

### Weitere Daten

Dichotome Daten, wie z. B. unerwünschte Ereignisse, wiesen keine schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse vor. Die sekundären Endpunkte wurden nicht in allen eingeschlossenen Studien berichtet.

### Heterogenität

Die Heterogenität zwischen den Studien wurde durch die visuelle Darstellung durch „Forest Plots“ und durch Schätzung des prozentualen Anteils der Heterogenität zwischen den Studien, welcher nicht auf Variationen in den Stichproben zurückzuführen ist ( $I^2$ -Statistik), dargestellt<sup>49</sup>. Eine  $I^2$ -Statistik von über 50% wurde als erhebliche Heterogenität gewertet.

## **3.6 Interpretation der Ergebnisse und Evaluation**

### **3.6.1. Bewertung des Verzerrungsrisikos**

Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien wurde durch einen weiteren Autor unabhängig bewertet. Hierzu wurden die im Cochrane-Tool aufgeführten Punkte verwendet<sup>50</sup>. Es wurden Selection Bias, Performance Bias, Detection Bias, Attrition Bias, Reporting Bias und sonstige Verzerrungen berücksichtigt.

### Cochrane Risk of Bias Tool

Eine bedeutsame Zielsetzung dieser Arbeit war die Auswertung des Verzerrungspotentials. Das „Cochrane Risk of Bias Tool“<sup>50</sup> wurde standardgemäß zur Bewertung systematischer Verzerrungen von randomisierten Studien herangezogen. Es fand eine Überprüfung des Vorliegens einer Verzerrung und deren Ausmaßes statt. So konnte die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse abgeschätzt werden. Die für das Verzerrungsrisiko relevanten Merkmale der Studien konnten mithilfe von „Signalisierungsfragen“ aufgedeckt werden. Die Beantwortung der Signalisierungsfragen wurde je als „geringes Risiko“, „unklares Risiko“ oder „hohes Risiko“ abgestuft (**Tabelle 6**). Das „hohe Risiko“ bedeutete die schlechteste Beurteilung einer Studie.

<sup>50</sup>

Auch ein „unklares Risiko“ bedeutet eine schlechte Beurteilung. Zur Minimierung der Gewichtung der Studien mit unklarem oder hohem Risiko kann grundsätzlich eine Subgruppen- und Sensitivitätsanalyse verwendet werden. Bei letzterem wird ein geringeres einem unklaren oder hohen Risiko gegenübergestellt und beim Forest Plot ausgeblendet, um die Gewichtung auf Studien mit geringem Risiko zu legen. Anhand dessen wird der Einfluss der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf den gepoolten Schätzer sichtbar. Es stellt sich die Frage: „Sind die Ergebnisse robust gegenüber den Entscheidungen, die bei der Gewinnung der Ergebnisse getroffen wurden?“<sup>49</sup>. Die Subgruppenanalyse untersucht

potenzielle Einflussfaktoren des Probandenkollektivs, die das Ergebnis beeinflusst haben könnten.<sup>49</sup>

Aufgrund der geringen Anzahl der Studien wurde beides in der vorliegenden Meta-Analyse nicht durchgeführt.

### **3.7 Weitere klinische Studien**

Innerhalb der initial gefundenen Studien konnten weiteren Studien identifiziert werden. Dabei handelte es sich lediglich um Fallstudien, welche nicht mit den RCTs vergleichbar waren. Anhand der gefundenen Fallserien konnten unerwünschte Wirkungen erkannt und berücksichtigt werden. Es wurde keine separate Suchstrategie für unerwünschte Nebenwirkungen durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

In Anlehnung an die Evidenzbasierte Medizin (**Kapitel 3.1**) werden die Ergebnisse wie folgt präsentiert:

1. Systematische Literatur-Recherche nach geeigneten Studien
2. Kritische Evidenzbewertung über alle identifizierten Studien
3. Zusammenfassung und Evidenzanalyse
4. Interpretation der Ergebnisse und Evaluation.

### 4.2 Systematische Literatur-Recherche

Das Flussdiagramm des Literaturscreenings wurde detailliert dargestellt (**Abbildung 4**). Aus 291 gefundenen Referenzen wurden drei RCTs <sup>37-39</sup> eingeschlossen. Zusätzlich wurden 18 weitere vollendete Fallserien <sup>40,72-88</sup> (19 Referenzen) gefunden. Da es sich hier um nicht-randomisierte Studien handelte, konnten diese nicht in die Meta-Analyse aufgenommen werden. Sie dienten vor allem der Identifikation von unerwünschten Ereignissen. Eine <sup>86</sup> dieser 19 Referenzen ist ein „Follow-up“ einer bereits publizierten Studie <sup>75</sup>. Die Ergebnisse der Suche der Datenbank „ClinicalTrials.gov“, und des ISRCTN-Registers sowie der auf Studien durchsuchten Übersichtsarbeiten (Reviews) ergaben keine weiteren Hinweise auf veröffentlichte oder laufende RCTs. Bei „ClinicalTrials.gov“ wurde eine laufende Fallserie <sup>89</sup> gefunden.

### 4.3 Kritische Evidenzbewertung

#### 4.3.1. Charakteristiken der Studien

Ein Überblick über die Merkmale der Studien, insbesondere Studiendesign und -teilnehmern der eingeschlossenen RCTs, ist in **Tabelle 7** dargestellt. Keine der Studien weist eine „Intention-to-treat“-Analyse auf. Laut des Cochrane Glossars beschreibt eine „Intention-to-treat“-Analyse eine „Analyse-Technik, bei der die Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung analysiert werden, unabhängig davon, ob sie die zugeordnete (intendierte) Therapieform vollständig, partiell oder gar nicht erhalten haben“ <sup>90</sup>. Das Durchschnittsalter lag bei etwa 40 bis 45 Jahren und die Mehrheit von 70 bis 90 % war weiblich. Bei allen Studienteilnehmern lag eine gesicherte progressive SSc mit einer Krankheitsdauer zwischen einem und zwei Jahren vor.

#### Enomoto 1999 <sup>37</sup>

Die Studie von Enomoto 1999 <sup>37</sup> enthält das Design einer „Cross-Over“ Randomisiert-kontrollierten Studie (**Tabelle 7**) mit 19 randomisierten Teilnehmern. Zwölf Monate bzw. 44

Wochen (siehe Abbildung 2 der Publikation) nach Therapiebeginn fand ein Wechsel der Intervention zwischen Gruppe A und Gruppe B statt. Dabei wurden Daten des Zeitpunktes vor aber nicht nach dem "Cross-Over" extrahiert. Es wurden die zuletzt beobachteten und vorgetragenen Daten („last-observation-carried-forward“) verwendet, um fehlende Werte zu ersetzen. Dabei wurde nicht die Anzahl der betroffenen Teilnehmer angegeben. Durch eine beachtliche Anzahl an Studienaussteigern waren viele randomisierte Teilnehmer bei Bewertung der Ergebnisse nicht verfügbar.

#### Knobler 2006<sup>39</sup>

Die Studie von Knobler 2006<sup>39</sup> wurde im Parallel-Gruppen Design durchgeführt. Es wurden 64 Teilnehmer randomisiert. Darunter waren 27 Studienaussteiger.

#### Rook 1992<sup>38</sup>

Die Studie von Rook 1992<sup>38</sup> wurde ebenfalls im Parallel-Gruppen Design durchgeführt. Es erfolgte eine Randomisierung von 79 Teilnehmern. Insgesamt wurde über 23 Studienaussteiger berichtet.

#### Gemeinsamer Endpunkt

Alle drei eingeschlossenen Randomisiert-kontrollierten Studien bestimmten den Schweregrad des Hautbefalls über einen Haut-Score. Enomoto 1999<sup>37</sup> verwendete den Rodnan 1979<sup>62</sup> Hautscore, während Knobler 2006<sup>39</sup> und Rook 1992<sup>38</sup> den Hautscore von Kahaleh 1986<sup>11</sup> verwendeten. Es wurde die Dicke oder Verhärtung der Haut anhand einer 4-stufigen Bewertungsmodells 0-1-2-3 (normal-leicht-mäßig-schwer) bewertet<sup>21,62</sup>. Unterschieden haben sie sich in der Anzahl von Körperstellen. Diese umfasste 15 bis 74 Körperstellen mit einer maximalen Punktzahl von 45 bis 222. Dementsprechend ist ein Vergleich der angegebenen Werte nicht möglich. Zu einem Vergleich war eine entsprechende Transformation der Daten notwendig.

#### Intervention

In allen Studien wurde die ECP an zwei aufeinander folgenden Tagen alle vier Wochen für 12 Monate durchgeführt. Es wurde jeweils ein Gerät der Firma „Therakos“ verwendet. Die extrakorporale Anwendung von UVA-Strahlung wurde mit 8-Methoxypsoralen entweder durch Zugabe zum Behandlungsbeutel bei Enomoto 1999 und Knobler 2006<sup>37,39</sup> oder durch orale Einnahme Rook 1992<sup>38</sup> kombiniert.

#### Vergleichsintervention

Die Vergleichsgruppen waren in den drei RCTs unterschiedlich und umfassten keine Behandlung bei Enomoto 1999<sup>37</sup>, eine Scheinbehandlung bei Knobler 2006<sup>39</sup> und die Anwendung von D-Penicillamin bei Rook 1992<sup>38</sup>.

### **4.3.2. Charakteristiken der Ergebnisse**

Ein Überblick über die Charakteristiken der Ergebnisse der Behandlungen in den drei eingeschlossenen RCTs findet sich in **Tabelle 8**.

#### Primärer Endpunkt

Dargestellt sind der Primäre Endpunkt „Haut-Score“ zu Beginn der Studie, nach jeweils sechs und zehn Monaten. Zudem sind sekundäre Endpunkte aufgeführt. Um die Daten zu normieren und bei der Meta-Analyse vergleichen zu können wurde bei Enomoto 1999<sup>37</sup> über den „Mean“ und die Standardabweichungen, bei Knobler 2006<sup>39</sup> über P Werte und den „Mean“ die SMD berechnet. Bei Rook 1992<sup>38</sup> musste keine Transformierung der Daten stattfinden. Die Standardabweichungen der Veränderung des Haut-Scores wurden in der Studie berichtet.

#### Sekundäre Endpunkte

Die drei eingeschlossenen RCTs berichteten über weitere Endpunkte wie Mundöffnung, Handbeweglichkeit, verbesserte Gelenkbeweglichkeit, neue Kontrakturen, Lungenfunktion, Funktion des Ösophagus, Herzens und Nieren, Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse.

## **4.4 Zusammenfassung und Evidenzanalyse**

### **4.4.1. Primärer Endpunkt (Meta-Analyse)**

Die „gepoolten“ Standardized Mean Differences (SMDs) der Haut-Scores der drei eingeschlossenen RCTs haben einen geschätzten Wert von -0,11 (95% Konfidenzintervall - 0,45 bis 0,23,  $p = 0,54$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (**Abbildung 5**).

### **4.4.2. Sekundäre Endpunkte**

Die Definition der sekundären Endpunkte und die entsprechenden Ergebnisse unterschieden sich von Studie zu Studie und kamen für ein „Pooling“ nicht in Frage. Die weiteren Ergebnisberichte beschränkten sich auf Vorher-Nachher-Daten. Einige der Vorher-Nachher-Daten schienen für die ECP-Gruppe von Vorteil zu sein, ohne dass dies durch andere Studien bestätigt werden konnte. Eine beträchtliche Anzahl von Vorher-Nachher-Daten zeigte keine

signifikante Veränderung in der ECP-Gruppe. Eine Angabe zu Einzelheiten der Vorher-Nachher-Daten und zu den auf die ECP-Gruppe beschränkten Ergebnissen ist nicht erfolgt.

## **4.5 Interpretation der Ergebnisse und Evaluation**

### **4.5.1. Meta-Analyse**

Da sich die Raute mit der „line of no effect“ überschneidet, unterscheidet sich die Wirkung der ECP bei Patienten mit SSc im Vergleich zu alternativen Maßnahmen nicht. Einzelheiten zu den entsprechenden Ergebnisdaten sind in **Tabelle 8** aufgezeichnet.

### **4.5.2. Bewertung des Verzerrungsrisikos**

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos findet sich detailliert in **Tabelle 11**. Eine Übersicht ist in **Abbildung 5** dargestellt.

Wegen fehlender Berichterstattung führten die meisten Punkte bei Enomoto 1999<sup>37</sup> und Rook 1992<sup>38</sup> zu einem unklaren Verzerrungsrisiko. Allein die Verblindung der Ergebnisbewertung („blinding of outcome assessment“) ergab durchweg ein geringes Verzerrungsrisiko.

Bei Rook 1992<sup>38</sup> kam es in einem Punkt zu einem hohen Verzerrungsrisiko, da berichtet wurde, dass ein beträchtlicher Teil der randomisierten Teilnehmer nicht für die Ergebnisbewertung zur Verfügung stand. Umgekehrt ergab sich für die meisten Punkte von Knobler 2006<sup>39</sup> ein geringes Verzerrungsrisiko aufgrund der Angabe der gewünschten Informationen. Leider führte die ausführliche Berichterstattung dazu, dass zwei Mal ein hohes Risiko für Verzerrungen eingeschätzt wurde. Die Autoren beschrieben akribisch die Studienausstiege der Teilnehmer, die Finanzierung und die Offenlegung von Interessenkonflikten.

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik

Die Referenzen von fünf neueren nicht systematischen Übersichten<sup>13,17,24,36,91</sup> wurden mit denen der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit (**Tabelle 10**) verglichen. In den fünf Artikeln wurden zwar die drei RCTs behandelt, aber die meisten Beobachtungsstudien mit einem reinen Fallstudien-Design wurden nicht erwähnt. Zusätzlich zu den RCTs wurde von den Autoren keine vergleichende Studie identifiziert.

Die Begriffe Effekt („effect“), Effektgröße („effect size“) oder Behandlungseffekt („treatment effect“) beziehen sich auf den Unterschied zwischen zwei Behandlungsgruppen<sup>92</sup>.

Ziel der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit war die Identifikation von qualitativ hochwertig randomisiert klinischen Studien, die die ECP mit anderen Behandlungen vergleichen. Der Unterschied zwischen dem Mittelwert der Interventions- und der Vergleichsgruppe für kontinuierliche Endpunkte (Haut-Score) und das Verhältnis des Risikos in der Interventionsgruppe zum Risiko in der Kontrollgruppe für binäre Endpunkte (unerwünschte Ereignisse) sollte in diesen Studien zum Vergleich angegeben sein<sup>90</sup>.

#### 5.1.1. Studiendesign

##### Fallstudien

Fallstudien wurden in Kapitel 2.3.2. beschrieben.

Es handelt sich um Studien ohne separate Kontrollgruppe. Sie stützen sich auf die Tatsache, dass die Teilnehmer als ihre eigenen Kontrollen fungieren, d. h. sie werden vor und nach der Intervention mit sich selbst verglichen. Dabei ist zu beachten, dass ohne eine Kontrolle der zeitlichen Auswirkungen, Veränderungen unabhängig eingetreten sein konnten. Jegliche Veränderung des gemessenen Effekts am Ende der Studie hätte auch ohne Intervention passieren können. Durch Einschluss einer separaten Kontrollgruppe hätte dieses Problem vermieden werden können. Der Behandlungseffekt kann separat von unabhängig über die Zeit auftretender Effekte erkannt werden. Es wurden 18 Fallstudien mit einem Vorher-Nachher-Design gefunden. Diese Studien liefern keine Informationen über vorteilhafte oder nachteilhafte Behandlungseffekte. Unerwünschte Ereignisse können angedeutet werden.<sup>93</sup>

##### Parallelgruppendesign

Studien mit einem Parallelgruppendesign, d. h. drei identifizierte RCTs, wurden von 18 identifizierten Beobachtungsstudien separiert. Die 18 Beobachtungsstudien berichten über die Ergebnisse der Teilnehmer vor und nach Beginn der ECP ohne Kontrollgruppe.

Das randomisiert-kontrollierte Design ist wichtig für die Qualität der Ergebnisse. In einem doppelt-verblindeten Design, wo die Zuordnung der Gruppe randomisiert erfolgt und es eine

Kontrollgruppe gibt, sinkt das Verzerrungsrisiko. Im Gegensatz zum reinen Vorher-Nachher-Design kann der Effekt über die Kontrollgruppe der Intervention glaubhafter zugeschrieben werden. Je besser und qualitativ hochwertiger die Studien durchgeführt wurden, desto qualitativ hochwertiger wird die Aussage der Meta-Analyse.

### Prospektives und Retrospektives Design

In einer nicht-systematischen Übersichtsarbeit unterscheidet Du 2020 <sup>17</sup> weiter zwischen prospektiven und retrospektiven Studien. Vandenbroucke 1991 <sup>94</sup> fordert auf, die Begriffe „prospektiv“ und „retrospektiv“ nicht zu verwenden, da sie widersprüchliche und sich überschneidende Bedeutungen haben. In der STROBE-Erklärung <sup>95</sup> wird vielmehr empfohlen, dass die Autoren genau beschreiben, wie und wann die Datenerhebung stattgefunden hat.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die Ergebnisse von drei RCTs zum Hautscore deuten darauf hin, dass die ECP anderen Behandlungen ohne ECP wie keiner Behandlung, Scheinbehandlung oder D-Penicillamin nicht überlegen ist.

Von den 18 identifizierten Beobachtungsstudien <sup>40,72-88,96</sup> berichteten fünf Studien über eine Verbesserung des Haut-Scores von 2 bis 16 Punkten bei allen Teilnehmern <sup>74,76,82,85,96</sup>. Acht Studien berichteten über unterschiedliche Reaktionen bei allen Teilnehmern, d. h. bei einigen Teilnehmern kam es zu einer Verbesserung, bei einigen blieb die Krankheit stabil und bei einigen kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung <sup>75,79-81,83,84,87</sup>. Zwei Studien berichteten nicht über eine Verbesserung bei allen Teilnehmern <sup>73,88</sup>. Drei Studien berichteten nicht von einer Verbesserung <sup>40,72,78</sup>.

Aus Beobachtungsdaten lassen sich allerdings kaum glaubwürdige Behandlungseffekte ableiten. Nützliche Vorher-Nachher-Daten erfordern eine Kontrollgruppe und einen Vergleich des mittleren Unterschieds zwischen der Testgruppe und der Kontrollgruppe.

In einer der 18 Studien mit Einzelfallprüfung wurde bei 6 von 8 Teilnehmern über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tod aufgrund von Lungenfibrose oder Cor Pulmonale durch Exazerbation der SSc) nach einer ECP-Behandlung berichtet, obwohl es keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang gibt. In den 3 RCTs und 17 der 18 Studien mit Einzelfallprüfung wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, außer eines Todesfalls bei Knobler 2006 <sup>39</sup>, nicht behandelt oder nicht beobachtet. Derzeit ist unklar, ob die ECP als sichere Behandlung angesehen werden kann und, ob die ECP den Hautscore bei Patienten mit SSc verbessern kann.

### 5.2.1. Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse sind detailliert in **Tabelle 9** dargestellt. Mit Hilfe von Beobachtungsstudien können unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen festgestellt werden. Der Begriff „Nebenwirkungen“ bezeichnet unerwünschte Ereignisse, die während oder kurz nach der Behandlung auftreten, aber nicht unbedingt durch die Behandlung verursacht werden. Insgesamt traten bei 12 von 159 Studienteilnehmern der ECP Gruppen unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Um die Relevanz potenzieller unerwünschter Wirkungen, während der ECP-Behandlung besser einschätzen zu können, wurde zusätzlich nach klinischen Studien zu ECP mit einem anderen Design als einem randomisierten Design gesucht. Dabei wurden insgesamt 18 Beobachtungsstudien mit verschiedenen Arten eines Falldesigns, d. h. einarmige Studien ohne gleichzeitige Kontrollgruppe, die entweder als Fallserien oder als Fallberichte bezeichnet werden können. Schwartz 1997<sup>86</sup> berichtete über Folgebefunde von 5 Fällen, die bereits in der Studie von Di Spaltro 1993<sup>75</sup> enthalten waren. Dadurch erhöht sich die Gesamtzahl der Referenzen auf 19. In den Studien von Zachariae 1993<sup>88</sup>, Wollina 1999<sup>87</sup> und Dall’Amico 1993<sup>74</sup> wurden bei einem signifikanten Anteil der Teilnehmer unerwünschte Ereignisse beobachtet. Cribier 1995<sup>73</sup> berichtete über eine vasovagale Reaktion bei einem Teilnehmer. Wollina 1999<sup>87</sup> berichtete über unerwünschte Ereignisse bei fünf Teilnehmern, darunter arterielle Hypotonie, abdominale Beschwerden und eine allergische Reaktion auf Heparin. In sechs Studien wurden nicht bei allen Teilnehmern unerwünschte Ereignisse festgestellt<sup>74,75,79,80,82,96</sup>. In sieben Studien wurde nicht das Auftreten von unerwünschten Ereignissen untersucht<sup>72,77,78,81,83-85</sup>.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Beobachtungsstudie von Zachariae 1993<sup>88</sup> berichtete bei 6 Teilnehmern über unerwünschte Ereignisse. Ein Patient starb aufgrund einer Lungenfibrose und Cor pulmonale. Ein weiterer Patient starb aufgrund von Sklerodermie des Herzens und bei vier Teilnehmern kam es nach der ECP zu einer Verschlimmerung ihrer Krankheit. Es wurde nicht angegeben, dass diese Ereignisse mit der Behandlung zusammenhingen. In den anderen 17 Beobachtungsstudien wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet.

#### Weitere unerwünschte Ereignisse

Zu weiteren unerwünschten Ereignissen zählten Neutropenie<sup>39</sup>, vasovagale Reaktionen<sup>73</sup>, abdominales Unwohlsein nach oraler 8-MOP-Aufnahme und Heparin-Allergie<sup>87</sup>, und ein vorübergehender Abfall des arteriellen Blutdrucks von maximal 5-25 mmHg<sup>80,85,87,96</sup>.

In einer nicht systematischen Übersichtsarbeit berichtete Zhou 2017<sup>13</sup> dass Pruritus, Müdigkeit, vorübergehende Hypotonie, vorübergehendes Fieber, Komplikationen beim

intravenösen Gefäßzugang und Infektionen seltene unerwünschte Ereignisse während oder nach der ECP-Behandlung waren. Papp 2012<sup>82</sup> stellte fest, dass das Ausbleiben von Nebenwirkungen bei 16 Teilnehmern an ECP ein Vorteil gegenüber anderen immunmodulierenden Therapien sein kann. Du 2020<sup>17</sup> beschrieb, dass das Fehlen von Follow-up-Daten gegebenenfalls dazu beigetragen haben könnte, dass in den RCTs keine unerwünschten Ereignisse auftraten.

### **5.2.2. Bewertung des Verzerrungsrisikos**

Bei den drei eingeschlossenen RCTs wurde eine Verblindung der Ergebnisbewertung durchgeführt, und es wurde ein geringes Verzerrungsrisiko des Detection Bias gewertet. Die Studien von Enomoto 1999<sup>37</sup> und Rook 1992<sup>38</sup> wurden aufgrund fehlender Berichterstattung mit unklarem Verzerrungsrisiko für Selection Bias, Performance Bias, Reporting Bias und andere beurteilt. Bei der Studie von Knobler 2006<sup>39</sup> hingegen wurde das Risiko von Selection Bias, Performance Bias und Reporting Bias aufgrund der angemessenen Berichterstattung als gering eingestuft.

#### Inkomplette Daten

Sowohl bei Knobler 2006<sup>39</sup> als auch bei Rook 1992<sup>38</sup> wurden fehlende Daten gemeldet und begründet. Dennoch lag der Anteil der Studienteilnehmer, die für die Ergebnisbeurteilung nicht zur Verfügung standen, in jedem der Studienarme zwischen 23 % und 37 %. Bei den Studien von Knobler 2006<sup>39</sup> und Rook 1992<sup>38</sup> wurde auf Grundlage der vordefinierten Kriterien ein hohes Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse eingeschätzt. In der Studie von Enomoto 1999<sup>37</sup> wurde die Methode des „Last Observation Carried Forward (LOCF)“ verwendet. Lachin 2015<sup>97</sup> beschrieb, dass Analysen, die diese Methode verwenden, einen fragwürdigen Korrektheit haben: „Alle Analysen, die sich auf die letzte übertragene Beobachtung stützen, sind von fragwürdigem Wahrheitsgehalt, wenn sie nicht geradezu fadenscheinig sind (Definition: scheinbar wahr, aber tatsächlich falsch). Es ist zu hoffen, dass künftige Studien mehr versuchen werden, die Menge der fehlenden Daten zu minimieren, und dass in Fällen, in denen fehlende Daten auftreten, validere statistische Analysen verwendet werden. Die „last-observation carried-forward sollte in keiner Analyse verwendet werden.“<sup>97</sup>

Kapitel 8.13.2.3 („Attempts to address missing data in reports: imputation“) des Cochrane-Handbuchs<sup>50</sup> warnt davor, dass die Methode der „LOCF“ ein potenziell gefährlicher Ansatz ist, um Ergebnisse umzurechnen („imputieren“). Damit behandle man sie so, als seien sie reale Messungen, was zu ernsthaften Verzerrungen führen kann.

Das Cochrane Handbuch beschreibt: „Bei einer Studie über ein Medikament zur Behandlung einer degenerativen Erkrankung, wie z. B. der Alzheimer-Krankheit, kann der Studienabbruch beispielsweise mit den Nebenwirkungen des Medikaments zusammenhängen. Da sich die

Ergebnisse mit der Zeit tendenziell verschlechtern, führt die Verwendung von LOCF zu einer Verzerrung der Effektschätzung zu Gunsten des Medikaments. Andererseits könnte die Verwendung von LOCF angemessen sein, wenn die meisten Personen, für die die Ergebnisse fortgeschrieben werden, erst vor kurzer Zeit eine echte Messung hatten.“<sup>50</sup>

#### Interessenskonflikte

Knobler 2006<sup>39</sup> legte, im Gegensatz zu Enomoto 1999<sup>37</sup> und Rook 1992<sup>38</sup>, Interessenkonflikte offen. Aufgrund mehrerer Konflikte mit dem Sponsor „Therakos“ wurde das Risiko einer sonstigen Verzerrung als hoch eingeschätzt. Zwei Autoren waren Berater von „Therakos“ und ein weiterer Autor bei „Therakos“ angestellt. „Therakos“ stellte nicht nur das ECP-Gerät zur Verfügung, sondern sorgte vor allem für einen vorzeitigen Abbruch der Studie.

#### Vorzeitiger Studienabbruch

Ein unsachgemäßer vorzeitiger Abbruch kann zu ungenauen und/oder verzerrten Ergebnissen führen<sup>98</sup>. Eine ordnungsgemäße vorzeitige Beendigung ist dadurch gekennzeichnet, dass im Voraus geeignete Regeln für die Beendigung der Studie festgelegt werden, um eine vorzeitige Beendigung der Studie zu rechtfertigen<sup>99</sup>.

### **5.2.3. Klinische Heterogenität**

Es ist von einer erheblichen klinischen Heterogenität auszugehen, da es sich in den drei RCTs um verschiedene Kontrollintervention handelt. In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden die Vorbehandlung und die Zusatzbehandlung nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Übersichtsarbeit wurde versucht, die Heterogenität zu begrenzen, indem verschiedene verwandte und ähnliche Krankheiten ausgeschlossen wurden. Dennoch wurde der Schweregrad bei Patienten mit systemischer Sklerose diagnostizierten Erkrankung nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse lassen sich nicht auf andere Patienten übertragen, da die Studien veraltet und das Probandenkollektiv zu klein ist. Das Verzerrungsrisiko ist hoch und es wurden in den Studien unterschiedliche Kontrollinterventionen verwendet. Demnach ist es schwierig, die Ergebnisse der Studien auf die mit Systemischer Sklerose erkrankte Population zu übertragen.

### **5.3 Stärken und Limitationen**

Die vorliegende Übersichtsarbeit basiert auf einer umfassenden Suche, und es wurden detaillierte Studienmerkmale zusammengefasst. Als primärer Endpunkt wurde die „mittlere Veränderung der Hautdicke gegenüber dem Ausgangswert“ gewählt. Alle drei eingeschlossenen RCTs berichteten über diesen Endpunkt, allerdings auf unterschiedliche Weise. Daher war ein einfaches „Pooling“ der Daten, das heißt die Durchführung einer Meta-

Analyse, nicht möglich. Zunächst musste das Effektmaß transformiert („imputiert“) und eine standardisierte mittlere Differenz (SMD) berechnet werden. Es ist anzunehmen, dass beide Berechnungen möglicherweise zu Verzerrungen führen könnten. Die SMD sollte nicht direkt als einfache Differenz der Mittelwerte interpretiert werden, da die SMD in der Einheit der Standardabweichung angegeben wird<sup>92</sup>.

Außerdem waren die in den drei RCTs eingeschlossenen Subtypen der Systemischen Sklerose nicht klar definiert. Während Knobler 2006<sup>39</sup> höchstwahrscheinlich nur Patienten mit diffuser kutaner SSc einschloss, schloss Rook 1992<sup>38</sup> wahrscheinlich sowohl Patienten mit diffuser als auch mit begrenzter kutaner SSc nach LeRoy 1988<sup>8</sup> ein. Bei der Studie von Enomoto 1999<sup>37</sup> bleibt jedoch unklar, welche Subtypen der Systemischen Sklerose eingeschlossen oder ausgeschlossen wurden.

Die Evidenz spricht nicht für eine nützliche Wirkung von ECP bei Patienten mit SSc. Aufgrund des Verzerrungsrisikos der RCTs und der Einschränkungen der vorliegenden Arbeit könnten zusätzliche RCTs diese Ansicht in Zukunft ändern.

Da in den RCTs nicht über unerwünschte Ereignisse berichtet wurde, wurde nach zusätzlichen Daten aus Beobachtungsstudien gesucht. Es wurden 18 verschiedene Studien identifiziert. Im Gegensatz dazu wurden in fünf nicht-systematischen Übersichtsarbeiten, die zwischen 2011 und 2021 veröffentlicht wurden, bis zu 9 verschiedene Studien aufgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse möglich sein können.

#### **5.4 Ausblick**

Kürzlich berichtete Gambichler 2021<sup>40</sup> von einer Überlebensrate bei Patienten mit Systemischer Sklerose, die mit Extrakorporaler Photopherese behandelt wurden. Von 59 Teilnehmern, überlebten 51 (86,4%) und 8 (13,6%) verstarben innerhalb eines 20-jährigen Follow-ups. Dennoch werden weitere RCTs benötigt, die eine adäquate Generierung von Zufallssequenzen (random sequence generation), eine adäquate Verschleierung der Zuteilung (allocation concealment), eine vordefinierte Festlegung von primären und sekundären patientenzentrierten Endpunkten und Informationen über das Datenmanagement sicherstellen sollten.

Experten für Dermatologie sollten einen normierten primären Endpunkt definieren, der für Studien zur Extrakorporalen Photopherese bei Patienten mit Systemischer Sklerose empfohlen werden kann.

Zukünftige Studien sollten die Berichterstattung transparent gestalten und dem CONSORT-Statement<sup>100</sup> entsprechen. Die Anwendung von Standards, die eine hohe methodische

Qualität anstreben, und die Verwendung häufig angewandter, geeigneter patientenzentrierter Endpunkte können zu einer verbesserten medizinischen Entscheidungsfindung beitragen.

### **5.5 Schlussfolgerung**

Die Daten der drei Interventionsgruppen mit ECP zeigen im Vergleich zu denen der drei Kontrollgruppen bei den untersuchten Studienteilnehmern zum primären Endpunkt „mittlere Veränderung der Hautdicke gegenüber dem Ausgangswert“ keine überlegene Wirkung. Die vorliegenden Daten beziehen sich nur auf die Probanden der Studie. Eine Übertragung der Ergebnisse auf an SSc erkrankte Patienten außerhalb der Studien ist aufgrund des Alters der Studien, des Verzerrungspotenzials, der Heterogenität und der geringen Anzahl der Studienteilnehmer problematisch.

### **5.6 Interessenskonflikte**

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) NCfATS. Systemic scleroderma. 2018. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/9748/systemic-scleroderma01.02.2022>).
2. Pillai S. T and B lymphocytes in fibrosis and systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2019; **31**(6): 576-81.
3. Herold G. Innere Medizin 2021. VII RHEUMATOLOGIE: De Gruyter; 2021: 660-83.
4. Altmeyer P. Altmeyers Enzyklopädie. Systemische Sklerodermie. 2021. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/sklerodermie-systemische-3721> (accessed 01.02.2022).
5. Hachulla E. Scleroderma. 2010. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=801](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=801) (accessed 16.01.2022).
6. System NH. Scleroderma. 2018. <https://www.nhs.uk/conditions/scleroderma/> (accessed 16.01.2022).
7. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet* 2017; **390**(10103): 1685-99.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of Rheumatology* 1988; **15**(2): 202-5.
9. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017; **31**(9): 1401-24.
10. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; **72**(11): 1747-55.
11. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, LeRoy EC. A modified scleroderma skin scoring method. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1986; **4**(4): 367-9.
12. Schinke S, Riemekasten G. Systemische Sklerose. *Internist* 2019; **60**(12): 1251-69.
13. Zhou XA, Choi J. Photopheresis: Advances and Use in Systemic Sclerosis. *Current Rheumatology Reports* 2017; **19**(6): 31.
14. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**(25): 2667-76.
15. Mayo Clinic Staff. Scleroderma. 2019. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/scleroderma/symptoms-causes/syc-20351952> (accessed 01.02.2022).
16. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003; **9**(4): 215-33.
17. Du AX, Osman M, Gniadecki R. Use of Extracorporeal Photopheresis in Scleroderma: A Review. *Dermatology* 2020; **236**(2): 105-10.
18. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European dermatology forum - updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - part 1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; **34**(12): 2693-716.
19. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *The Journal of Rheumatology* 1988; **15**(2): 276-83.
20. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European dermatology forum - updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; **34**(12): 2693-716.
21. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2017; **2**(1): 11-8.
22. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; **70**(1): 104-9.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der zirkumskripten

- Sklerodermie. 2014. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-066l\\_S2k\\_zirkumskripte\\_Sklerodermie\\_2014-07-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-066l_S2k_zirkumskripte_Sklerodermie_2014-07-abgelaufen.pdf) (accessed 16.01.2022).
24. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European dermatology forum: Updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - Part 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**(1): 27-49.
  25. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**(3): 442-5.
  26. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; **70**(6): 1104-7.
  27. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *The British Journal of Rheumatology* 1996; **35**(4): 364-72.
  28. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatology* 2001; **44**(6): 1351-8.
  29. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *The New England Journal of Medicine* 2006; **354**(25): 2655-66.
  30. Zhu JL, Black SM, Chen HW, Jacobe HT. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. *Fac Rev* 2021; **10**: 43.
  31. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfrikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Journal of Lung* 2013; **191**(5): 483-9.
  32. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Jama* 2014; **311**(24): 2490-8.
  33. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *New England Journal of Medicine* 2018; **378**(1): 35-47.
  34. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *The Journal of Rheumatology* 2016; **43**(9): 1672-9.
  35. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *European Respiratory Journal* 2012; **40**(3): 641-8.
  36. Schiller M, Klemke C, Arnold A, et al. S1 Leitlinie-Extrakorporale Photopherese. 2011. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-072l\\_S1\\_ECP\\_Extrakorporale\\_Photopherese\\_2011\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-072l_S1_ECP_Extrakorporale_Photopherese_2011_abgelaufen.pdf) (accessed 16.01.2022).
  37. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; **41**(6): 915-22.
  38. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Archives of Dermatology* 1992; **128**(3): 337-46.
  39. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; **54**(5): 793-9.
  40. Gambichler T, Özsoy O, Bui D, Scheel CH, Susok L. Preliminary results on long-term follow-up of systemic sclerosis under extracorporeal photopheresis. *Journal of Dermatological Treatment* 2021: 1-12.
  41. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis: a focus on apoptosis and cytokines. *Journal of Dermatological Science* 2006; **43**(2): 85-94.

42. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *The New England Journal of Medicine* 1987; **316**(6): 297-303.
43. Vere J, Gibson B. Evidence-based medicine as science. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2019; **25**(6): 997-1002.
44. Peinemann F, Kleijnen J. Algorithm for Choosing the Study Design in Systematic Reviews. *Klinische Pädiatrie* 2016; **228**(5): 235-9.
45. Windeler J. Bedeutung randomisierter klinischer Studien mit relevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung. In: (BMBF) GGdBFuF, ed. Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen; 2007: 26-31.
46. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2018; **33**(2): 277-83.
47. PRISMA. TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. 2021. <http://www.prisma-statement.org/> (accessed 01.02.2022).
48. Pae CU. Why Systematic Review rather than Narrative Review? *Psychiatry Investigation* 2015; **12**(3): 417-9.
49. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook): Cochrane, 2021; 2021.
50. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook): Cochrane, 2021; 2021.
51. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011; **343**: d5928.
52. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet* 2002; **359**(9300): 57-61.
53. Chidambaram AG, Josephson M. Clinical research study designs: The essentials. *Pediatric Investigation* 2019; **3**(4): 245-52.
54. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgraduate Medical Journal* 2011; **123**(5): 194-204.
55. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). version 6.2 (updated February 2021) ed. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook): Cochrane, 2021; 2021.
56. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Foocharoen C, Julanon N. Phototherapy in systemic sclerosis: Review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017; **33**(6): 296-305.
57. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLOS Medicine* 2009; **6**(7): e1000097.
58. The Cochrane Collaboration. Evidenzbasierte Medizin. 2021. <https://www.cochrane.de/de/ebm> (accessed 16.01.2022).
59. T University Libraries. 7 Stages of Conducting a Systematic Review. 23.09.2021 2001. <https://guides.temple.edu/systematicreviews> (accessed 16.01.2022).
60. Thomas J, Kneale D, McKenzie J, Brennan S, Bhaumik S. Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 6.2 (updated February 2021) ed. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook): Cochrane, 2021; 2021.
61. Peinemann F. Impact of systematic reviews of health care interventions on medical decision making in pediatric oncology and hematology (Thesis in German). 2015. <https://d-nb.info/1138792179/34> (accessed 16.01.2022).
62. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis & Rheumatology* 1979; **22**(2): 130-40.
63. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 6.2 (updated February 2021) ed. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook): Cochrane, 2021; 2021.

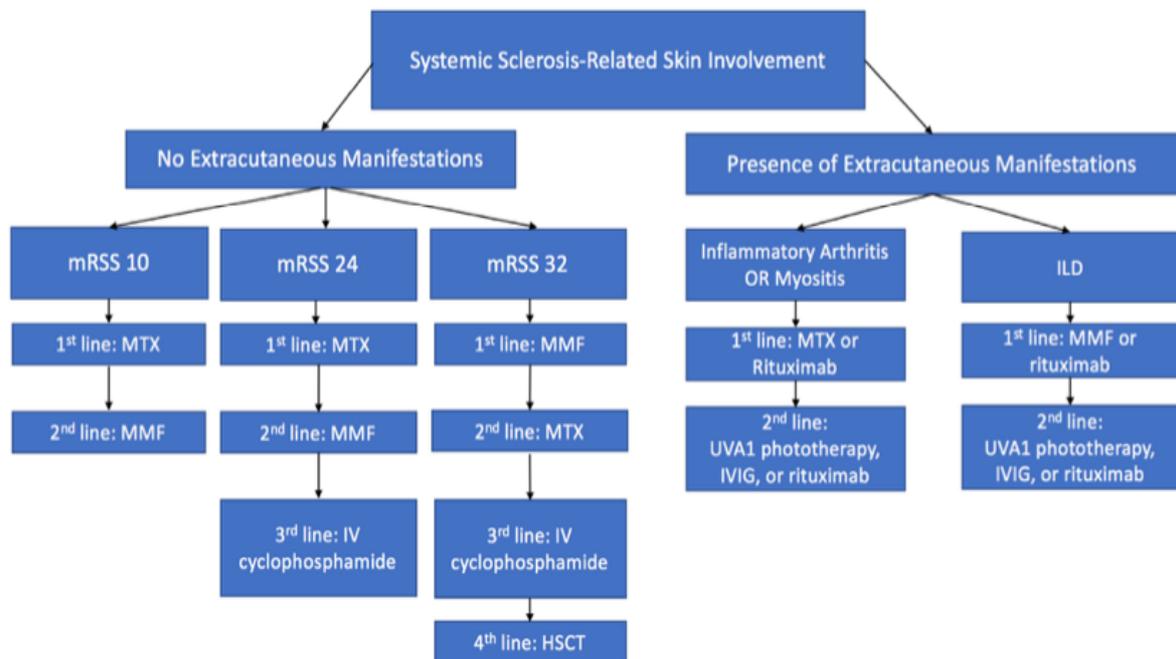
64. Medicine. NLo. PubMed Overview. 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/> (accessed 16.01.2022).
65. Blümle A, Lagrèze WA, Motschall E. [Systematic literature search in PubMed : A short introduction]. *Ophthalmologe* 2018; **115**(3): 243-60.
66. Grummich K. MeSH verstehen und anwenden. 2021. [https://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20210816\\_mesh\\_handouts\\_final\\_0.pdf](https://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20210816_mesh_handouts_final_0.pdf) (accessed 16.01.2022).
67. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2021. <https://clinicaltrials.gov/> (accessed 01.01.2022).
68. BMC Part of Springer Nature. ISRCTN registry. 2021. <https://www.isrctn.com/> (accessed 16.01.2022).
69. Li T, Higgins J, Deeks J. Chapter 5: Collecting data. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 6.2 (updated February 2021) ed. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook); Cochrane, 2021; 2021.
70. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). 5.4 ed; 2020.
71. Higgins J, Li T, Deeks J. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 6.2 (updated February 2021) ed. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook); Cochrane, 2021; 2021.
72. Adams LB, Park JH, Olsen NJ, Gardner ES, Hernanz-Schulman M, King LE, Jr. Quantitative evaluation of improvement in muscle weakness in a patient receiving extracorporeal photopheresis for scleroderma: magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *J Am Acad Dermatol* 1995; **33**(3): 519-22.
73. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995; **191**(1): 25-31.
74. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, et al. Applications of extracorporeal photochemotherapy in "non-oncological" diseases. *The International Journal of Artificial Organs* 1993; **16 Suppl 5**: 168-72.
75. Di Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, et al. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *International Journal of Dermatology* 1993; **32**(6): 417-21.
76. Fimiani M, Rubegni P, Flori ML, Mazzatenta C, D'Ascenzo G, Andreassi L. Three cases of progressive systemic sclerosis treated with extracorporeal photochemotherapy. *Archives of Dermatological Research* 1997; **289**(2): 120-2.
77. French LE, Lessin SR, Addya K, et al. Identification of clonal T cells in the blood of patients with systemic sclerosis: positive correlation with response to photopheresis. *Archives of Dermatology* 2001; **137**(10): 1309-13.
78. Hashikabe M, Ohtsuka T, Yamazaki S. Quantitative echographic analysis of photochemotherapy on systemic sclerosis skin. *Archives of Dermatological Research* 2005; **296**(11): 522-7.
79. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, Owsianowski M, Orfanos CE. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 1998; **196**(3): 309-15.
80. Muellegger RR, Hofer A, Salmhofer W, Soyer HP, Kerl H, Wolf P. Extended extracorporeal photochemotherapy with extracorporeal administration of 8-methoxypsoralen in systemic sclerosis. An Austrian single-center study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2000; **16**(5): 216-23.
81. Owsianowski M, Garbe C, Ramaker J, Orfanos CE, Gollnick H. [Therapeutic experiences with extracorporeal photopheresis. Technical procedure, follow-up and clinical outcome in 31 skin diseases]. *Hautarzt* 1996; **47**(2): 114-23.
82. Papp G, Horvath IF, Barath S, et al. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Journal of Clinical Immunology* 2012; **142**(2): 150-9.
83. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; **56**(2): 348-9.

84. Reich S, Radenhausen M, Altmeyer P, Hoffmann K. [Extracorporeal photopheresis in progressive systemic sclerosis: discrimination of responders and non-responders]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2003; **1**(12): 945-51.
85. Rook AH, Freundlich B, Nahass GT, et al. Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy: progressive systemic sclerosis. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1989; **62**(6): 639-45.
86. Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *International Journal of Dermatology* 1997; **36**(5): 380-5.
87. Wollina U, Oelzner S, Looks A, et al. [Progressive systemic sclerosis - treatment results of extracorporeal photopheresis]. *Hautarzt* 1999; **50**(9): 637-42.
88. Zachariae H, Bjerring P, Heickendorff L, Møller B, Wallevik K, Angelo H. Photopheresis in systemic sclerosis: clinical and serological studies using markers of collagen metabolism. *Acta Dermato-Venereologica* 1993; **73**(5): 356-61.
89. NCT04752397. The Influence of Extracorporeal Photopheresis on Skin Sclerosis. 16.02.2021 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04752397> (accessed 16.01.2022).
90. The Cochrane Collaboration. Glossary of Terms. <http://aaz.hr/resources/pages/57/7.%20Cochrane%20glossary.pdf> (accessed 16.01.2022).
91. Ward DM. Extracorporeal photopheresis: how, when, and why. *Journal of Clinical Apheresis* 2011; **26**(5): 276-85.
92. Nagendrababu V, Dilokthornsakul P, Jinatongthai P, et al. Glossary for systematic reviews and meta-analyses. *International Endodontic Journal* 2020; **53**(2): 232-49.
93. Ryan R, Hill S, Broclain D, Horey D, Oliver S, Prictor M. Study Design Guide. 2013. <http://cccr.org/cochrane.org/author-resources>. (accessed 16.01.2022).
94. Vandenbroucke JP. Prospective or retrospective: what's in a name? *British Medical Journal* 1991; **302**(6771): 249-50.
95. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Medicine* 2007; **4**(10): e297.
96. Papp G, Horvath IF, Gyimesi E, et al. The assessment of immune-regulatory effects of extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: a long-term follow-up study. *Journal of Immunology Research* 2016; **64**(2): 404-11.
97. Lachin JM. Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clinical trials* 2016; **13**(2): 161-8.
98. Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. 2006. <https://www.fda.gov/media/75398/download> (accessed 16.01.2022).
99. o. V. The early termination of clinical trials: causes, consequences, and control. With special reference to trials in the field of arrhythmias and sudden death. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1994; **89**(6): 2892-907.
100. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Medicine* 2010; **7**(3): e1000251.
101. PRISMA. PRISMA Flow Diagram. 2021. <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx> (accessed 16.01.2022).
102. Fimiani M, Di Renzo M, Rubegni P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Dermatology* 2004; **150**(6): 1055-60.
103. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal* 2021.
104. Delbrück C, Gambichler T, Susok L, Peinemann F. Extracorporeal photopheresis for systemic sclerosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Dermatologic Therapy* 2022; **35**(7): e15530.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

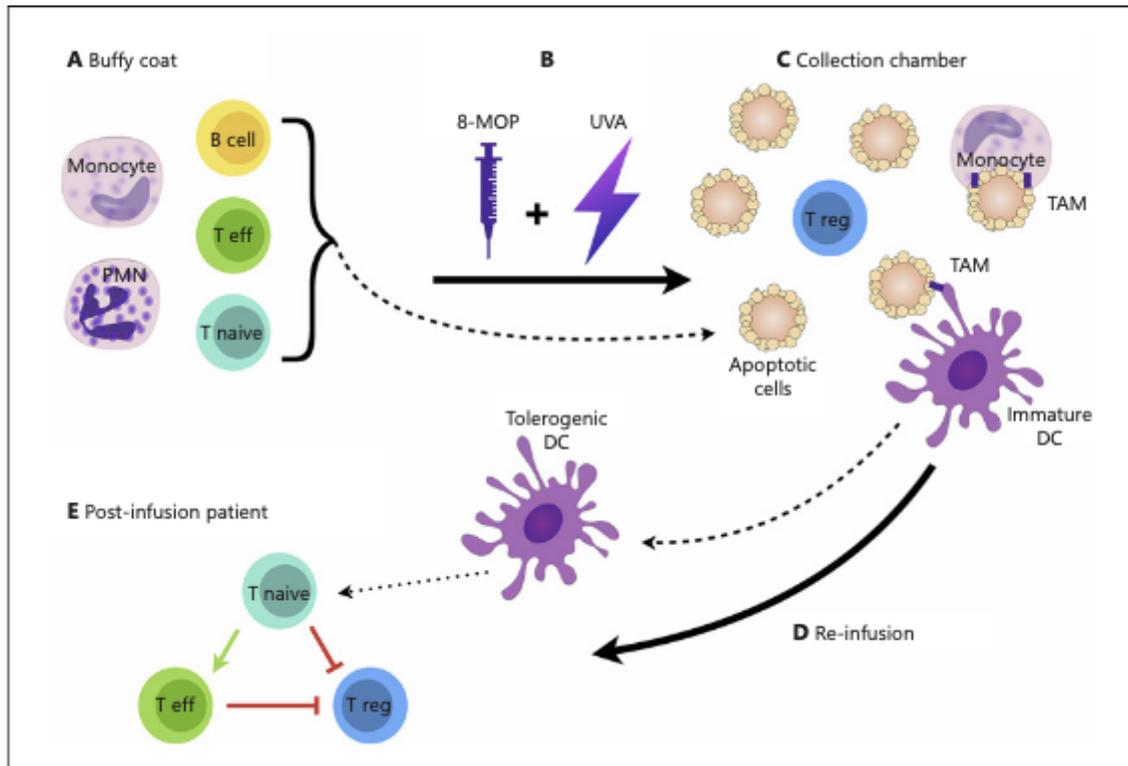
Abbildung 1: Therapeutischer Algorithmus .....	58
Abbildung 2: Schema der ECP .....	59
Abbildung 3: Schema eines Flussdiagramms einer systematischen Übersichtsarbeit. ....	60
Abbildung 4: PRISMA Flussdiagramm des Literatur-Screenings.....	61
Abbildung 5: Forest Plot ECP versus Kontrollgruppe, Endpunkt SMD des Haut-Scores .....	62



*Abkürzungen:* HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IV: intravenös; IVIG: intravenöse Immunglobuline; MMF: Mycophenolat-Mofetil; mRSS: modified Rodnan Skin Score; MTX: Methotrexat

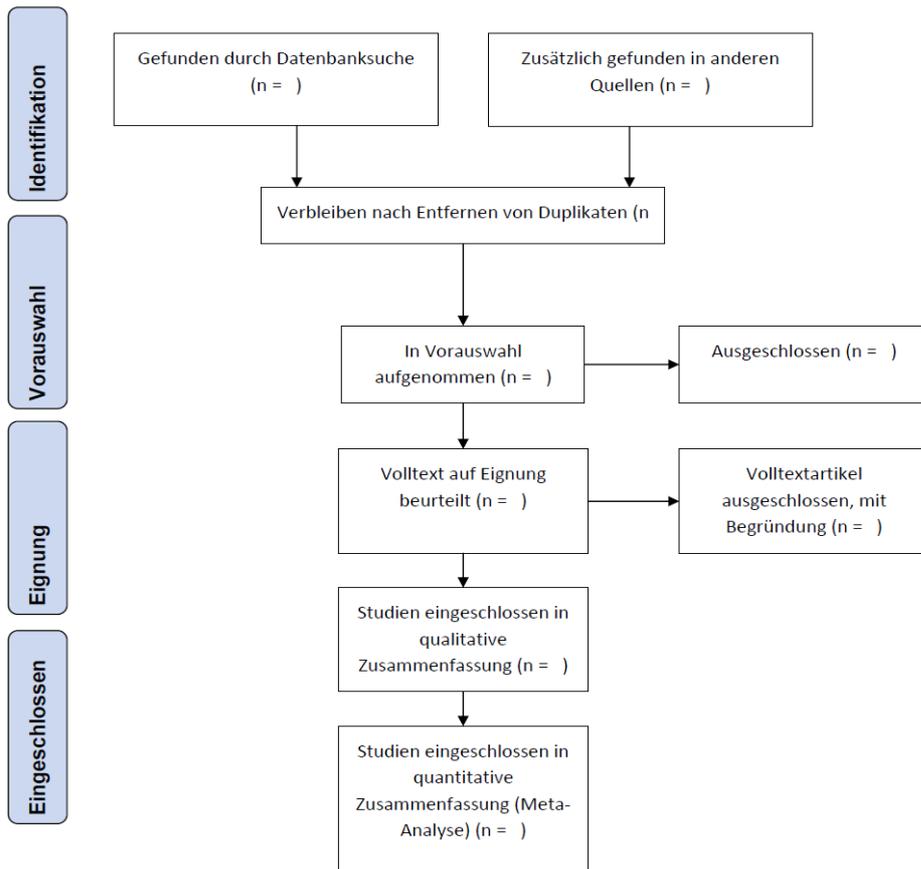
**Abbildung 1: Therapeutischer Algorithmus**

Quelle: Zhu 2021, Faculty Reviews. <sup>30</sup>



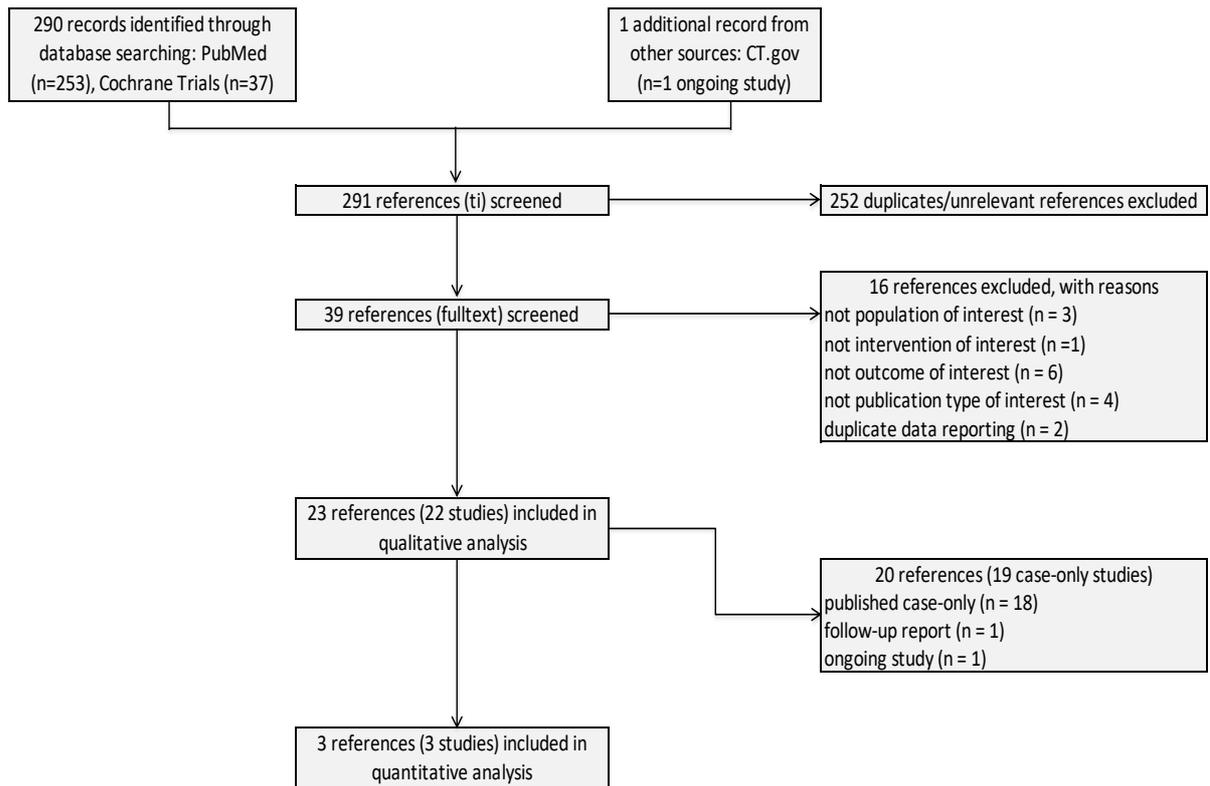
**Abbildung 2: Schema der ECP**

Quelle: DU 2016, S. 107. <sup>17</sup>



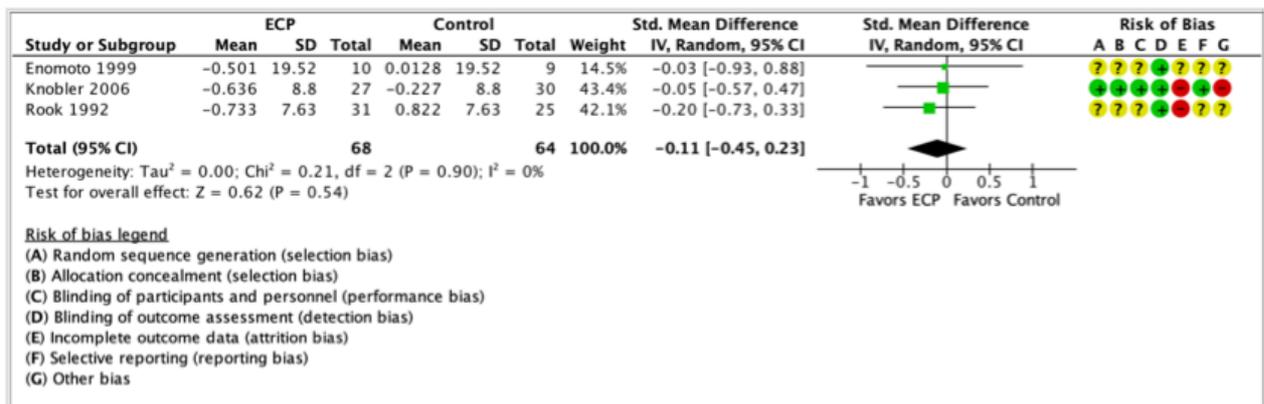
**Abbildung 3: Schema eines Flussdiagramms einer systematischen Übersichtsarbeit.**

Quelle: PRISMA 2021. <sup>101</sup>



**Abbildung 4: PRISMA Flussdiagramm des Literatur-Screenings**

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an PRISMA, 2021. <sup>101</sup>



*Bildunterschrift:* 95% CI: 95% Konfidenzintervall; I<sup>2</sup>: Index der Heterogenität (je kleiner der Wert, desto geringer die Heterogenität); IV: inverse Varianz (statistische Methode); P: Wahrscheinlichkeit; Random: zufällige Effekte (Analysemodell); SMD: Standardmittelwertdifferenz (Effektmaß)

**Abbildung 5: Forest Plot ECP versus Kontrollgruppe, Endpunkt SMD des Haut-Scores**

Quelle: Eigene Erstellung über Review-Manager.<sup>70</sup>

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierungskriterien der Systemischen Sklerose .....	64
Tabelle 2: Subklassifizierungskriterien der Systemischen Sklerose .....	65
Tabelle 3: Therapie der viszeralen Organbeteiligung .....	66
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	67
Tabelle 5: Suchstrategien .....	68
Tabelle 6: Bewertung des Verzerrungsrisikos.....	69
Tabelle 7: Merkmale der Studie, Teilnehmer und Behandlung.....	71
Tabelle 8: Merkmale der Ergebnisse .....	73
Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse in der ECP-Gruppe .....	75
Tabelle 10: Übersichtsarbeiten .....	77
Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungsrisikos.....	78
Tabelle 12: PRISMA 2020 Checkliste .....	80

**Tabelle 1: Klassifizierungskriterien der Systemischen Sklerose**

Kriterien	Subkriterien	Wichtung
Hautverdickung der Finger	Hautfibrose proximal der MCP beidseits (Befall über die Finger hinaus)	9
	Fingerödem („puffy fingers“)	2
	Nur Sklerodakylie ganze Finger (distal der MCP)	4
Läsionen der Fingerspitze	Digitale Ulzera	2
	Grübchen („pitting scars“)	3
Teleangiektasien	-	2
Pathologische Kapillarmikroskopie (avaskuläre Felder, Megakapillaren)	-	2
PAH und/oder interstitielle Lungenerkrankung	-	2
Raynaud Phänomen	-	3
SSc-spezifische AK (Anti-Zentromer-AK, Anti-Scl-70-AK, Anti-Polymerase-III-AK)	-	3

Die Diagnosestellung erfolgt bei einer Summe von > 9 Punkten <sup>10,12</sup>.

*Abkürzungen:* MCP: Metakarpophalangealgelenke, SSc: Systemische Sklerose, PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie

Quelle: In Anlehnung an „Internist“ Schinke 2019 <sup>12</sup>.

**Tabelle 2: Subklassifizierungskriterien der Systemischen Sklerose**

<b>Limitierte Form</b>	<b>Diffuse Form</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Akrale Sklerose</li><li>- Hautbeteiligung distal der Ellbeugen und Knie</li><li>- Beteiligung des Gesichts</li><li>- Raynaud Phänomen</li><li>- Späte PAH</li><li>- Ggf. positive Anti-Zentromer-AK</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Progressive Systemische Sklerose</li><li>- Schnelle Ausbreitung des Stammes, Gesichts und der Extremitäten</li><li>- Lungenfibrose</li><li>- Früher Beginn des Raynaud Phänomen (&lt;1 Jahr bei Beginn der Hautbeteiligung)</li><li>- Ggf. positive Anti-Topoisomerase-1-AK</li></ul>

Quelle: in Anlehnung an LeRoy et al (1988)<sup>8</sup>

**Tabelle 3: Therapie der viszeralen Organbeteiligung**

Organ	Behandlung
<b>Lungenbeteiligung</b>	
Interstitielle Lungenerkrankung (Lungenfibrose)	Cyclophosphamid *, HSCT für vereinzelte Fälle
Pulmonal-arterielle Hypertonie	Prostanoide, Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PDE5-Hemmer, löslicher Guanylat Cyclase Stimulator (Riociguat)
<b>Beteiligung des GI-Traktes</b>	
Ösophageale Refluxerkrankung	PPI, H2-Blocker, Antiazida
Bakterielle Überbesiedlung und Pilzinfektionen	Antibiotika und Antimykotika
Diarrhoe und Obstipation	Loperamid oder Laxantien
Malnutrition	Parenterale Ernährung
GI-Blutungen durch Teleangiectasien oder Antral-venöse Ektasien	Endoskopische Koagulation
Nierenerkrankungen, Nierenversagen	ACE-Hemmer ± Antihypertensiva

*Abkürzungen:* ACE: Angiotension-Converting-Enzyme; GI: Gastrointestinal; H2: Histamin-Rezeptor-2; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; PPI: Protonenpumpeninhibitor

\*Manche Autoren empfehlen eine Immunsuppression nach 6 oder 12 Zyklen Cyclophosphamid durch MMF oder Azathioprin;

Quelle: In Anlehnung an Knobler 2017, "EDF S1-Guideline on sclerosing skin diseases", S. 1415. <sup>9</sup>

**Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien**

	<b>Charakteristik</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
P	Studienteilnehmer	Patienten mit diagnostizierter systemischer Sklerose (diffuse oder limitierte Form)	Zirkumskripte Sklerodermie (Morphea), CREST-Syndrome, chemisch induzierte SSc; Primäres Raynaud-Syndrom, Overlap-Syndrome
I	Intervention	Extrakorporale Photopherese	Phototherapie (z. B. UVA) oder Photochemotherapie (z. B. UVA plus Psoralen) ohne extrakorporale Behandlung
C	Kontrollintervention	Keine Behandlung, Scheinbehandlung oder eine aktive Behandlung	
O	Primärer Endpunkt	Mittlere Veränderung der Hautdicke gegenüber des Ausgangswertes (mRSS oder ähnliche wie "Kalaheh skin score")	
	Sekundäre Endpunkte	Lungenfunktion; Nierenfunktion; Mundöffnung; Gelenkbeteiligung; gesundheitsbezogene Lebensqualität; kombinierte Scores,	
S	Studiendesign	Parallel-randomisierte klinische Studien in zwei Gruppen	Quasi-randomisierte Studien
	Sprache	Englisch, Deutsch	

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 5: Suchstrategien**

Datenbank	Suchworte	Ergebnis	Datum
PubMed (mit automatischer Begriffszuordnung)	#1 systemic sclerosis #2 phototherapy #3 #1 and #2	253 Referenzen	20.06.202 1
Cochrane Bibliothek	#01 MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] #02 (systemic sclerosis):ti,ab,kw #03 (scleroderma):ti,ab,kw #04 #01 or #02 or #03 #05 MeSH descriptor: [Phototherapy] #06 (phototherapy):ti,ab,kw #07 (photochemotherapy):ti,ab,kw #08 (photopheresis):ti,ab,kw #09 #05 or #06 or #07 or #08 #10 #04 and #9	37 Studien (1 Review)	20.06.202 1
ClinicalTrials.gov	Interventional Studies   Systemic sclerosis or systemic scleroderma   Photopheresis or phototherapy   Phase 2, 3	4 verschiedene Einträge	10.07.202 1
ISRCTN Register	Condition: Systemic sclerosis or systemic scleroderma; Interventions: Photopheresis or phototherapy	1 Eintrag	10.07.202 1

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 6: Bewertung des Verzerrungsrisikos**

<b>Verzerrungsart</b>	<b>Kriterien für die Beurteilung eines unklaren, geringen oder hohen Risikos der Verzerrung</b>
Zufällige Generierung von Sequenzen (Selektionsverzerrung oder „selection bias“)	<p><u>Gering:</u> Wenn angemessen beschrieben.</p> <p><u>Unklar:</u> Wenn nicht berichtet.</p> <p><u>Hoch:</u> Wenn nicht ausreichend beschrieben.</p>
Verschleierung der Zuteilung (Selektionsverzerrung oder „selection bias“)	<p><u>Gering:</u> Wenn angemessen beschrieben.</p> <p><u>Unklar:</u> Wenn nicht berichtet.</p> <p><u>Hoch:</u> Wenn nicht ausreichend beschrieben.</p>
Verblindung von Teilnehmern und Personal (Verzerrung der Performance oder „performance bias“)	<p><u>Gering:</u> Wenn Verblindung angesprochen, aber nicht unbedingt durchgeführt.</p> <p><u>Unklar:</u> Wenn nicht berichtet.</p> <p><u>Hoch:</u> Wurde nicht angewandt, weil die Verblindung von Teilnehmern und Personal als nicht möglich oder unethisch war.</p>
Verblindung der Ergebnisbeurteilung (Verzerrung der Entdeckung oder „detection bias“)	<p><u>Gering:</u> Wenn angemessen beschrieben.</p> <p><u>Unklar:</u> Wird nicht angewandt, da die Berichterstattung als nicht erfolgt angesehen.</p> <p><u>Hoch:</u> Wenn nicht berichtet oder nicht angemessen beschrieben.</p>
Unvollständige Ergebnisdaten (Verzerrung durch Abbruch oder „attrition bias“)	<p><u>Gering:</u> Wenn der Patientenfluss vorgelegt wurde und die Autoren die ausgeschlossenen Daten erläuterten und die Fluktuation weniger als 10% betrug.</p> <p><u>Unklar:</u> Wenn der Patientenfluss nicht vorgelegt wurde oder die Fluktuation 10% oder mehr, aber weniger als 20% betrug.</p> <p><u>Hoch:</u> Wenn der Patientenfluss nicht angegeben wurde oder die Abbruchrate 20% oder mehr betrug.</p>
Selektive Berichterstattung (Verzerrung der Berichterstattung oder „reporting bias“)	<p><u>Gering:</u> Wenn ein primärer patientenzentrierter Endpunkt festgelegt wurde und, falls ein Protokoll identifiziert wurde, wenn die zuvor veröffentlichten Endpunktspezifikationen nicht abweichen.</p> <p><u>Unklar:</u> Wenn kein primärer Endpunkt festgelegt wurde oder wenn der festgelegte Endpunkt nicht patientenzentriert war oder wenn die Studien keine Ausgangsdaten berichteten oder wenn die Studien ihre Ergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten nicht berichteten oder wenn eine private Ratingskala verwendet wurde.</p> <p><u>Hoch:</u> Wenn sich die Bedingungen der Datenanalyse zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden oder wenn die Studien die Ergebnisse</p>

Verzerrungsart	Kriterien für die Beurteilung eines unklaren, geringen oder hohen Risikos der Verzerrung
	einzelner Attribute von zusammengesetzten Skalen waren. berichteten oder wenn die Autoren ihre Schlussfolgerungen auf ungünstige Biomarker stützten.
Andere Verzerrungen ("other Bias")	<p><u>Gering</u>: Wenn die Finanzierung nicht von der Industrie stammt Interessenskonflikte verneint wurden.</p> <p><u>Unklar</u>: Wenn Finanzierung und Interessenskonflikte nicht angegeben wurden.</p> <p><u>Hoch</u>: Wenn der Sponsor eine Finanzierung durch die Industrie gewährte und die Autoren Angestellte oder Berater des Sponsors waren oder wenn der vorzeitige Abbruch der Studie nicht im Voraus festgelegt war.</p>

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 7: Merkmale der Studie, Teilnehmer und Behandlung**

Kategorie	Einheit	Enomoto 1999 <sup>37</sup>	Knobler 2006 <sup>39</sup>	Rook 1992 <sup>38</sup>
<b>Studie</b>	<i>I vs C</i>			
Land <sup>(a)</sup>		NL	AT, CA, CH, US	US
Setting		1 Standort	16 Standorte	Multiple Standorte
Design		Cross-over	Parallel-Gruppen	Parallel-Gruppen
Randomisiert	<i>N</i>	10 vs 9	27 vs 37	39 vs 40
Behandelt	<i>N</i>	10 vs 9	27 vs 30	34 vs 25
Bewertet	<i>N</i>	10 vs 9	19 vs 18	31 vs 25
Aussteiger	% <i>randomisiert</i>	n.r.	26% vs 48%	20% vs 37%
Aussteiger	<i>N/randomisiert</i>	n.r. vs n.r.	8/27 vs 19/37	8/39 vs 15/40
ITT		nein	nein	nein
Annäherungswert		LOCF	n.r.	n.r.
<b>Teilnehmer</b>				
I vs C zum Ausgangspunkt	<i>N</i>	10 vs 9	27 vs 30	31 vs 25
Alter <sup>(b)</sup>	<i>Mittelwert in Jahren</i>	45,7 vs 44,6	39,9 vs 44,5	43,5 vs 44,1
	<i>Bandbreite<sup>(a)</sup></i>	19 bis 85 vs 8 bis 69	21 bis 63 vs 20 bis 66	21 bis 74 vs 21 bis 73
Männliches Geschlecht	<i>N</i>	3 von 10 vs 1 von 9	4 von 27 vs 9 von 30	6 von 31 vs 7 von 25
	%	30,0 vs 11,1	14,8 vs 30,0	19,4 vs 28,0
Erkrankungsdauer <sup>(c)</sup>	<i>Mittelwert in Jahren</i>	1,9 vs 0,9	1,0 vs 1,2	1,8 vs 1,9
	<i>SD</i>	7,0 vs 2,5	0,5 vs 0,4	1,1 vs 1,9
Haut-Score <sup>(d)</sup>	<i>Methode</i>	Rodnan 1979 <sup>62</sup>	Kahaleh 1986 <sup>11</sup>	Kahaleh 1986 <sup>11</sup>
	<i>Bewertungsskala</i>	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3
	<i>N Körperareale</i>	74	22	15

	<i>Mögliche Bandbreite</i>	0 bis 222	0 bis 66	0 bis 45
	<i>Durchschnittswert</i>	47,7 vs 52,0	34,7 vs 34,9	21,4 vs 21,7
	<i>SD</i>	12,5 vs 9,9	10,8 vs 10,4	9,1 vs 9,3
<b>Behandlung</b>				
Behandelt	<i>N</i>	10 vs 9	27 vs 30	34 vs 25
Behandelt $\geq$ 10 Mo	<i>N</i>	–	–	29 vs 18
Zeitplan <sup>(e)</sup>		2d, 4w, 12Mo	2d, 4w, 12Mo	2d, 4w, 12Mo
Gerät		Therakos	Therakos	Therakos
Psoralen <sup>(f)</sup>		60 ng/mL	200 ng/mL	0,6 mg per kg KG
Vergleichsparameter <sup>(g)</sup>		Keine Behandlung	Scheinbehandlung	D-Penicillamin

*Abkürzungen:* C: Vergleichsparameter; I: Intervention; ID: Identitätskennzeichnung; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl; n.a.: nicht anwendbar; n.r.: nicht berichtet; Psoralen: 8-Methoxypsoralen-Endkonzentration im Behandlungsbeutel; SD: Standardabweichung; vs: versus.; KG: Körpergewicht

(a) Ländercode gemäß <https://countrycode.org>

(b) Altersspanne: Dezimalstellen weggelassen

(c) Erkrankungsdauer: Enomoto 1999: keine Angaben; Knobler 2006: "berechnet vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Zeitpunkt der ersten Behandlung"; Rook 1992: keine Angabe

(d) Hautscore: 0-1-2-3: normal-mild-mäßig-schwer

(e) 2d, 4w, 12Mo: an 2 aufeinanderfolgenden Tagen alle 4 Wochen über 12 Monate

(f) Psoralen: Enomoto 1999, Knobler 2006: Endkonzentration von 8-Methoxypsoralen im Behandlungsbeutel; Rook 1992: Einnahme von 8-Methoxypsoralen pro Kilogramm Körpergewicht

(g) Vergleichsgruppe: Knobler 2006: während der Scheinbehandlung wurde den Patienten Blut entnommen, aber nicht exponiert. Rook 1992: letzte Tagesdosis von 750 mg D-Penicillamin für mindestens 6 Monate

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 8: Merkmale der Ergebnisse**

<b>Kategorie</b>	<b>Einheit</b>	<b>Enomoto 1999<sup>37</sup></b>	<b>Knobler 2006<sup>39</sup></b>	<b>Rook 1992<sup>38</sup></b>
<b>Ergebnis</b>	<i>I vs C</i>			
I vs C beurteilt	<i>N in Mo 0</i>	10 vs 9	27 vs 30	34 vs 25
	<i>N in Mo 6</i>	10 vs 9	unbekannt	31 vs 25
	<i>N in Mo 10</i>	10 vs 9	19 vs 18	29 vs 18
Haut-Score	<i>Mittlere Differenz</i>	-9,78 vs 0,25	-5,60 vs -2,00	-5,6 vs -6,28
	<i>SD<sup>(a)</sup></i>	19,63 vs 19,41	8,80 vs 8,80	-7,19 vs -8,06
	<i>SMD</i>	-0,50 vs 0,01	-0,63 vs -0,22	-0,73 vs -0,82
	<i>SD gepoolt</i>	19,52 vs 19,52	8,80 vs 8,80	7,63 vs 7,63
Mundöffnung	<i>Mittlerer Differenz Mo 10</i>	Keine Veränderung	–	Verbesserung vs keine Veränderung
Handmobilität		Keine Veränderung	–	Verbesserung vs keine Veränderung
Verbesserung der Gelenkfunktion	<i>% in Mo 12</i>	–	47% vs 40%	–
	<i>Mittelwert N in Mo 12</i>	–	9/19 vs 7,2/18	–
Neue Kontrakturen	<i>% in Mo 12</i>	–	13% vs 44%	–
	<i>Mittelwert N in Mo 12</i>	–	2,5/19 vs 7,9/18	–
Lungenfunktion	<i>I-NC-W in Mo 10</i>	Keine Veränderung	–	3-20-6/29 vs 3-10-5/18
Ösophagus		Keine Veränderung	–	–
Herzfunktion		Keine Veränderung	–	–
Nierenfunktion		Keine Veränderung	–	–
Lebensqualitätsindex		Keine Veränderung	–	–
Unerwünschte Ereignisse	<i>% in Mo 10</i>	–	0% vs 11%	29% vs 44%
	<i>N</i>	–	0/19 vs 2/18	9/31 vs 11/25

AE Ausstieg	% in Mo 10	–	–	0% vs 24%
	N	–	–	0/31 vs 6/25

*Abkürzungen:* AE-Ausstieg: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten; C: Vergleichsgruppe; I: Intervention; I-NC-W: Anzahl der Teilnehmer mit Verbesserung-keine Veränderung-Verschlechterung; Mo: Monat(e); N: Anzahl; n.a.: nicht anwendbar; Psoralen: 8-Methoxypsoralen-Endkonzentration im Behandlungsbeutel; SD: Standardabweichung; SMD: Standardmittelwertdifferenz; Therakos: Therakos-Photopherese-System; vs: versus.

(a) Haut-Score, SD: Standardabweichung der mittleren Differenz: Enomoto 1999: SD imputiert, basierend auf den Mittelwerten und SDs der beiden Interventionsgruppen; Knobler 2006: SD imputiert, basierend auf p-Werten und Mittelwerten der beiden Interventionsgruppen

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse in der ECP-Gruppe**

Studien-ID	Land <sup>(a)</sup>	Pat	Klinisches Ergebnis	Verbes serung	AE
<b>RCT</b>					
Enomoto 1999 <sup>37</sup>	NLD	10	3 verbessert, 5 stabil erkrankt, 2 fortgeschritten	3 of 10	0 von 10
Knobler 2006 <sup>39 (b)</sup>	AUT, CHE, CAN, USA	27	einzelne oder proportionale Daten n.r.	n.a.	1 von 27
Rook 1992 <sup>38</sup>	USA	31	21 verbessert, 7 stabil erkrankt, 3 fortgeschritten	21 o 31	0 von 31
3 RCTs		68			1 von 68
<b>Beobachtungsstudie n</b>					
Adams 1995 <sup>72</sup>	USA	1	einzelne oder proportionale Daten n.r.	n.a.	n.r.
Cribier 1995 <sup>73</sup> Ⓞ	FRA	7	3 stable, 4 fortgeschritten	0 von 7	1 <sup>(d)</sup> von 7
Dall'Amico 1993 <sup>74</sup> Ⓞ	ITA	2	n.r.	2 von 2	0 von 2
Di Spaltro 1993 <sup>75</sup>	USA	7	6 verbessert, 1 stabil erkrankt, 1 fortgeschritten	6 von 7	0 von 9
Fimiani 1997 <sup>102</sup>	ITA	3	3 verbessert	3 von 3	0 von 3
French 2001 <sup>77</sup>	USA	11	5 verbessert, 4 fortgeschritten	5 von 11	n.r.
Gambichler 2021 <sup>40</sup>	DEU	59	n.r.	n.a.	n.r.
Hashikabe 2005 <sup>78</sup>	JPN	13	einzelne oder proportionale Daten n.r.	n.a.	n.r.
Krasagakis 1998 <sup>79</sup>	DEU	14	6 verbessert, 5 gemischte Antwort, 5 fortgeschritten	6 von 14	0 von 14
Muellegger 2000 <sup>80</sup>	AUT	11	5 verbessert, 10 fortgeschritten	5 von 11	0 von 11
Owsianowski 1996 <sup>81</sup>	DEU	6	5 verbessert, 1 stabil erkrankt, 2 fortgeschritten	5 von 6	n.r.
Papp 2012 <sup>82</sup>	HUN	16	Mittlerer Haut-Score gesunken (verbessert)	16 von 16	0 von 16

Papp 2016 <sup>96</sup>	HUN	9	Mittlerer Haut-Score gesunken (verbessert)	9 von 9	0 von 9
Reich 2003 <sup>84</sup>	DEU	20	6 verbessert, 5 stabil erkrankt, 9 fortgeschritten	6 von 20	n.r.
Reich 2007 <sup>83(e)</sup>	DEU	20	6 verbessert, 5 stabil erkrankt, 9 fortgeschritten	6 von 20	n.r.
Rook 1989 <sup>85</sup>	USA	2	2 verbessert	2 von 2	n.r.
Schwartz 1997 <sup>86(f)</sup>	USA	5	5 verbessert	5 von 5	0 von 5
Wollina 1999 <sup>87</sup>	DEU	26	18 verbessert, 8 stabil erkrankt, 1 fortgeschritten	18 von 26	5 <sup>(g)</sup> von 26
Zachariae 1993 <sup>88</sup>	DNK	8	4 schlechte Antwort, 4 zweifelhafte Antwort	0 von 8	6 <sup>(h)</sup> von 8

*Abkürzungen:* AE: unerwünschte(s) Ereignis(e); FU: „Follow-up“-Bericht; ID: Identitätskennzeichnung; n.r.: nicht berichtet; pat: Anzahl der bewerteten Patienten; RCT: Randomisiert-kontrollierte-Studie

(a) Ländercode gemäß <https://countrycode.org>

(b) Knobler 2006: In der aktiven ECP-Gruppe zog sich 1 Patient wegen einer Neutropenie zurück. In der Placebogruppe starb 1 Patient an einer Lungenentzündung, 1 Patient erlitt eine Sklerodermie und 1 Patient ein Nierenversagen.

(c) Informationen auf der Grundlage von abstrakten Daten

(d) Vasovagale Reaktion

(e) Reich 2007 berichtete über 20 neue Fälle, die nicht in der vorangegangenen Studie von Reich 2003 enthalten waren

(f) Schwartz 1997 berichtete über Folgebefunde von 5 Fällen, die bereits in der vorangegangenen Studie von Di Spaltro 1993 enthalten waren

(g) Wollina 1999: Arterielle Hypotonie, abdominale Beschwerden, Allergie gegen Heparin

(h) Zachariae 1993: Zwei Teilnehmer starben, einer aufgrund einer Lungenfibrose und eines Cor pulmonale und ein anderer aufgrund einer Sklerose des Herzens. Bei vier Teilnehmern traten nach der ECP Exazerbationen auf.

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 10: Übersichtsarbeiten**

<b>Aktuelle Übersichtsarbeiten</b>	<b>Knobler 2021<sup>24</sup></b>	<b>Du 2020<sup>17</sup></b>	<b>Zhou 2017<sup>13</sup></b>	<b>Ward 2011<sup>91</sup></b>	<b>Schiller 2011<sup>36</sup></b>	<b>Vor- liegende Übersichts- arbeit</b>
<b><i>RCT</i></b>						
Enomoto 1999 <sup>37</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Knobler 2006 <sup>39</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Rook 1992 <sup>38</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b><i>Beobachtungsstudien</i></b>						
Adams 1995 <sup>72</sup>						Ja
Cribier 1995 <sup>73</sup>		Ja			Ja	Ja
Dall'Amico 1993 <sup>74</sup>						Ja
Di Spaltro 1993 <sup>75</sup>		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Fimiani 1997 <sup>102</sup>		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
French 2001 <sup>77</sup>						Ja
Hashikabe 2005 <sup>78</sup>						Ja
Krasagakis 1998 <sup>79</sup>		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Muellegger 2000 <sup>80</sup>	Ja	Ja	Ja			Ja
Owsianowski 1996 <sup>81</sup>						Ja
Papp 2012 <sup>82</sup>		Ja	Ja			Ja
Papp 2016 <sup>96</sup>	Ja					Ja
Reich 2003 <sup>84</sup>					Ja	Ja
Reich 2007 <sup>83</sup>		Ja	Ja		Ja	Ja
Rook 1989 <sup>85</sup>				Ja		Ja
Schwartz 1997 <sup>86</sup>				Ja	Ja	Ja
Wollina 1999 <sup>87</sup>					Ja	Ja
Zachariae 1993 <sup>88</sup>					Ja	Ja

*Abkürzungen:* RCT: Randomisiert-kontrollierte Studie

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungsrisikos**

<b>Kategorie</b>	<b>Enomoto 1999<sup>37</sup></b>	<b>Knobler 2006<sup>39</sup></b>	<b>Rook 1992<sup>38</sup></b>
Zufällige Generierung von Sequenzen (Selektionsverzerrung oder „selection bias“)	Nicht spezifiziert, daher UNKLAR („unclear“).	Randomisiert nach einem sicheren, computergenerierten Randomisierungsplan, also GERING („low“).	Nicht beschrieben, daher UNKLAR („unclear“).
Verschleierung der Zuteilung (Selektionsverzerrung oder „selection bias“)	Nicht beschrieben, daher UNKLAR („unclear“).	Nur drei Personen hatten Kenntnis von einzelnen Aufträgen, also GERING („low“).	Nicht beschrieben, daher UNKLAR („unclear“).
Verblindung von Teilnehmern und Personal (Verzerrung der Performance oder „performance bias“)	Nicht beschrieben, daher UNKLAR („unclear“).	Den Patienten und den behandelnden Ärzten beider Behandlungsarme wurden die Augen verbunden, also GERING („low“).	Nicht beschrieben, daher UNKLAR („unclear“).
Verblindung der Ergebnisbeurteilung (Verzerrung der Entdeckung oder „detection bias“)	Der Hautscore wurde von einem unabhängigen Prüfer aufgezeichnet, der nicht über den Behandlungsplan informiert war, also GERING („low“).	Die Bewertung des Schweregrads der Haut wurde von medizinischem Fachpersonal durchgeführt, das gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet war und von der Durchführung der Studie unabhängig blieb, also GERING („low“).	Die Parameter der Hautbeteiligung wurden von einem verblindeten Prüfer bewertet, der keinen verbalen Kontakt mit dem Patienten oder dem Prüfer bezüglich der Art der Therapie hatte, also GERING („low“).

Unvollständige Ergebnisdaten (Verzerrung durch Abbruch oder „attrition bias“)	Im Falle fehlender Daten wurde die Methode der letzten vorgetragenen Beobachtung („last observation carried forward“) angewandt, also UNKLAR („unclear“).	Von den randomisierten Teilnehmern stand ein beträchtlicher Anteil nicht für die Ergebnisbewertung zur Verfügung, in der Interventionsgruppe 28,6 % (8 von 28) und in der Kontrollgruppe 32,4 % (12 von 37), also HOCH („high“).	Von den randomisierten Teilnehmern stand ein beträchtlicher Anteil nicht für die Ergebnisbewertung zur Verfügung, in der Interventionsgruppe 23,1 % (9 von 39) und in der Kontrollgruppe 37,5 % (15 von 40), also HOCH („high“).
Selektive Berichterstattung (Verzerrung der Berichterstattung oder „reporting bias“)	Patientenströme und primäre/sekundäre Ergebnisse wurden nicht angegeben, daher UNKLAR („unclear“).	Patientenströme und primäre/sekundäre Ergebnisse werden bereitgestellt, also GERING („low“).	Patientenströme und primäre/sekundäre Ergebnisse wurden nicht angegeben, daher UNKLAR („unclear“).
Andere Verzerrungen („other Bias“)	Finanzierung nicht angegeben, daher UNKLAR („unclear“).	Finanzierung durch Therakos, den Anbieter des ECP-Geräts; zwei Autoren waren als Berater für Therakos tätig, ein weiterer Autor war Angestellter von Therakos, und Therakos verursachte die vorzeitige Beendigung der Studie, also HOCH („high“).	Finanzierung nicht angegeben, daher UNKLAR („unclear“).

Quelle: Eigene Darstellung.

**Tabelle 12: PRISMA 2020 Checkliste**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	11-12
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	34
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	34-36
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	35, Tabelle 4
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	37
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	38, Tabelle 5
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	38-39
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	38-39
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	36
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	68
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	40
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Tabelle 8
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	39
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data	39-40

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	38-40
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	38-40
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	42-43, Tabelle 4
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	42-43
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	44, Tabelle 7
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	45, Tabellen 8,11
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Tabelle 8
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Tabellen 8,11
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Abbildung 5
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
<b>DISCUSSION</b>			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	46-47
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	51
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	51
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	84
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	52
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	52
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Quelle: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021.<sup>103</sup>

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Die Arbeit ist am 21. April 2022 in Dermatologic Therapy erschienen: Delbrück C, Gambichler T, Susok L, Peinemann F. Extracorporeal photopheresis for systemic sclerosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Dermatol Ther. 2022 Apr21:e15530. <sup>104</sup>