

Ichthyo¹-Therapie als alternative Behandlung für Patienten mit Psoriasis: Eine Pilotstudie

Martin Grassberger und W. Hoch
Medizinische Universität Wien
Sensengasse 2, A-1090 Wien, Österreich

Die Ichthyo-Therapie mit den so genannten „Doktorfischen aus Kungal“ (Garra rufa) hat sich bei Patienten mit Psoriasis in den heißen Quellen des türkischen Orts Kungal als wirkungsvoll erwiesen. Unsere Studie bewertet die Wirksamkeit und Sicherheit der Ichthyo-Therapie **in Verbindung mit kurzzeitiger UVA Bestrahlung** bei der Behandlung von Psoriasis unter kontrollierten Bedingungen. Die Auswertungen basieren auf 67 Psoriasis-Patienten. Die haben sich drei Wochen einer Ichthyo-Therapie unterzogen. Sie wurden zwischen 2002 und 2004 ambulant in einer Einrichtung in Niederösterreich behandelt.

Die wesentlichen Untersuchungsgrößen sind folgende: Der relative Rückgang des PASI-Wertes, d.h. wie hoch ist der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ihres PASI - Wert von $\geq 75\%$ (PASI-75) und von $\geq 50\%$ (PASI-50)? Das Ergebnis aus Sicht der Patienten anhand eines patientenorientierten Fragebogens. Ein weiterer Fragebogen vom März 2005, um die Stabilität des Ergebnisses zu überprüfen. Die Sicherheit wurde beurteilt, indem man Nebenwirkungen und bedeutende Anzeichen abfragte.

Insgesamt verringerte sich der PASI-Wert durchschnittlich um 71,7 % gegenüber dem Ausgangswert. Von den 67 Patienten der Studie erzielten 31 (46,3 %) einen PASI-75. 61 Patienten (91%) hatten nach der Studie einen verbesserten PASI von mindestens PASI-50. Die Patienten waren ausdrücklich sehr zufrieden mit der Behandlung.

Im Durchschnitt waren die Patienten 8,58 Monate erscheinungsfrei. 95% der Patienten waren zwischen 6,05 und 11,11 Monate ohne störende Hauterscheinungen. Die Patienten wurden darum gebeten, die Ichthyo-Therapie mit anderen zu vergleichen, die sie vorher ausprobiert hatten. 87,5 % waren der Meinung, dass die Ichthyo-Therapie bei ihnen zu besseren Ergebnissen geführt hat. 65 % gaben an, dass nach Ende der Erscheinungsfreiheit ihre Psoriasis weniger stark wieder aufgetreten ist, als vor der Behandlung. Es gab keine bedeutenden nachteiligen Vorfälle.

Die Studie zeigt, dass die Ichthyo-Therapie eine brauchbare Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Psoriasis ist, die zusätzlich ein hohes Sicherheitsprofil aufweist.

Eine der ungewöhnlichsten, alternativen Behandlungsmöglichkeiten bietet der so genannte „Doktorfisch von Kungal“, einem Ort in Anatolien (Zentral-Türkei). Diese Behandlung wurde zuerst in „The Lancet“ 1989 erwähnt. Aber die Details der Behandlung wurden erst vor kurzem von Ozcelik et al. veröffentlicht. Nach Ansicht der Autoren leben in

¹ = Fisch

den Becken der heißen Quellen von Kangal zwei unterschiedliche Fischarten: *Cyprinion macrostomus* und *Garra rufa*. Beide Fische gehören zur Familie der Karpfen und Minnows (kleiner Fisch) (Cyprinidae).

Garra rufa wird als Haupttherapeut betrachtet. Diese Fischart lebt normalerweise am Boden. Dort saugt sie sich am Felsen mit ihrem unteren, sichelförmigen Maul fest und lebt von Pflanzen- und Tierplankton. In den heißen Pools von Kangal sind aber Pflanzen- und Tierplankton knapp. Deshalb ernähren sich die Fische von den Hautschuppen der Badegäste. Das soll angeblich Krankheiten wie Psoriasis und Atopische Dermatitis (Hautentzündung) abheilen.

Ob diese bemerkenswerte Behandlung auch außerhalb von Kangals heißen Quellen in der Türkei wirkt, ist unbekannt. Da es viel unwissenschaftliche und irreführende Bezeichnungen für diese Art von Therapie gegeben hat, schlagen wir die Bezeichnung „Ichthyo-Therapie“ vor. Das stimmt mit anderen so genannten Bio-Therapien überein, wie z.B. die Maden-Therapie (sterilen Fliegenlarven), Hirudo-Therapie (Blutegel) und Apit-Therapie (Bienengift).

In dieser Studie untersuchten wir, wie wirksam und wie sicher eine Ichthyo-Therapie bei Patienten mit Psoriasis ist, wenn sie mit kurzfristiger UVA-Strahlung kombiniert wird. Die Behandlung fand in einer ambulanten Behandlungseinrichtung statt.

Patienten und Methoden

Patienten

Wir analysierten 67 Patienten mit der Diagnose Psoriasis. Sie haben sich einer dreiwöchigen Ichthyo-Therapie unterzogen, kombiniert mit einer kurzen UVA-Sonnenbett-Behandlung. Die Studie fand zwischen 2002 und 2004 in einer ambulanten Behandlungseinrichtung in Niederösterreich statt. Alle Patienten litten unter einer gemäßigten bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis. Die Patienten hatten sich selbst an die Behandlungseinrichtung gewendet, um ihre Symptome los zu werden. Die Kosten dieser Behandlung wurden nicht von der Krankenversicherung der Patienten übernommen. Alle Patienten waren über die Studie informiert und hatten schriftlich zugestimmt, daran teilzunehmen. Sie wurden während der Behandlung ständig medizinisch überwacht.

Behandlungsdetails

Die Behandlung dauerte 3 Wochen. Ein tägliches, zweistündiges „Fischbad“ wurde in einer Badewanne bei angenehm warmer Temperatur (36-37°C) genommen. Bestrahlt wurden Patienten, die keine Kontra-Indikation zur UV-Bestrahlung hatten (wenn über UV-verursachten Hautkrebs berichtet wurde). Das Standgerät, das verwendet wurde, war ein handelsüblicher Schnellbräuner (Cyclone 60 mit 60 Cosmolux VHR160 Lampen, CMC Sun Capsule USA). Nach jedem „Fischbad“ wurde zwischen 3-5 Minuten bestrahlt, abhängig vom Hauttyp. Nach der UV-Bestrahlung trugen die Patienten eine Haut-Lotion auf (Apotheke Neunkirchen, Österreich). Dieses Pflegemittel enthielt Glycerin enthalten, Butyrospermum parkii (Shea-Butter) und Aloe Vera Extrakt. Wenn die Psoriasis auch den Kopf befallen hatte, wurde der Kopf des Patienten vor Behandlung rasiert.

Behandlungs-Wannen

Die Behandlungswannen waren aus nahrungsmittel-sicherem Plastik (Chemo®, Weinstadt, Deutschland). Sie hatten eine Kapazität von 1.100 l und wurden zu 80 % gefüllt. Zwischen 250 und 400 Fischen wurden, abhängig von der Größe und der Intensität der Hautverletzungen verwendet. Die Badewannen waren ausgerüstet mit einem durchdachten Süßwassersystem, deren technischen Details an anderer Stelle veröffentlicht werden. Das Wasser in den Wannen wurde ständig gefiltert und entkeimt durch eine Filterpumpe (700 Liter pro h) und eine UVC Wasser-Sterilisations-Vorrichtung. Es wurde gleichzeitig mit Sauerstoff angereichert. Das Wasser wurde komplett 3-4 Mal pro Tag komplett ausgetauscht. Ein Thermostat sorgte für eine angenehme Wassertemperatur zwischen 36 und 37°C.

Die Fische, die für die Behandlung verwendet wurden, kamen aus einer angrenzenden Zuchtanlage. Sie waren zwischen 5 bis 10 Zentimeter lang und durchschnittlich 1,5 Jahre alt. Im Gegensatz zu Kangal, wo sie infolge der hohen Temperaturen der Quelle kaum Nährstoffe finden, wurden die Fische hier mit handelsüblicher Fischnahrung ernährt (TetraMin®, Tetra- GmbH, Melle, Deutschland). Sie wurden täglich, nach der Behandlung gefüttert. Jeden Monat wurde das Wasser auf Bakterien (*Legionella*) und Keime (*Pseudomonas aeruginosa*) kontrolliert. Die Fische wurden ständig auf Krankheiten untersucht, um jedes Risiko einer möglichen Infektion auszuschließen. Da den Fischen nur handelsübliche Fischnahrung gegeben wurde, bestand auch nicht die Gefahr von Fischbandwürmern.

Jedem Patienten wurde während der dreiwöchigen Behandlung seine eigene Badewanne zugeteilt. Keine zwei Patienten teilten sich während dieser Periode die gleiche Wanne. Nach der drei Wochen Behandlungszeit wurde jede Wanne zusammen mit der technischen Ausrüstung desinfiziert.

Einschätzung

Klinische Einschätzung

Wie gut diese Therapie wirkt, sollte im Wesentlichen daran gemessen werden, ob der PASI (Psoriasis Area Severity Index) zurückgegangen ist . Wie viel Patienten weisen in der dritten Woche eine 50 %-ige bzw. 75 %-ige Verbesserung des PASI- Werts auf?

Der PASI ist ein Wert, den der Arzt bestimmt, um festzustellen, wie wirksam eine klinische Studie ist. Dieses Verfahren ist von der US Food and Drug Administration anerkannt. Für die Festlegung des PASI werden verschiedene Dinge unterschiedlich gewichtet: der Umfang der befallenen Hautoberfläche, die Intensität der Entzündung (Rötung), die Art der Schuppung und die Härte des Schuppenbelags (Plaques). PASI-75 wird gegenwärtig als optimaler End-Zustand bei einem klinischen Versuch anerkannt. PASI-50 wird ebenfalls als ein klinisch bedeutender Endpunkt in der Behandlung von Psoriasis angesehen. Bei unserer Studie wurde der PASI festgelegt aufgrund hoch auflösender digitaler Farbfotos, aufgenommen vor oder gleich am Beginn der Behandlung und am Ende der dritten Woche Behandlungswoche.

Zusätzlich wurden die Patienten danach eingeteilt, wie gut sie auf die Behandlung angesprochen haben:

- Vollständiges Ansprechen auf die Therapie bei >95 %-iger Verbesserung des PASI.
- Gutes oder deutliches Ansprechen auf die Therapie bei 75 – 94 %-iger Verbesserung des PASI.

- moderates, sichtbares Ansprechen auf die Therapie bei 50 – 74 %-iger Verbesserung des PASI.
- geringfügiges Ansprechen auf die Therapie bei bis zu 25 %-iger Verbesserung des PASI.
- kein Ansprechen auf die Therapie bei weniger als 25 %-iger Verbesserung des PASI.

Resultate aus Sicht der Patienten

Die persönliche Einschätzung der Patienten wurde über einen Fragebogen erfasst, der sofort nach der dreiwöchigen Behandlung ausgefüllt werden musste. Im März 2005 erhielten alle Patienten einen Anschlussfragebogens. Darin wurden sie gefragt, wie lange sie erscheinungsfrei waren, wie viel verschiedene Behandlungen (Kuren) sie vor der Ichthyo-Therapie gemacht hatten, wie schwer ein möglicher Rückfall ausgefallen ist und wie zufrieden sie persönlich mit der Ichthyo-Therapie im Vergleich zu vorhergehenden Behandlungen waren. An diesem Punkt lief die Zeit für die Studie ab, bei den Befragten der Therapieabschluss zwischen drei Monaten fast drei Jahren zurücklag.

Sicherheit Auswertung

Die Sicherheit und die Verträglichkeit der Therapie wurden dadurch gewährleistet, dass man die Patienten wöchentliche körperlich untersuchte.

Resultate

Eigenschaften der Patienten

67 Patienten, 39 männliche und 28 weibliche, beteiligten sich an dieser Studie. Alle 67 Patienten führten die dreiwöchige Behandlung durch. Sie waren zwischen 10 und 75 Jahre alt (Mittelwert: 41 Jahre). Durchschnittlich litten die Patienten seit 13,9 Jahren an Psoriasis (zwischen 1 und 35 Jahre lang).

Wirksamkeit der Behandlung

Vom Arzt festgestellte Resultate

Am Ende der dreiwöchigen Behandlung erreichten 31 der 67 Patienten (46,3 %) den PASI-75 und 30 weitere Patienten (44,8 %) den PASI-50. Vollständig sprachen 3 Patienten (4,5 %) auf die Therapie an, gut oder deutlich waren die Resultate bei 29 (43,3 %), moderate, d.h. sichtbare Verbesserungen gab es bei ebenfalls 29 Patienten (43,3 %) und nur bei 6 Patienten (8,9 %) waren die Wirkungen geringfügig. Kein Patient reagierte überhaupt nicht auf die Therapie.

Vom Patienten festgestellte Resultate

In einem kurzen Fragebogen, der sofort nach den 3 Wochen der Behandlung ausgegeben wurde, berichteten die Patienten darüber, wie zufrieden sie mit der Behandlung waren. Von den 67 Anschlussfragebögen, die den Patienten im März 2005 geschickt wurden, waren 3 nicht zustellbar. Vierzig Fragebögen (60 %) wurden zurückgeschickt.

Durchschnittlich war die Behandlung seit 21,8 Monaten abgeschlossen. Berichtet wurde erscheinungsfreien Zeiten zwischen 1 und 30 Monaten, im Mittel 8,58 Monate. Zwei Patienten (5,1 %) hatten noch keinen Rückschlag, als der zweite Fragebogen beantwortet werden musste. Bei diesen beiden Patienten war die Therapie seit 12 beziehungsweise seit 26 Monaten abgeschlossen.

Im Durchschnitt hatten die Patienten vorher fünf (5 ± 3) andere Therapien ausprobiert. Die Angaben schwankten zwischen 0 und 12. Verglichen mit anderen Therapien meinten

87,5 % der Patienten, dass die Ichthyo-Therapie bei ihnen ein besseres Ergebnis gebracht hat. 65,1 % gab an, dass nach dem Rückfall ihre Symptome weniger schwer waren, als früher.

Sicherheit Auswertung, Nebenwirkungen

Während der Behandlung wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet. Ein Patient mit einem Ekzem berichtete darüber, dass geöffnete verkrustete Verletzungen vorübergehend geblutet hätten. Zwei weitere Patienten UV klagten über Hautreizungen (Erythema) aufgrund der UV-Bestrahlung. Während der Studie wurden keine klinisch bedeutenden Nebenwirkungen beobachtet. Die Ichthyo-Therapie kombiniert mit UVA – Bestrahlung wurde im Allgemeinen gut vertragen.

Diskussion

Diese zurückblickende Studie zeigt, dass Ichthyo-Therapie in Verbindung mit kurzfristiger UVA Strahlung eine wirkungsvolle und sichere Behandlung bei der Psoriasis vulgaris ist. Nach einer dreiwöchigen Wochen Behandlung mit dem „Doktorfisch von Kangal“ Garra rufa erreichten 46,3 % der 67 Patienten den PASI-75 und weitere 44,8 % mindestens den PASI-50.

Es ist allgemein anerkannt, dass eine Verbesserung des PASI – Wertes um 75 % ein erfolgreicher Endpunkt für klinische Versuche ist. Es ist deutlich nachgewiesen, dass eine 50 %-ige Verbesserung des PASI - Wertes die Lebensqualität der Patienten verbessert. Diese Ergebnisse werden durch die Resultate des Fragebogens bestätigt, der von den Patienten sofort nach der Behandlung ausgefüllt wurde.

Anschlussbefragung

Die Resultate der Anschlussbefragung zeigen, dass die meisten Patienten mit der Ichthyo-Therapie zufriedener als mit jeder anderen vorher ausprobierten Behandlung waren. Das kann zumindest teilweise auch mit der ziemlich langen Erscheinungsfreiheit erklärt werden, die im Mittel 8,6 Monate anhielt.

Die Rücklaufquote der Antworten ist zwar vergleichbar mit denen anderer per Post verschickter Fragebogen-Aktionen. Jedoch darf man nicht ausschließen, dass möglicherweise gerade diejenigen Patienten nicht geantwortet haben, bei denen ungünstigere Resultate vorliegen, z.B. die einen früheren Rückfall hatten. Sie könnten geneigt sein, nicht auf einen erneuten Fragebogen zu reagieren.

Kombination mit UV-Strahlung

In dieser Studie wurde auch nachgewiesen, dass eine Ichthyo-Therapie, kombiniert mit UVA – Bestrahlung, im Allgemeinen gut vertragen wird. In unserer Studie waren es lediglich drei Patienten, die geringe Nebenwirkungen bei sich beobachtet hatten. Zwei dieser drei Patienten bekamen nach der UVA - Behandlung Hautrötungen.

Bisher wurde allgemein vor längeren und häufigeren UVA – Behandlungen gewarnt, weil ein Hautkrebs-Risiko und Veränderungen der Haut nicht auszuschließen seien. Eine neue Studie weist darauf hin, dass vor allem UVB -, aber nicht UVA - Strahlung Melanome verursachen kann. Trotzdem schlagen wir vor, zu untersuchen, wie Ichthyo-Therapie in Kombination mit Breitband-UVB und Schmalband-UVB wirkt.

Mögliche Wirkungsmechanismen

Es gibt verschiedene Erklärungsversuche, weshalb die Ichthyo-Therapie in der Türkei wirkt. Zum einen ist es der körperliche Kontakt mit dem Fisch: Er knabbert an der schuppigen Haut und sorgt dafür, dass die Schuppen schnell verschwinden. Dieses Phänomen wurde durchgehend auch bei unseren Patienten beobachtet. Sie berichteten uns über eine angenehme Mikro-Massage, während der Fisch an ihrer Haut nagt. Es scheint, dass der Fisch erkrankte Hautregionen gegenüber gesunden bevorzugt. Vielleicht es ist nur einfacher, an dieser Oberfläche zu nagen.

Ein anderer Grund für die Wirksamkeit dieser Therapie in der Türkei liegt in der natürlichen UV-Strahlung, wie sie in der Höhe (1650 m) des Badekurortes Kangal vorzufinden ist. Photo-Therapie ist eine anerkannte Behandlungsoption für Patienten mit einer Psoriasis, die über den ganzen Körper verteilt ist. Klima-Therapie gilt als die einfachste Form der Behandlung. Dadurch, dass die Fische gleichzeitig die Schuppung verringern, gelangen die UV-Strahlen leichter in die Lederhaut. Das wäre auch eine Erklärung dafür, dass eine kombinierte Ichthyo- und UVA-Therapie bessere Resultate erzielt, als die alleinige Behandlung auf der UVA-Sonnenliege.

Eine dritte vorgeschlagene Erklärung, weshalb die Ichthyo-Therapie in Kangal wirkt, begründet das mit dem hohen Anteil von Selen ($1,3 \text{ mg pro Liter}^{-1}$) im heißen Quellenwasser. Ozcelik und andere argumentieren, dass Selen ein wichtiger Faktor zum Behandlungserfolg in Kangal sei. Das Wassers, das in unserer Studie benutzt wurde, hatte nur eine Selenkonzentration von $<5 \mu\text{g l}^{-1}$. Folglich ist es unwahrscheinlich, dass Selen zur Wirksamkeit einer Ichthyo-Therapie beiträgt, wie sie in der vorliegenden Untersuchung beobachtet werden konnte.

Als vierte Erklärungsmöglichkeit, ebenso vorgeschlagen von Ozcelik und anderen, wird ein „umgekehrter Koebner-Effekt“ vermutet. Dieses Phänomen wird beobachtet, wenn ein mit Psoriasis befallener Bereich langsam abheilt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Zerstörung der Hauterhebungen innerhalb des betroffenen Gewebes die Schlüsselrolle spielt, um zu verhindern, dass sich die Zellen in der psoriatischen Oberhaut weiter vermehren. Folglich scheint es unwahrscheinlich, dass ein „umgekehrter Koebner – Effekt“ zur beobachteten Wirksamkeit der Ichthyo-Therapie beiträgt.

Schließlich werden psychologische Faktoren wie Stress als verursachend oder verschlimmernd bei Psoriasis angesehen. So könnte das zweistündige, tägliche Fischbad, das die meisten Patienten als angenehm und entspannend empfunden haben, zum beobachteten Behandlungseffekt beigetragen haben. Es verringerte den Stress der Patienten und erhöhte ihr psychologisches Wohlbefinden.

Behandlung-Protokoll

Es gab zwei wichtige Unterschiede zwischen unserer Studie und der Untersuchung von Ozcelik und anderen:

Zum einen blieben in unserer Studie die Patienten nur zwei Stunden pro Tag in der Behandlungswanne. Der durchschnittliche Aufenthalt in den Pools von Kangal dagegen betrug $7,4 \text{ Stunden} \pm 1,1$ pro Tag. Diese verkürzte Behandlungszeit machte die Ichthyo-Therapie annehmbarer für die Patienten. Gleichzeitig fiel es ihnen leichter, die Anweisungen des Arztes zu befolgen (compliance).

Zum zweiten wurde jedem Patienten eine persönliche Badewanne zugeteilt, und die Fische hatten nur Kontakt mit einem einzelnen Patienten. In den Pools der heißen Quelle von Kangal nehmen die Patienten ihr Bad mit 10 - 20 anderen Patienten gleichzeitig, wie Grassberger persönlich beobachtet hat. Diese Methode könnte für einige Patienten nicht annehmbar sein, und ein mögliches hygienisches Risiko kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

Es ist offensichtlich, dass viele Fragen unbeantwortet bleiben hinsichtlich der optimalen Berichterstattung über die Ichthyo-Therapie. In Ermangelung weiterführender Studien empfehlen wir, das vorliegende Protokoll als Anleitung zu verwenden.

Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung ist nur begrenzt aussagefähig, weil nur eine verhältnismäßig kleine Zahl von Patienten behandelt werden konnte und es keine Kontrollgruppe gab. Randomisierte Studien sind notwendig, um die Ichthyo-Therapie mit anderen Behandlungen zu vergleichen, z.B. Wasser mit der UV-Therapie allein. Es ist erforderlich, die Behandlung außerdem zu bewerten anhand von standardisierten, gesundheitsbezogenen Fragebögen zur Lebensqualität.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ichthyo-Therapie aufgrund des beobachteten Nutzens zusammen mit dem vorteilhaften Sicherheitsprofil und kombiniert mit einer kurzen UVA - Behandlung eine entwicklungsfähige Behandlungsoption für Patienten mit Psoriasis vulgaris ist. Aber es sind weitere, kontrollierte Studien nötig, um die Wirksamkeit dieser unüblichen Behandlungsmethode endgültig zu bewerten.