

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
(Direktor: Univ. Prof. Dr. med. M. Jünger)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Einfluss der extrakorporalen Photopherese auf die Lebensqualität und den
Krankheitsverlauf bei Patienten mit Mycosis Fungoides sowie GvHD**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2022

Vorgelegt von: Romanos Vogiatzis

Geb. am 27. August 1992 in Athen

Kommissarischer

Dekan:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. William Krüger
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Michael Jünger
3. Gutachter:	Priv. Doz. Dr. med. Thomas Thiele
Ort:	Greifswald
Tag der Disputation:	13.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Einführung	7
Epidemiologie der Mycosis fungoides	7
Epidemiologie der Graft-versus-Host-Erkrankung	7
Therapeutische Technik der extrakorporalen Photopherese	8
Ziel der Studie	9
Material und Methoden	10
Die Auswahl der Patienten	10
Aufbau der Studie	10
Verfahren der ECP	10
Erfassung der Lebensqualität	11
Statistische Analyse	11
Ergebnisse	13
Studienablauf	13
Parameter und klinische Daten der ECP-Therapie	13
Auswirkungen der ECP-Therapie auf die Gesamtwerte der Tests zur Lebensqualität	15
Auswirkungen der ECP-Therapie auf die Ergebnisse der einzelnen Fragen von Tests zur Lebensqualität	15
Klinischer Verlauf und Komplikationen	19
Diskussion	20
Etymologie des therapeutischen Prozesses	20
Geschlechterabhängige Prävalenz	20
Auswirkungen der ECP-Therapie auf die Lebensqualität	20
Wirksamkeit der ECP-Therapie im Verlauf der Krankheit	22
Sicherheitsprofile der ECP-Therapie	24
Schlussfolgerung	25
Wissen	25
Appendix	26
Skindex-29	26
DLQI	27
Literaturverzeichnis	28
Danksagung	31
Lebenslauf	32
Eidesstattliche Erklärung	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Staging der Mycosis Fungoides.....	7
Tabelle 2. Demografische Daten und Verteilung der Parameter und Auswirkungen der ECP-Therapie.....	14
Tabelle 3. Verteilung der Skindex-29- und Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Werte.....	15
Tabelle 4. Verteilung der P-Werte von Wilcoxon Signed Rank Tests zum Vergleich der Werte der einzelnen DLQI-Fragen zwischen MF-Patienten und GvHD- Patienten, entweder vor Beginn der ECP (Pre) oder nach der letzten ECP (Post).....	16
Tabelle 5. Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests, die zum Vergleich der Werte der einzelnen DLQI-Fragen der Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (n= 19) zwischen zwei verschiedenen Zeitpunkten angewandt wurden: vor Beginn der ECP (Pre) und nach der letzten ECP (Post).....	16
Tabelle 6. Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests, die zum Vergleich Der Werte der einzelnen Skindex-Fragen zwischen MF-Patienten und GvHD- Patienten entweder vor Beginn der ECP (Pre) oder nach der letzten ECP (Post) angewandt wurden.....	17
Tabelle 7. Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests: Vergleich der Werte der einzelnen Skindex-Fragen; Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (n= 19) an zwei verschiedenen Zeitpunkten: vor Beginn der ECP (Prä) und nach der letzten ECP (Post).....	18
Tabelle 8. Klinisches Stadium der Patienten mit Mycosis fungoides.....	19

Abkürzungsverzeichnis

LQ	Lebensqualität
UVA	UVA- Licht (Ultraviolettes Licht im UVA-Spektrum)
ECP	Extrakorporale Photopherese
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Empfänger-Reaktion)
MF	Mycosis Fungoides
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
UMG	Universitätsmedizin Greifswald
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index

Zusammenfassung

Ziel der Studie. Untersuchung des Einflusses der extrakorporalen Photopherese (ECP) auf die Lebensqualität (LQ) und den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Mycosis Fungoides (MF) sowie mit Graft-versus-Host-Disease (GvHD).

Methoden. Die Lebensqualität wurde retrospektiv mit Hilfe des dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) und des Skindex-29-Tests vor Beginn der ECP-Behandlung und nach dem letzten ECP-Zyklus ermittelt. Die Krankheitsparameter wurden anhand objektiver Kriterien bewertet, d.h. der Anzahl der eingenommenen Begleitmedikamente, der Intervalle zwischen den Therapiezyklen, der allmählichen Veränderung der Krankheit, der eventuellen Nebenwirkungen und Komplikationen der ECP-Therapie.

Ergebnisse. Einundfünfzig Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheit im Zeitraum 2008-19 mit ECP behandelt, 19 von 51 starben im Verlauf des Beobachtungsraums und bei 13 wurde die Nachbeobachtung nicht abgeschlossen. Schließlich wurden die Behandlungsprotokolle von 671 ECP-Verfahren bei 19 Patienten (10 MF; 9 GvHD) ausgewertet. Die MF- und GvHD-Subpopulationen unterschieden sich nicht in den individuellen Werten der Fragen nach Lebensqualität, weder vor Beginn noch nach der letzten ECP. Die DLQI- und Skindex-29-Scores wurden durch die ECP-Therapie verbessert ($p=0,001$ bzw. $p<0,001$), was auf verbesserte individuelle Werte für Gefühle, tägliche/soziale Aktivitäten ($p<0,05$) und Funktionalität ($p\leq 0,05$) zurückzuführen war. Der mittlere Abstand zwischen den ECP-Zyklen verlängerte sich von zwei auf acht Wochen ($p=0,001$). Der Bedarf der GvHD-Patienten an Medikamenten zur Behandlung der Grunderkrankung verringerte sich ($p=0,035$). Zwei von zehn MF-Patienten verschlechterten sich von Stadium IIA auf IIIA. Schwere oder geringfügige Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden nicht festgestellt.

Schlussfolgerung. Die ECP erwies sich hinsichtlich den 19 Patienten mit MF und GvHD, die im Rahmen dieser retrospektiven Studie genau betrachtet wurden, als sicher wirksam und gut toleriert.

Einführung

Epidemiologie und Stadien der Mycosis fungoides

Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) sind eine heterogene Gruppe klonaler lymphoproliferativer T-Zell-Erkrankungen, die sich in der Haut manifestieren und zum Zeitpunkt der Diagnose keine Anzeichen einer extrakutanen Erkrankung aufweisen. Sie machen 75-80 % aller primären kutanen Lymphome aus. Die Mycosis fungoides (MF) ist mit 50-65 % der Fälle das häufigste CTCL. Dennoch ist die MF eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz in den Vereinigten Staaten liegt bei etwa 0,3 bis 1,02 neuen Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr. MF betrifft typischerweise Personen in den späten Fünzigern und tritt überwiegend bei Männern auf, wobei das Geschlechterverhältnis zwischen 1,6:1 und 2:1 liegt. Die Mehrheit der Patienten ist kaukasisch. Die Ätiologie ist noch immer unklar, doch es scheint, dass sie auf eine chronische antigene Stimulation zurückführt, die zu einer klonalen Expansion von T-Lymphozyten und einer Infiltration der Haut führt. Die für diese antigene Stimulation ausschlaggebenden oder beteiligten Faktoren sind jedoch noch unbekannt. [1] Tabelle 1 zeigt das Staging der MF. [1]

Tabelle 1. Staging der Mycosis fungoides

Stadien	
I	Begrenzte bzw. $\leq 10\%$ der Hautoberfläche (IA) oder generalisierte Plaques bzw. $\geq 10\%$ der Hautoberfläche (IB) (T1 N0 M0 oder T2 N0 M0)
II	Begrenzte oder generalisierte Plaques mit Lymphadenopathie (IIA) oder kutane Tumoren mit/ohne Lymphadenopathie (IIB), histologisch ohne Befall von Lymphknotenstationen oder Organen (T1-2 N1 M0 oder T3 N0-1 M0)
III	Erythrodermie mit/ohne Lymphadenopathie, ohne histologischer Befall von Lymphknotenstationen oder Organen (T4 N0-1 M0)
IV	Histologisch bestätigt Befall von Lymphknotenstationen (IVA) oder Organen (IVB) (T1-4 N2-3 M0 = IVA oder T1-4 N0-3 M1 = IVB)

Epidemiologie und Stadien der Graft-versus-Host-Erkrankung

Insgesamt ist die Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (GvHD) eine seltene Erkrankung, da sie sich nur nach einer Stammzelltransplantation entwickeln kann und wiederum nur bei einem kleinen Teil der mit einer Stammzelltransplantation behandelten Patienten auftritt. Innerhalb dieser Gruppe jedoch ist die Inzidenz der GvHD jedoch hoch (35-50 %). Die Gesamtzahl der Fälle liegt bei etwa 5500 pro Jahr in Deutschland. Patienten aller Altersgruppen können eine GvHD entwickeln, aber sie tritt häufiger bei älteren Personen auf,

die Stammzellen von weiblichen Spendern erhalten. Die GvHD betrifft häufiger Männer als Frauen, und es gibt keine Bevorzugung für bestimmte ethnische Gruppen. Die Häufigkeit der GvHD korreliert nicht direkt mit dem Alter, da es sich um eine iatrogene Erkrankung handelt, die nach einer Transplantation auftritt, und nicht um eine natürliche Erkrankung. [2] Die Beurteilung des klinischen Verlaufs der Patienten mit GvHD ist wesentlich schwieriger, anders als bei der akuten GvHD ist eine Stadien Einteilung hier nicht üblich.

Therapeutische Technik der extrakorporalen Photopherese

Die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein Verfahren zur extrakorporalen Bestrahlung von Blutbestandteilen mit ultraviolettem A-Licht (UVA), wobei die Wirksamkeit durch den Zusatz einer lichtsensibilisierenden Substanz erhöht wird [3]. Diese Therapie, die die Leukozytapherese mit der Photochemotherapie kombiniert, wurde erstmals vor 30 Jahren in der Dermatologie angewendet [3,4]. Die ECP nutzt das Immunsystem, indem sie die therapeutische Wirkung der Photochemotherapie auf der Haut moduliert und diese Wirkung auf die im Blut zirkulierenden Tumorzellen des Patienten ausweitet. Der genaue Wirkmechanismus der ECP ist noch nicht vollständig geklärt. Es wurden zwei verschiedene Arten von Reaktionen festgestellt: (1) Die Photoaktivierung von 8-Methoxypsoralen (8-MOP) durch UVA-Bestrahlung führt zu antiproliferativen Effekten (Hemmung der Mitose, Verringerung der ribosomalen Aktivität) in den bestrahlten Zellen aufgrund von Interferenzen mit der DNA. Letzteres führt zur Bildung von Querverbindungen, die die Transkription und Replikation der DNA hemmen [5]; (2) Die sauerstoffabhängige Sofortreaktion bildet freie Radikale, die die Zellmembranen zerstören. Darüber hinaus wird die Transkription von Interleukin 16 und 8 α sowie TNF- α gehemmt, was zu den entzündungshemmenden und antiproliferativen Wirkungen der ECP-Therapie führt. [4,6].

Es wurde vermutet, dass die ECP-Therapie im Gegensatz zu anderen immunsuppressiven Therapien keine globale Immunsuppression bewirkt, sondern eine Immuntoleranz induziert. Klinische und tierexperimentelle Studien zeigen, dass die ECP-Therapie antigenspezifische regulatorische T-Zellen induziert, darunter CD4-CD25-FoxP3-T-Zellen und IL-10-produzierende Tr1-Zellen, die möglicherweise sekundär zur Induktion tolerogener Antigen-präsentierender Zellen (APCs) durch Infusion apoptotischer Zellen entstehen. [7-9]. Die ECP wurde zunächst für die Therapie von kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) entwickelt und zugelassen [1], inzwischen hat sich die ECP aber auch für die Therapie der GvHD der Haut etabliert [9,10]. Weitere Indikationen sind Abstoßungsreaktionen bei Herz- und Lungentransplantationen, systemische Sklerose und schwere atopische Dermatitis. Vorteile der ECP sind nicht nur die Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine

verlängerte Lebenszeit der behandelten Patienten [11]. Demgegenüber stehen hohe Kosten und ein hoher Arbeitsaufwand.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche retrospektive Studien durchgeführt, in denen die möglichen Nebenwirkungen [12,13] sowie das optimale Einleitungsschema der ECP-Therapie [14] untersucht wurden. Insgesamt handelt es sich bei der ECP um eine sichere Therapie, die recht selten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hypotonie, vasovagalen Synkopen und Anämie führt [13,15]. Aufgrund der Antikoagulation mit Heparin während der Therapie muss mit Heparin-assoziierten Nebenwirkungen, wie Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT 2), gerechnet werden [16]. Heparin wird bei der Durchführung der ECP verwendet, allerdings kann die ECP auch heparinfrei z.B. mit Citraten durchgeführt werden [17].

Ziel der Studie

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss der ECP auf die Lebensqualität (LQ) und den Krankheitsverlauf bei Patienten mit MF sowie mit GvHD systematisch zu untersuchen. Für die Studie wurde die Lebensqualität durch die Auswertung von zwei Fragebögen erfasst und der Krankheitsverlauf anhand der digitalen Patientendatensätze beurteilt.

Material und Methoden

Die Auswahl der Patienten

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse von Patienten mit klinischen Symptomen einer bestätigten MF oder GvHD, die von Januar 2008 bis Dezember 2019 in der Hautklinik des Universitätsklinikums Greifswald mit ECP-Therapie behandelt wurden. Nach institutioneller Genehmigung (BB 100/19 - 30.07.19) und nach Einholung der Patienteneinwilligung untersuchten wir Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit ausreichenden Deutschkenntnissen. Schwangere Frauen und Patienten mit unvollständiger Datenerhebung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Aufbau der Studie

Hauptziel war die vergleichende retrospektive Bewertung des Schweregrads der Symptome von MF und GvHD vor Beginn der ECP-Therapie und nach dem letzten Zyklus der ECP-Therapie unter Verwendung des dermatologischen Lebensqualitätsindex (DLQI) [18,19] und des Skindex-29-Tests zur Bewertung des Alltagslebens der Patienten [20]. Das sekundäre Ziel war die Bewertung des Krankheitsverlaufs, der anhand objektiver Kriterien gemessen wurde, das heißt der unter Berücksichtigung der Anzahl der eingenommenen Begleitmedikamente, der Therapieintervalle (Intervalle zwischen den Zyklen), der klinischen Manifestation der Hauterkrankung, des eventuellen Stadienwechsels bei MF und schließlich der Nebenwirkungen und Komplikationen der ECP-Therapie.

Verfahren der ECP

Das technische Verfahren der durchgeführten ECP ist in den von Schiller M. *et al.* vorgelegten Leitlinien beschrieben [21]. Typischerweise wurde das Vollblut vorzugsweise über eine periphere oder alternativ über eine zentrale Vene entnommen. Während der Leukapherese wurde das Blut zentrifugiert, um die Erythrozyten des Plasmas von den Leukozyten zu trennen. Eine sterile 8-MOP-Lösung (z. B. Uvadex, 20 mg/ml, Therakos Europe, Ascot, UK) wurde der Leukozytenfraktion, dem so genannten Buffy Coat, zugesetzt und die entstandene Mischung mit UVA-Licht bestrahlt. Nach Ablauf der Photoaktivierungszeit wurden dem Patienten die behandelten Blutbestandteile reinfundiert. Sowohl bei den MF- als auch bei den GvHD-Patienten wurden gemeinsame Einleitungsanweisungen befolgt, da die ECP-Behandlung im Allgemeinen alle zwei Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingeleitet wurde und die Zyklusintervalle nur aufgrund der Verbesserung der lokalen Befunde oder des Allgemeinzustands der Patienten verlängert wurden. Je besser der klinische Zustand der Patienten war, desto länger waren daher die Intervalle zwischen den therapeutischen ECP-Zyklen. Vor jedem Zyklus der ECP wurden

Routinelaboruntersuchungen (Blutbild, Gerinnungsuntersuchungen und biochemische Untersuchungen der Leber- und Nierenfunktion) durchgeführt. Das UVAR XTS-Photophoresesystem (Therakos, Inc. Johnson & Johnson, Raritan, NJ, USA) wurde von 2008 bis 2015 verwendet, anschließend durch das Nachfolgesystem CELLEX ersetzt. Es sind keine Unterschiede in der Wirksamkeit dieser beiden Verfahren bekannt. Die Parameter und Behandlungsdaten (Zeitintervalle zwischen den ECP-Zyklen, bestrahltes Volumen, Dauer der Therapie, Zeitpunkt der Photoaktivierung u.a.) wurden für jede ECP-Sitzung gemäß dem Behandlungsprotokoll archiviert.

Erfassung der Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten wurde retrospektiv anhand von Fragebögen (Skindex-29 und DLQI) erfasst. Der Skindex-29-Fragebogen wurde entwickelt, um die Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die Lebensqualität von Patienten zu messen, der DLQI ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Krankheitsbildern. Die erste Version des Skindex bestand aus 61 Items, denen acht Skalen zugeordnet waren [22]. Die verbesserte und überarbeitete Version des Fragebogens ist kürzer und weist eine gute Reliabilität und Validität auf. Sie besteht aus 29 Items, die auf drei Skalen verteilt sind; einer Skala "Symptom" mit sieben Items, einer Skala "Emotion" mit 10 Items sowie einer Skala "Funktionsfähigkeit" mit 12 Items. Der Patient wählt aus einer 5-stufigen Staffelung (nie/ selten/ manchmal/ oft/ immer) die für ihn beste Aussage aus [20,23]. Der DLQI [18,22] ist ein etablierter Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Krankheitsbildern, der 10 Items mit 4 Abstufungen umfasst, die von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (sehr) reichen. Die Patienten wurden zunächst bezüglich ihrer Symptome vor der Einführung der ECP-Therapie befragt und dann zu ihrer aktuellen Situation im Zeitraum 2019-2020, nach der Anwendung des letzten ECP-Zyklus. In der aktuellen Studie haben wir validierte Versionen beider Fragebögen in deutscher Sprache verwendet [20,24].

Statistische Analyse

Es wurden für die Analyse der Daten Methoden der deskriptiven Statistik verwendet. Dabei sind Medianwerte mit Interquartilsbereichen für die nichtparametrischen Maße und Mittelwerte mit Standardabweichungen für die parametrischen Maße angegeben. Die Daten des DLQI und des Skindex-29 werden als Punktwerte dargestellt. Die durchschnittlichen absoluten Werte wurden in Excel-Tabellen erfasst (Microsoft Corporation, USA, Redmond, WA). Die Auswertung der Fragebögen erfolgte mit der Datenbanksoftware Microsoft Access (Microsoft Corporation, USA, Redmond, WA). Paarweise Vergleiche zwischen

nichtparametrischen Daten wurden mit dem Wilcoxon Signed Rank Test durchgeführt. Vergleiche der parametrischen Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Für jeden Test wurde ein $P < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM-SPSS Statistics 24 durchgeführt.

Die biomathematisch- statistische Beratung/ Überprüfung erfolgte durch Herrn Dr. rer. nat. Marcus Vollmer (Institut für Bioinformatik der Universitätsmedizin Greifswald).

Ergebnisse

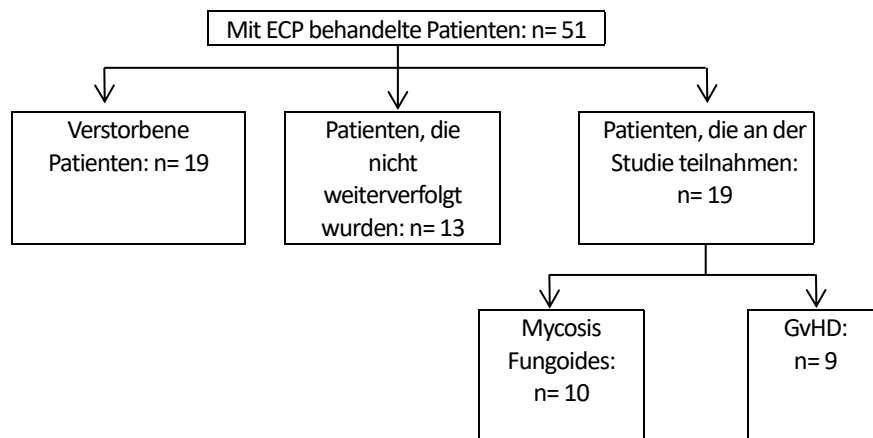
Studienablauf

51 Patienten wurden von Januar 2008 bis Dezember 2019 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Greifswald mit der ECP behandelt, die meisten von ihnen über Jahre hinweg und mit mehreren Behandlungszyklen. Bei 22 Patienten wurde MF diagnostiziert, bei 21 eine GvHD und bei 8 Patienten andere Erkrankungen (chronische Lungenabstoßung nach Lungentransplantation, Sezary-Syndrom, systemische Sklerose). 19 der 51 Patienten starben im zeitlichen Verlauf seit Initiierung der Therapie, diese konnten auf Grund der Studiendesigns nicht ausgewertet werden. Die verfügbaren Informationen für diese Patientengruppe sind inkohärent und lückenhaft. Bei 13 Patienten konnte die Nachbeobachtung nicht abgeschlossen werden.

Abbildung 1 zeigt das Flussdiagramm der in die Analyse einbezogenen Patienten (n= 19). Es wurden Behandlungsprotokolle von 671 ECP-Verfahren ausgewertet.

Abbildung 1.

Flussdiagramm der Studie zur Darstellung der in die Analyse einbezogenen Patienten



Parameter und klinische Daten der ECP-Therapie

Tabelle 2 zeigt die demografischen Daten der Patienten, die Parameter der ECP-Therapie (Jahr des Beginns, Anzahl der Jahre, über die die Therapie fortgesetzt wurde Gesamtzahl der ECP-Therapiezyklen) und die erfassten vermuteten Effekte anhand der therapeutischen Parameter (Dauer der Intervalle zwischen den ECP-Therapiezyklen, Anzahl der verabreichten Medikamente). Zu Beginn hatten die Patienten ein medianes ECP-Therapieintervall von zwei Wochen, am Ende der Studie verlängerte sich das mediane Intervall signifikant auf acht Wochen (Wilcoxon signed rank test: $p=0,001$, $z=-3,43$, Tabelle 2). Die mediane Gesamtdauer der ECP-Anwendung über allen Patienten betrug vier Jahre (Tabelle 2).

Tabelle 2. Demografische Daten und Verteilung der Parameter und Auswirkungen der ECP-Therapie

	Alter (Jahre)	Geschlecht (M/W)	Einleitung des ECP (Jahr)	Gesamtanzahl der ECP- Zyklen	Jahre ECP	Intervalle der therapeutischen Zyklen (Wochen)		Anzahl der zugehörigen Medikamente	
						Bei Behandlungsbeginn des ECP	Bei Therapie Ende	Bei Behandlungsbeginn des ECP	Bei Therapie Ende
MF 1	64	M	2011	31	9	2	8	0	0
MF 2	81	M	2018	17	2	2	12	1	0
MF 3	79	M	2008	100	12	4	16	0	0
MF 4	66	W	2015	41	5	4	6	1	0
MF 5	69	M	2017	25	3	4	11	1	1
MF 6	49	W	2017	31	3	2	6	2	1
MF 7	62	M	2008	56	12	4	12	2	1
MF 8	41	M	2015	56	5	2	3	1	1
MF 9	55	M	2011	67	9	4	8	0	0
MF 10	82	W	2011	15	7	4	8	1	1
0,07, NSS**									
GvHD 1	66	M	2008	75	12	5	15	2	2
GvHD 2	64	M	2016	37	4	2	8	3	3
GvHD 3	66	M	2017	28	3	2	12	3	1
GvHD 4	68	M	2018	10	2	2	12	0	0
GvHD 5	55	W	2017	18	3	2	12	2	2
GvHD 6	71	W	2008	38	12	8	3	0	0
GvHD 7	64	W	2019	5	1	3	4	1	0
GvHD 8	62	M	2014	19	3	2	16	1	0
GvHD 9	60	M	2014	3	1	2	2	0	0
						0.001*	0.035**		
Oberes									
Quartil	69			17	9	4	12		
Median	64			31	4	2	8		
Unteres	60			56	3	2	6		
Quartil									
Bereich									
	41 –			3 –	1 –	2 –	2 –		
	82			100	12	8	16		

ECP: extrakorporale Photopherese, NSS: nicht statistisch signifikant, Jg: Jahr. MF: Mycosis fungoides, GvHD: Graft- versus- Host- Disease. *Wilcoxon signed rank test , ** Chi-Quadrat-Test P-Wert

Tabelle 2 zeigt, dass bei vier der Patienten mit MF (40 %) und drei der Patienten mit GvHD (33 %) im Vergleich vor/ nach Abschluss der Behandlung eine Verringerung der für die Grunderkrankung gegebenen systemischen Immunsuppressiva möglich wurde. Diese Verringerung war jedoch nur für die Patienten mit GvHD statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p=0,035$). Initial hatten die Patienten ein medianes Zyklusintervall (Abstand zwischen zwei Behandlungszyklen) von zwei Wochen, das sich zum Ende der Beobachtungszeit auf acht Wochen verlängerte.

Auswirkungen der ECP-Therapie auf die Gesamtwerte der Tests zur Lebensqualität

Tabelle 3 zeigt, dass bei 13 von 19 (68,4 %) Patienten eine Verbesserung der subjektiven Krankheitssymptome zu verzeichnen war, und bei sechs von 19 (31,6 %) Patienten (MF4, MF5, MF8, MF10, GvHD1, GvHD8) waren die Symptome stabilisiert worden. Schließlich wurde bei keinem der Patienten eine Verschlechterung der subjektiven Symptome festgestellt. Die DLQI- und Skindex-29-Score wurden durch die ECP-Therapie verbessert (Wilcoxon signed rank test: $p=0,001$, $z=-3,18$ bzw. $p<0,001$, $z=-3,52$).

Tabelle 3. Verteilung der Skindex-29- und Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Werte

Indikation & Patient Nr.	Skindex - 29 Punkte		DLQI-Wert	
	Vor ECP	Am Ende	Vor ECP	Am Ende
MF 1	82	34	11	0
MF 2	76	66	11	3
MF 3	116	67	23	1
MF 4	57	51	2	2
MF 5	45	39	2	2
MF 6	88	69	9	3
MF 7	111	31	16	0
MF 8	76	68	10	10
MF 9	71	59	13	9
MF 10	38	38	0	0
GvHD 1	45	45	3	3
GvHD 2	109	87	23	4
GvHD 3	114	43	25	0
GvHD 4	142	132	22	19
GvHD 5	95	47	11	1
GvHD 6	96	89	8	7
GvHD 7	102	87	21	13
GvHD 8	36	36	1	1
GvHD 9	94	60	8	7
	$P < 0,001$, $z = -3,52^*$		$P = 0,001$, $z = -3,18^*$	
Oberes				
Quartil	105.5	68.5	18.5	7
Median	88	51	11	3
Unteres	64	38.5	5.5	1
Quartil				
Bereich	36 – 142	31 – 132	1 – 25	0 – 19

MF: Mycosis fungoides, GvHD: Graft- versus- Host- Disease. *Wilcoxon signed rank test

Auswirkungen der ECP-Therapie auf die Items des Skindex und des DLQI

Die Tabellen 4 und 6 zeigen die Verteilungen der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests, die zum Vergleich der Werte der einzelnen DLQI- und Skindex-Fragen (Anlage: Appendix 1 und 2) zwischen MF-Patienten und GvHD-Patienten entweder vor Beginn der ECP oder nach der letzten ECP angewendet wurden. Von den insgesamt 80 Fragen (DLQI und Skindex vor und nach der ECP) wird nur die 7. Frage des Skindex nach der letzten ECP

zwischen MF- und GvHD-Patienten statistisch relevant unterschiedlich beantwortet. Diese Frage zielt auf Missempfindungen der Haut (brennende oder stechende Beschwerden) ab.

Daher können die beiden Subpopulationen (MF- und GvHD-Patienten) vereinheitlicht werden, um die Unterschiede in der Bewertung der Lebensqualität vor und nach der ECP-Behandlung zu bewerten. Folglich zeigen die Tabellen 4 und 6 die Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests, die zum Vergleich der Punktwerte der einzelnen DLQI- und Skindex-Fragen der Gesamtzahl der untersuchten Patienten (n= 19) zwischen dem Beginn der ECP und nach der letzten ECP angewandt wurden.

Tabelle 4. Verteilung der P-Werte von Wilcoxon Signed Rank Tests zum Vergleich der Werte der einzelnen DLQI-Fragen zwischen MF-Patienten und GvHD-Patienten, entweder vor Beginn der ECP (Pre) oder nach der letzten ECP (Post)

DLQI-Fragen	MF vs. GvHD	MF vs. GvHD
	Vorher	Nachher
1	0.99	0.81
2	0.49	0.54
3	0.48	0.58
4	0.65	0.31
5	0.45	0.39
6	0.33	0.39
7	0.20	0.39
8	0.42	0.39
9	0.37	0.34
10	0.30	0.07

ECP: extrakorporale Photopherese, MF: Mycosis fungoides, GvHD: Graft- versus- Host- Disease

Tabelle 5. Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests, die zum Vergleich der Werte der einzelnen DLQI-Fragen der Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (n= 19) zwischen zwei verschiedenen Zeitpunkten angewandt wurden: vor Beginn der ECP (Pre) und nach der letzten ECP (Post)

DLQI-Fragen	Vorher vs. Nachher
1	0.07
2	0.002
3	0.17
4	0.04
5	0.02
6	0.11
7	0.12
8	0.11
9	0.19
10	0.19

ECP: Extrakorporale Photopherese

Tabelle 6. Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests, die zum Vergleich der Werte der einzelnen Skindex-Fragen zwischen MF-Patienten und GvHD-Patienten entweder vor Beginn der ECP (Pre) oder nach der letzten ECP (Post) angewandt wurden.

Fragen zum Skindex	MF vs. GvHD	MF vs. GvHD
	Vorher	Nachher
1	0.50	0.18
2	0.17	0.50
3	0.56	0.32
4	0.83	0.85
5	0.16	0.34
6	0.14	0.15
7	0.06	0.01
8	0.62	0.25
9	0.59	0.38
10	0.45	0.96
11	0.77	0.36
12	0.48	0.26
13	0.78	0.22
14	0.37	0.58
15	0.78	0.80
16	0.56	0.74
17	0.83	0.29
18	0.55	0.96
19	0.81	0.42
20	0.53	0.22
21	0.60	0.12
22	0.54	0.23
23	0.19	0.41
24	0.84	0.77
25	0.78	0.59
26	0.15	0.39
27	0.74	0.56
28	0.70	0.48
29	0.61	0.49
30	0.86	0.26

ECP: extrakorporale Photopherese, MF: Mycosis fungoides, GvHD: Graft- versus- Host- Disease

Tabelle 7. Verteilung der P-Werte der Wilcoxon Signed Rank Tests: Vergleich der Werte der einzelnen Skindex-Fragen; Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (n= 19) an zwei verschiedenen Zeitpunkten: vor Beginn der ECP (Prä) und nach der letzten ECP (Post)

Fragen zum Skindex	Vorher vs. Nachher
1	0.17
2	0.05
3	0.05
4	0.22
5	0.06
6	0.24
7	0.12
8	0.14
9	0.29
10	0.04
11	0.28
12	0.16
13	0.57
14	0.10
15	0.11
16	0.73
17	0.69
18	0.11
19	0.03
20	0.08
21	0.11
22	0.56
23	0.56
24	0.32
25	0.26
26	0.15
27	0.10
28	0.02
29	0.03
30	0.24

ECP: Extrakorporale Photopherese

Klinischer Verlauf bei MF Patienten und Komplikationen

Acht von zehn der Patienten mit MF (80%) zeigten eine Stabilisierung des klinischen Stadiums über den gesamten Beobachtungszeitraum unter der ECP (Tabelle 8).

Tabelle 8. Klinisches Stadium der Patienten mit Mycosis fungoides

	Initial	Am Ende
MF 1	IB	IB
MF 2	IIA	IIA
MF 3	IIA	IIIA
MF 4	IIA	IIIA
MF 5	IIIB	IIIB
MF 6	IIIA	IIIA
MF 7	IIIA	IIIA
MF 8	IIB	IIB
MF 9	IIB	IIB
MF 10	IIIB	IIIB

Nach Auswertung aller Entlassungspapiere der Patienten wurde festgestellt, dass keine Nebenwirkungen aufgezeichnet wurden. Aus unserer Kohorte brachen drei Patienten (16 %) die Therapie aus persönlichen/organisatorischen Gründen ab, d. h. zwei Patienten (Tabelle 2: GvHD 8 und GvHD 9) beriefen sich auf den Aufwand, um unsere Klinik zu erreichen, und ein Patient (Tabelle 2: MF 10) auf die große Entfernung zwischen der Klinik und seinem Wohnort. Alle anderen Patienten (84 %) hielten sich an den Behandlungsplan, ohne Verzögerung und/oder Unterbrechung der ECP-Behandlung, vom Tag der Aufnahme in das Therapieprogramm bis zum Tag der geplanten Dateneingabe.

Bei keinem der untersuchten Patienten traten dokumentierte Komplikationen oder Nebenwirkungen auf, die Einfluss auf den Therapieplan hatten.

Diskussion

Etymologie des therapeutischen Prozesses

Photopherese (Photo: griechisch "Licht" und *Apherese*: die Trennung von Blutbestandteilen) beschreibt das Verfahren, bei dem Blutzellen extrakorporal einer UVA-Lichtbehandlung unterzogen werden [25].

Geschlechterabhängige Prävalenz

MF und GvHD betreffen häufiger Männer als Frauen [1,11,12,26]. Auch die allgemeine Inzidenz von Krebserkrankungen ist bei Männern etwa 20% höher als bei Frauen [27].

Männer müssen häufiger mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden und leiden häufiger unter einer GvHD als Frauen [27]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung stimmen unsere Daten mit anderen größeren Patientenserien überein [11,12,18].

Auswirkungen der ECP-Therapie auf die Lebensqualität

Die Ergebnisse unserer Studie haben gezeigt, dass sich die LQ der Patienten unter der Behandlung besserte, gestützt durch die Verbesserung des medianen Skindex-29-Scores nach der Anwendung der ECP um 42 % (von 88 auf 51). Eine entsprechende Verbesserung zwischen 40-50 % wurde auch in anderen retrospektiven Studien festgestellt [28-34]. Die beobachtete Verbesserung des Skindex-29-Scores ist hauptsächlich auf die Verbesserung der Symptome (Fragen 3, 10, 19, 28) und weniger auf die Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten (Fragen 2, 29) zurückzuführen.

Unsere Studie hat eine Verbesserung des DLQI gezeigt, da der Medianwert des DLQI in der Gesamtzahl der beobachteten Patienten nach der Anwendung der ECP deutlich gesunken ist (3 im Vergleich zu 11, Verbesserung 72 %). Die beobachtete Verbesserung der DLQI-Scores ist auf die Verbesserung von Verlegenheit oder Befangenheit (Frage 2) und der täglichen und sozialen Aktivitäten (Fragen 4 bzw. 5) zurückzuführen, weniger auf die Fähigkeit zur Berufsausübung und die zwischenmenschlichen Beziehungen. Die Datenlage zu Studien, in denen die Auswirkungen der ECP auf den DLQI speziell bei Patienten mit MF untersucht wurden, ist dürftig. In einer einzigen prospektiven Studie [35] mit 16 Patienten, die sich bei mittelschwerer oder schwerer chronischer GvHD alle zwei Wochen einer ECP unterzogen, wurde der DLQI zu Beginn und nach sechs Monaten bewertet. Der Median des DLQI-Scores bei Studienbeginn lag bei 7. 13 von 16 Patienten (81 %) zeigten eine Verbesserung des DLQI-Scores, der nach sechsmonatiger ECP-Behandlung signifikant niedriger war (3,5 im Vergleich zu 7, Verbesserung um 50 %). In der vorliegenden Studie haben wir beide Fragebögen (DLQI und Skindex) verwendet, da sie in der wissenschaftlichen

Gemeinschaft gut etabliert sind und es keine relevanten Studien gibt, die beide gleichzeitig verwenden.

Flowers *et al.* [36] untersuchten prospektiv die Wirkung von ECP über 12 bis 24 Wochen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit kutanen Manifestationen einer chronischen GvHD. In dieser Studie wurde nicht der DLQI, sondern ein TSA-Fragebogen (Targeted Symptoms Assessment) verwendet, und es zeigte sich ein zahlenmäßig geringerer, aber signifikanter Unterschied zwischen der mittleren Verbesserung der TSA-Werte in der Studiengruppe (mit ECP: Verbesserung um 19 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne ECP: Verbesserung um 2,5 %). Darüber hinaus untersuchten Jagasia M *et al.* prospektiv die Wirkung von ECP plus Standardbehandlung bei chronischer GvHD über einen Zeitraum von 28 Wochen und stellten fest, dass bei Patienten, die mit der Standardbehandlung behandelt wurden, nur eine Verschlechterung der Lebensqualität eintrat, während die Lebensqualität bei Patienten, die mit der Standardbehandlung plus ECP behandelt wurden, unverändert blieb [37]. In dieser Studie wurde nicht der DLQI verwendet, sondern die Lebensqualität wurde mit dem Instrument zur funktionellen Bewertung der Krebstherapie-Knochenmarktransplantation (FACT-BMT) bewertet [38].

Abbildung 2a.

Klinischer Befund im Jahr 2008 vor der Einleitung eine ECP-Therapie (MF Stadium IIIA)



Abbildung 2b.

Klinischer Befund nach 62 Zyklen ECP im Jahr 2018 (MF Stadium IIIA)



Wirksamkeit der ECP-Therapie im Verlauf der Krankheit

In unserer Studie bewerteten wir den Verlauf der Behandlung, indem wir die Veränderungen in der Medikation, die in direktem Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen, die Intervalle zwischen den Therapiezyklen, die klinischen Merkmale der Hauterkrankung und die Veränderung des Krankheitsstadiums erfassten.

Der Einsatz von ECP kann eine deutliche Verringerung oder sogar das Absetzen von Kortikosteroiden und/oder anderen Immunsuppressiva ermöglichen, was zu einer geringeren Langzeitmorbidität und -mortalität und einem verbesserten Gesamtüberleben führt [39]. Daher ist die Reduzierung und/oder das Absetzen von Medikamenten, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, ein direkter Indikator für den Nutzen, den die ECP für die Patienten bringt. In der Annahme, dass sich die Krankheitsaktivität anhand der Anzahl der eingenommenen krankheitsspezifischen Medikamente abbilden lässt, haben wir die Menge der entsprechenden Medikamente im Laufe der Zeit untersucht und ihre Veränderungen numerisch erfasst. Da die meisten dieser Medikamente in festen Dosen verabreicht werden, hielten wir die Erfassung möglicher Dosisänderungen dieser Medikamente für zweitrangig. Im Universitätsklinikum Greifswald wurden zwischen 2008 und 2019 folgende Medikamente zur systemischen Behandlung der Grunderkrankungen eingesetzt: bei den MF-Patienten Interferon und Bexaroten, bei den GvHD-Patienten Prednisolon, Ciclosporin und seltener Mycophenolatmofetil. Bei klinischer Besserung oder Stabilisierung des Krankheitsverlaufs wurde(n) das/die Medikament(e) vollständig abgesetzt. Kein Patient musste die begleitende Therapie aufgrund von Nebenwirkungen absetzen.

Es scheint, dass die Patienten sowohl mit MF als auch mit GvHD eindeutig von der ECP profitieren haben, was sich für die GvHD Patienten durch die signifikante Reduktion der eingesetzten erkrankungsspezifischen Medikamente im Behandlungsverlauf zeigen lässt (siehe Tabelle 1 im Ergebnisteil). Für die MF können möglicherweise größere Patientenzahlen diese Effekte belastbarer zeigen.

Die Verlängerung der Intervalle zwischen den Therapiezyklen der ECP ist ein indirektes Zeichen für die Besserung der Symptome. Das Behandlungsschema für Patienten mit MF besteht im Allgemeinen aus zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle vier Wochen, mit dem Ziel, eine mediane Dauer der Intervalle zwischen den ECP-Zyklen von sechs Monaten zu erreichen [40]. Das entsprechende Schema für chronische GvHD umfasst drei Behandlungen pro Woche für den ersten Monat, dann zwei aufeinanderfolgende Behandlungen alle zwei Wochen und danach ist das therapeutische Ziel, eine mediane Dauer der Intervalle zwischen den ECP-Zyklen von sechs bis neun Monaten zu erreichen [40]. In unserer Studie hatten die Patienten anfangs ein medianes Zyklusintervall von zwei Wochen und am Ende der Studie wurde es auf acht Wochen verlängert (Tabelle 2). Dies kann uns indirekt zeigen, dass die Patienten von der ECP profitierten, da sie seltener behandelt werden mussten.

80% der Patienten mit MF zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung im gesamten Therapieverlauf. Bei zwei Patienten mit MF (20 %) verschlechterte sich das Krankheitsstadium von IIA auf IIIA, obwohl ECP eine wirksame und gut verträgliche Erstlinientherapie für die Behandlung früher Stadien von MF ist (Tabelle 8) [39]. Als mögliche Ursache für eine Progression des Krankheitsstadiums bei Patienten mit MF vermuten wir neben der normalen Progression der Erkrankung im natürlichen Verlauf eine individuelle Reaktion im Sinne einer „Non-Response“ auf die ECP-Therapie.

Abbildung 3a.

Klinischer Befund im Jahr 2008 vor der Einleitung einer ECP-Therapie (MF Stadium IIA)



Abbildung 3b.

Klinischer Befund nach 82 Zyklen ECP im Jahr 2017 (MF Stadium IIA)



Sicherheitsprofile der ECP-Therapie

In mehreren Arbeiten wurde über das Sicherheitsprofil der ECP bei der Behandlung von MF und GvHD berichtet. Die ECP gilt als äußerst sicheres Therapiekonzept, und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie vasovagale Synkope, Hypotonie, Anämie oder Infektionen aufgrund von Dauerkathetern sind selten [42-44]. Im Zeitraum 1987-2017 wurden weltweit mehr als 500.000 Behandlungen durchgeführt, und die Inzidenz der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt bei 0,003 % [11]. Die häufigsten Nebenwirkungen werden als sporadisch und leicht beschrieben, wie Müdigkeit, hypotone und hypertone Episoden, Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe oder Dysgeusie (meist metallischer Geschmack), ihre Gesamthäufigkeit liegt unter 3 % [13-15]. Bei den Patienten unserer Studie traten weder schwerwiegende noch leichte Komplikationen auf, sodass die Therapie entsprechend dem Behandlungsplan vorgenommen werden konnte, ohne dass es zu nennenswerten Verzögerungen und/oder Unterbrechungen des ECP-Programms kam.

Eine methodische Einschränkung der Studie ist das retrospektive Design, das bedeutet, dass die Antworten auf die Fragen vor der Therapieeinleitung mit der ECP reliabler gewesen wären, wenn die Patienten also vor Beginn der Therapie befragt worden wären.

Schlussfolgerung

Anhand der retrospektiven Auswertung der Fragebögen (DLQI und Skindex-29) stellten wir eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität der untersuchten Patienten fest, da sich die DLQI- und Skindex-29-Scores unter der Behandlung mit der ECP-Therapie verbesserten. Zu Beginn hatten die Patienten ein medianes Intervall zwischen den Therapiezyklen der ECP-Therapie von zwei Wochen, am Ende der Studie wurde das mediane Intervall deutlich auf acht Wochen verlängert. Bei den Patienten mit GvHD wurde eine signifikante Reduktion der für die Grunderkrankung relevanten Medikamente bestätigt. Schwere Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden nicht verzeichnet. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die ECP für die Behandlung von MF und GvHD sicher und wirksam ist.

Appendix

1. Skindex-29

	NIE	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
1. Meine Haut schmerzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mein Hautzustand beeinflusst, wie gut ich schlafe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich befürchte, dass mit meiner Haut etwas Ernstes sein könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mein Hautzustand erschwert es mir, zu arbeiten oder Hobbies nachzugehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mein Hautzustand beeinträchtigt mein Sozialleben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mein Hautzustand deprimiert mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Meine Haut brennt oder sticht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich neige dazu, wegen meiner Hauterkrankung häufiger zu Hause zu bleiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich befürchte, dass von meiner Hauterkrankung Narben bleiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Meine Haut juckt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Der Zustand meiner Haut hat einen Einfluss darauf, wie eng ich mit Nahestehenden zusammen sein kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich schäme mich wegen meiner Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich mache mir Sorgen, dass sich der Zustand meiner Haut verschlechtern könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich neige dazu, wegen meiner Hauterkrankung Dinge alleine zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich ärgere mich über meinen Hautzustand.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Wasser verschlechtert meinen Hautzustand (Baden, Hände waschen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Wegen meiner Hauterkrankung fällt es mir schwer, Gefühle zu zeigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich befürchte Nebenwirkungen durch die Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Meine Haut ist gereizt..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Meine Hauterkrankung beeinträchtigt meine Beziehungen zu anderen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mein Hautzustand ist mir peinlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Mein Hautzustand ist ein Problem für die Leute, die ich liebe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Der Zustand meiner Haut frustriert mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Meine Haut ist empfindlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Meine Hauterkrankung schränkt meinen Wunsch ein, mit anderen zusammen zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich fühle mich durch meinen Hautzustand gedemütigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Meine Haut blutet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mein Hautzustand stört mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Mein Hautzustand wirkt sich auf mein Sexualleben aus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Mein Hautzustand ermüdet mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. DLQI

1	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	
2	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	
3	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
4	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
5	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
6	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
7	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
	Falls „nein“, wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	<input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	
8	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
9	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht
10	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	<input type="checkbox"/> sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> ein bisschen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> Frage betrifft mich nicht

Literaturverzeichnis

1. Cecilia Larocca, Thomas Kupper. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):103-120. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001.
2. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Sep 4;2:35. doi: 10.1186/1750-1172-2-35.
3. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al . Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med.* 1987 Feb;316(6):297-303. doi: 0.1056/NEJM198702053160603.
4. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Jan;28 Suppl 1(Suppl 1):1-37. doi: 10.1111/jdv.12311.
5. Xia W, Gooden D, Liu L, Zhao S, Soderblom EJ, Toone EJ, et al. Photo-activated psoralen binds the ErbB2 catalytic kinase domain, blocking ErbB2 signaling and triggering tumor cell apoptosis. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88983. Published online 2014 Feb 14. doi: 10.1371/journal.pone.0088983.
6. Luger TA, Schwarz T. Evidence for an epidermal cytokine network. *J Invest Dermatol.* 1990 Dec;95(6 Suppl):100S-104S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874944.
7. Xia C-Q, Campbell KA, Clare-Salzler MJ. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009 Aug; 14(4): 338–343. doi: 10.1097/MOT.0b013e32832ce943.
8. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, J R Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature.* 1997 Nov;390(6658):350-351. doi: 10.1038/37022.
9. Hannani D. Extracorporeal photopheresis: tolerogenic or immunogenic cell death? Beyond current dogma. *Front Immunol.* 2015; 6: 349. Published online 2015 Jul . doi: 10.3389/fimmu.2015.00349 .
10. Barr ML. Immunomodulation in transplantation with photopheresis. *Artif Organs.* 1996 Aug;20(8):971-973. doi: 10.1111/j.1525-1594.1996.tb04580.x.
11. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol .* 2017 Apr;177(2):287-310. doi: 10.1111/bjh.14537.
12. Scarisbrick JJ, Miles Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3766-73. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7142.
13. Kuhn AK, Bartoo GT, Dierkhising RA, Mara KC, Winters JL, Patnaik MM, et al. Iron deficiency anemia associated with extracorporeal photopheresis: A retrospective analysis. *J Clin Apher.* 2019 Dec;34(6):666-671. doi: 10.1002/jca.21744.
14. Hamsch J, Büttner S, Heck M, Nicolay JP, Felcht M, Booken N, et al. Single-center retrospective analysis of extracorporeal photopheresis in clinical practice. *Hautarzt.* 2019 Mar;70(3):193-203. doi: 10.1007/s00105-018-4327-y.
15. Scarisbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin Exp Dermatol.* 2009 Oct;34(7):757-760. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03475.x.
16. Dittberner T, Schöttler E, Ranze, Greinacher A, Robert Knobler R. Heparin-induced thrombocytopenia: a complication in extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol.* 2002 Sep;47(3):452-453. doi: 10.1067/mjd.2002.120598.
17. Cid J, Carbassé G, Suárez-Lledó M, Moreno DF, Martínez C, et al. Efficacy and safety of one-day offline extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2019 Aug;59(8):2636-2642. doi: 10.1111/trf.15384.
18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
19. Molloy K, Jonak C, Woei-A-Jin FJSH, Guenova E, Busschots AM, Bervoets A, et al. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sézary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP) study. *Br J Dermatol.* 2020 Mar;182(3):770-779. doi: 10.1111/bjd.18089.
20. Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Küster W, Chren M, Kupfer J, Gieler U. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology.* 2004;209(1):14-20. doi: 10.1159/000078581.
21. Schiller M, Klemke C, Arnold A, Booken N, Hanneken S, Hölzle E, Kaatz M, Schwarz T, Weichenthal M, Hillen U. S1 Leitlinie - extrakorporale Photopherese. AWMF-Register-Nr. 013/072.
22. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996 Nov;107(5):707-713. doi: 10.1111/1523-1747.ep12365600.

23. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *J Invest Dermatol*. 1997 Jan;108(1):103-107. doi: 10.1111/1523-1747.ep12285650.
24. Augustin M, Amon U, Braathen L, Bullinger M, Gieler U, Klein GF, Walter Schultz-Amlung W. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie [Recommendations for the assessment of quality of life in dermatology] *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004 Sep;2(9):802-806. doi: 10.1046/j.1439-0353.2004.04505.x.
25. Zic JA, Miller JL, Stricklin GP, King Jr. LE. The North American experience with photopheresis. *Ther Apher*. 1999 Feb;3(1):50-62. doi: 10.1046/j.1526-0968.1999.00142.x.
26. Chukhlovin AB. Gender factor in hematopoietic stem cell transplantation. *CTT*. 2020 March-Apr;9(1):13-21. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-13-21.
27. Kim H-I, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul;26(4):335-342. doi: 10.4062/biomolther.2018.103.
28. Wollina U, Liebold K, Kaatz M, Looks A, Stuhler A, Lange D. Survival of patients with cutaneous T-cell lymphoma after treatment with extracorporeal photochemotherapy. *Oncol Rep*. Nov-Dec 2000;7(6):1197-1201. doi: 10.3892/or.7.6.1197.
29. Nagatani T, Matsuzaki T, Kim S, Baba N, Osawa J, Sugiyama A, Komatsu H, Ichiyama S, Takahashi Y, Miyamoto H, Nakajima H. Treatment of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) with extracorporeal photochemotherapy—preliminary report. *J Dermatol*. 1990 Dec;17(12):737-745. doi: 10.1111/j.1346-8138.1990.tb03022.x.
30. Knobler E, Warmuth I, Cocco C, Miller B, Mackay J. Extracorporeal photochemotherapy—the Columbia Presbyterian experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002 Aug;18(5):232-237. doi.org/10.1034/j.1600-0781.2002.02762.x.
31. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, Kinney MC, Shyr Y, Wilson DC, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Dec;35(6):935-945. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90118-8.
32. Rao V, Ryggen K, Aarhaug M, Dai HY, Jorstad S, Moen T. Extracorporeal photochemotherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma: is clinical response predictable? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Oct;20(9):1100-1107. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01745.x.
33. Duvic M, Chiao N, Talpur R. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg*. Jul-Aug 2003;7(4 Suppl):3-7. doi: 10.1007/s10227-003-5001-1.
34. Booken N, Weiss C, Utikal J, Felcht M, Goerdts S, Klemke CD. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sezary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Jun;8(6):428-438. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07319.x.
35. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbric JJ, Shaw BE, Potter MN, Cavenagh J, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jul;49(7):865-872. doi: 10.1038/bmt.2014.39.
36. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2667-2674. doi: 10.1182/blood-2008-03-141481.
37. Jagasia M, Scheid C, Socié G, Ayuketang Ayuk F, Tischer J, Donato ML, et al. Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Adv*. 2019 Jul 23;3(14):2218-2229. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000145.
38. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Feb;19(4):357-68. doi: 10.1038/sj.bmt.1700672.
39. Worel N, Leitner G. Clinical Results of Extracorporeal Photopheresis. *Transfus Med Hemother*. 2012 Aug;39(4):254-262. doi: 10.1159/000341811.
40. Medical Advisory Secretariat. Extracorporeal photopheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006 ;6(6):1-82.
41. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015 Mar-Apr;81(2):124-135. doi: 10.4103/0378-6323.152169.
42. Perotti C, Torretta L, Viarengo G, Roveda L, Bernuzzi S, Carbone S, et al. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica*. 1999 March;84(3):237-241. doi.org/10.3324/%25x.
43. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion*. 2010 Jun;50(6):1359-1369. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02577.x.

44. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Shaw BE, Potter MN. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012 Jul;158(1):46-61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x.

Danksagung

Für meine Eltern, die mir meinen Werdegang ermöglichten.

Dem Personal der Klinik für Dermatologie und insbesondere Herrn Prof. Dr. Jünger und Herrn Dr. Arnold danke ich für die gute Zusammenarbeit und stetige Förder- und Forderung.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wurde der Lebenslauf entfernt.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.