

Grundlagen der Fototherapie

Basic Principles of Phototherapy



M. Krug, M. Berneburg

Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

VNR

2760512012137990480

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291729>
 Akt Dermatol 2012; 38:
 138–146 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Markus Krug
 Universitäts-Hautklinik
 Eberhard-Karls-Universität
 Liebermeisterstr. 25
 72076 Tübingen
 markus.krug@
 med.uni-tuebingen.de

Lernziele

- ▼ Kenntnisse im Bereich Fototherapie:
 - ▶ Grundlagen und Wirkmechanismen
 - ▶ Indikationen
 - ▶ Durchführung der einzelnen Fototherapie-modalitäten
 - ▶ Unerwünschte Wirkungen der Fototherapie

Einleitung

▼ Im Rahmen dieser Fortbildung liegt die Fokussierung vor allem auf der korrekten Indikationsstellung und der praktischen Durchführung der einzelnen Fototherapiemodalitäten. Nachfolgend werden für alle Formen der Fototherapie deren Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Therapien und die möglichen unerwünschten Wirkungen zusammen besprochen, wobei die Wirkmechanismen, die den einzelnen fototherapeutischen Modalitäten zugrunde liegen, aus Platzgründen nur kurz angesprochen werden. Ziel dieses Artikels ist es, dem Leser einen schnellen Einstieg in die tägliche Praxis der Fototherapie zu ermöglichen. Darüber hinaus ist jedoch unerlässlich, unter Anleitung eines in der Fototherapie erfahrenen Dermatologen klinische Erfahrung in der Indikationsstellung und vor allem auch in der Dosierung zu sammeln, um für den Patienten eine sichere und effiziente Therapie gewährleisten zu können.

Physikalische Grundlagen

▼ Die UV-Strahlung ist der Teil der elektromagnetischen Strahlung, der sich von etwa 400–200 Nanometer (nm) erstreckt. Sie gehört zusammen mit dem sichtbaren Licht und der Infrarotstrahlung zum Spektralbereich des Sonnenlichts. Die Wirkung der UV-Strahlung auf das Hautorgan hängt im Wesentlichen von der jeweiligen Wellenlänge ab. Anhand der biologischen Wirkungen sowie auf Konventionen beruhend erfolgt die

Unterteilung in UV-C, UV-B und UV-A. Die kurzwellige UV-C-Strahlung, die den Wellenlängenbereich von unter 280 nm einnimmt, spielt vor allem in unseren Breiten nahezu keine biologische Rolle, weil es durch die Ozonschicht der Stratosphäre fast komplett abgefiltert wird. Dagegen passiert die UV-B-Strahlung (280–320 nm) in ausreichendem Maße die Atmosphäre und ruft ihre biologische Wirkung hauptsächlich in der Epidermis hervor, in der diese Wellenlängen vorwiegend absorbiert werden. Der Wellenlängenbereich der UV-A-Strahlung (320–400 nm) hat eine größere Eindringtiefe und wird überwiegend in der Dermis absorbiert, wo somit auch die größte biologische Wirkung erzielt wird. Der UV-A-Wellenlängenbereich wird nochmals in UV-A2 (320–340 nm) und UV-A1 (340–400 nm) unterteilt. In der Fototherapie wird nur der UV-A1-Anteil genutzt (◉ **Abb. 1**).

Die Wirkung der Fototherapie auf das Hautorgan ist im Wesentlichen abhängig von den jeweiligen Wellenlängen der verwendeten UV-Strahlen. In der Therapie von Hauterkrankungen kommen UV-A- und UV-B-Strahler zum Einsatz.

Allgemeine Darstellung der Wirkmechanismen

▼ Die Wirkungen der Fototherapie und Fotochemotherapie auf das Hautorgan sind vielgestaltig und nach heutigem Wissenstand auf folgenden pathophysiologischen Grundlagen basierend. Grob vereinfachend werden heute die Induktion von DNA-Schäden, immunomodulatorische Wirkungen, die Induktion von Apoptose und eine Interaktion mit dem Kollagenstoffwechsel als die wichtigsten Faktoren angesehen [1].

Die Induktion von DNA-Schäden mit folgender immunomodulatorischer Wirkung und Induktion von Apoptose sowie Interaktionen mit dem Kollagenstoffwechsel werden nach heutigem Wissenstand als die wichtigsten Wirkmechanismen der Fototherapie angesehen.

DNA-Schäden Es werden unterschiedliche Formen von DNA-Schäden beobachtet, und diese sind dabei von der Wellenlänge des UV-Spektrums abhängig. So konnte man für Wellenlängen aus dem UV-B-Bereich vor allem eine Bindung von benachbarten Thyminen, zu sogenannten Zyklobutylpyrimidindimeren, beobachten. Wenn die Fotoprodukte in der Zelle nicht repariert werden, kann es bei der DNA-Replikation zu Mutationen oder Strangabbrüchen kommen [2]. DNA-Schäden, basierend auf der UV-A-Strahlung, hingegen sind nach den heutigen Erkenntnissen durch die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bedingt. Diese führen zur Bildung von Thyminglykolen oder 8-oxo-Guanosinen. Bei der PUVA-Therapie interkaliert der Fotosensibilisator zwischen den DNA-Strängen, und die nachfolgende UV-A-Bestrahlung führt dazu, dass sich die DNA-Stränge durch Crosslinkbildung kovalent verbinden. Alle diese DNA-Schäden beeinflussen innerhalb der Zellen zentrale Prozesse, wie DNA-Reparatur und Genexpression.

Apoptose Häufen sich in einer UV-exponierten Zelle die Anzahl der DNA-Schäden, führt dies normalerweise zum programmierten Zelltod, der sogenannten Apoptose [3]. Dieser Vorgang betrifft nicht nur Keratinozyten der Epidermis, sondern vor allem auch Lymphozyten, die die Dermis und Epidermis infiltrieren. Was der gesunden Haut physiologischerweise als Schutzmechanismus dient, nutzt man bei der UV-Therapie, z.B. bei Psoriasis bzw. atopischer Dermatitis, zur Reduktion des entzündlichen Infiltrats oder bei Mycosis fungoides zur Zerstörung des Tumordinfiltrats durch Apoptoseinduktion der spezifischen T-Zellen.

Immunmodulation Neben dieser einfachen Reduktion von Entzündungszellen wird auch ein Funktionsverlust von epidermalen Langerhanszellen und dermalen dendritischen Zellen beobachtet, wodurch eine auf das Hautorgan begrenzte Immunsuppression bedingt wird. Weitere zentrale Wirkmechanismen sind nach heutigem Kenntnisstand immunomodulatorische Effekte, wie sie z.B. bei der UV-Behandlung der Psoriasis beobachtet werden. Dabei kommt es zu einer Verschiebung der Zytokinexpression innerhalb der Th1- und Th2-Lymphozyten. Die Zytokine der Th2-Lymphozyten werden stärker exprimiert und die der Th1-Lymphozyten erfahren eine Suppression. Da bei der Psoriasis genau das entgegengesetzte Zytokinmuster beobachtet wird, kann die Fototherapie wieder zu einer Normalisierung auf Zytokinebene beitragen und die Abheilung der Psoriasisplaques induzieren.

Trotz dieser dargestellten immunomodulatorischen Wirkungen werden interessanterweise bei der Fototherapie keine gehäuft Infektionen des Hautorgans beobachtet. Neuere Arbeiten führen dies auf die Induktion von antimikrobiellen Peptiden durch die UV-Strahlen zurück, die eine

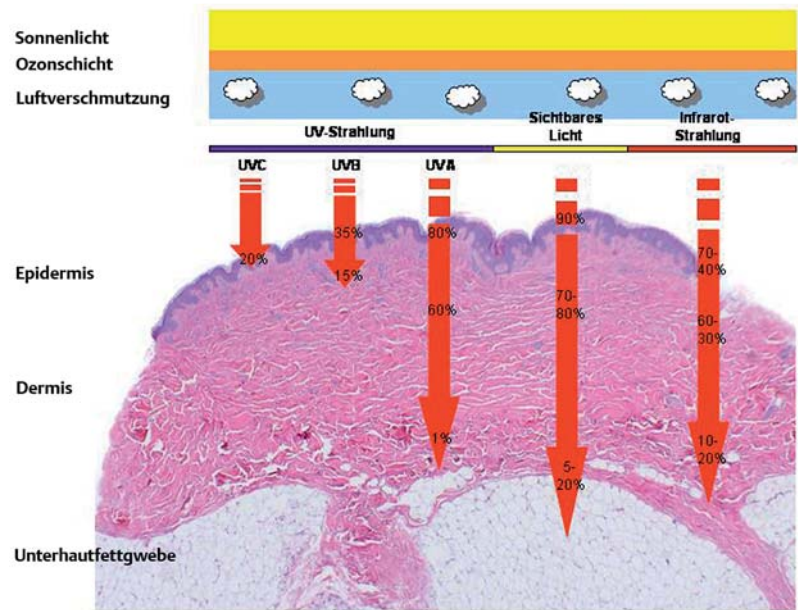


Abb. 1 Fotobiologische Wirkungen der Sonnenstrahlung auf das Hautorgan. Die roten Pfeile veranschaulichen orientierend bis in welche Schichten von Epidermis, Dermis bzw. Unterhautfettgewebe UV-Strahlung (zu welchem Anteil in Prozent) eindringt (Bild: Universitäts-Hautklinik Tübingen).

Besiedelung der Haut mit pathogenen Keimen verhindert [4].

Eine Induktion von antimikrobiellen Peptiden durch UV-Strahlen kann eine Besiedelung der Haut mit pathogenen Keimen verhindern.

Sklerosierung Neben den immunomodulatorischen Wirkungen, die eine Verbesserung bei chronisch entzündlichen Dermatosen bewirken, kann die Fototherapie (vor allem die UV-A1-Strahlung) auch sklerosierende Hauterkrankungen günstig beeinflussen. Diese Effekte beruhen auf Interaktionen mit dem Kollagenstoffwechsel dermalen Fibroblasten. Dabei wird durch einen direkten Einfluss auf die Fibroblasten die Kollagensynthese herunterreguliert. Durch die Induktion von Kollagenasen (Matrix-Metalloproteinasen) wird zusätzlich überschüssiges Kollagen abgebaut [5]. Die Kombination dieser Effekte mit den immunsuppressiven Wirkungen können sehr gut das Ansprechen vor allem der UV-A1-Fototherapie auf Erkrankungen wie Sklerodermie der Haut, Lichen sclerosus et atrophicus und die sklerodermiforme Variante der Graft-versus-Host-Erkrankung erklären.

UV-B-Fototherapie

Die wichtigsten Indikationen für die UV-B-Fototherapie sind Psoriasis, atopische Dermatitis, Pruritus-erkrankungen, Parapsoriasis en plaques und Frühstadien der Mycosis fungoides. Auch zur



Tab. 1 Empfehlung zur Anfangsdosis und Dosisschema für die UV-B-Fototherapie (UV-B-Breitband und UV-B 311 nm) [6].

Schritt 1 (optional)	Bestimmung der MED	Ableseung nach 24 Stunden	
Schritt 2	Therapiestart: erste Dosis entsprechend Standarddosis nach Fotohauttyp* (nach Fitzpatrick) oder 70 % der MED		
	*Fotohauttyp	Breitband-UV-B	UV-B 311 nm
	I	20 mJ/cm ²	200 mJ/cm ²
	II	30 mJ/cm ²	300 mJ/cm ²
	III	40 mJ/cm ²	400 mJ/cm ²
Schritt 3	Fortsetzung der Therapie mit einer Frequenz von 3–6-mal pro Woche	kein Erythem	Steigerung um 30 %
		minimales Erythem	Steigerung um 20 % (15 % nach 2 Behandlungen)
		persistierendes, asymptomatisches Erythem	keine Steigerung
		schmerzhaftes Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung	keine Bestrahlung bis zum Abklingen der Symptome
Schritt 4	Wiederaufnahme der Therapie	nach Abklingen der Symptome	Reduktion der letzten Dosis um 50 %, weitere Steigerungen um 10 %

Cave: Dieses Schema kann lediglich eine Entscheidungshilfe darstellen und sollte im Einzelfall immer anhand des aktuellen klinischen Befunds validiert und durch einen in der Fototherapie erfahrenen Dermatologen angepasst werden!

Hardeningtherapie der polymorphen Lichtdermatose wird sie heute eingesetzt [6].

Breitband-UV-B-Fototherapie Bei der Breitband-UV-B-Fototherapie kommen Strahler zum Einsatz, die Wellenlängen des gesamten UV-B-Spektrums (280–320 nm) emittieren. In dem Bemühen, die Wirksamkeit der UV-B-Fototherapie zu erhöhen, wurden Fluoreszenzlampen entwickelt, die ihre Energie in einem sehr engen Wellenlängenbereich um 311 nm ausstrahlen und nicht nur bei Psoriasis, sondern auch bei einer Vielzahl weiterer entzündlicher Dermatosen effektiv eingesetzt werden konnte. Im Verlauf zeigten klinische Studien eine Überlegenheit der UV-B-311-nm-Therapie gegenüber der Breitband-UV-B-Therapie für Psoriasis, atopisches Ekzem, Vitiligo und die Hardeningtherapie der polymorphen Lichtdermatose [7–11].

Die UV-B-311-nm-Fototherapie ist der Breitband-UV-B-Therapie in der Behandlung von Psoriasis, atopischem Ekzem, Vitiligo und zur Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose überlegen.

Minimale Erythemdosis Folgt man den aktuell gültigen Empfehlungen zur Durchführung der UV-B-Fototherapie, wäre eine Prüfung der individuellen UV-Empfindlichkeit der Patienten wünschenswert. Dies erfolgt im Allgemeinen durch die Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED). Die MED entspricht dabei der niedrigsten Dosis, bei der ein Erythem gerade noch von der umgebenden, nicht bestrahlten Haut 24 Stunden nach der Bestrahlung abgrenzbar ist. Man beginnt

dann die Therapie mit 70 % der MED. In der täglichen Praxis kann man aber auch aus Gründen der Praktikabilität leitliniengerecht die erste Bestrahlungsdosis angepasst an den entsprechenden Fotohauttyp des Patienten beginnen (☛ Tab. 1). Dabei gelten für die Anfangsdosen abgestuft für die Hauttypen I–IV von 20, 30, 50 und 60 mJ/cm² für Breitband UV-B. Die Anfangsdosen für die Schmalspektrum UV-B-311-nm-Therapie sind jeweils um den Faktor 10 höher [6].

Eine Steigerung der Bestrahlungsdosis ist prinzipiell bei jeder Sitzung möglich, da der Erythemgipfel bei der UV-B-Therapie bereits 12–24 Stunden nach der letzten Bestrahlung auftritt. Eine Behandlungsfrequenz von 3–5-mal pro Woche wird empfohlen. In welchem Umfang die Bestrahlungsdosis gesteigert werden kann, hängt von der Wirkung der vorausgegangenen Bestrahlung ab und kann zwischen 10 und 30 % der zuletzt verwendeten Dosis variieren [6]. Dabei sollte nur bis zur Erythemgrenze bestrahlt werden. Bei asymptomatischen, persistierenden Erythemen sollte keine Steigerung der UV-Dosis erfolgen. Bei schmerzhaften Erythemen mit oder ohne Ödem bzw. Blasenbildung muss die UV-Therapie bis zur Rückbildung der Symptome ausgesetzt werden (☛ Tab. 1). Der Indikator für eine optimale Therapieeinstellung ist somit ein gerade noch erkennbares Erythem der Haut. Zusätzlich muss man beachten, dass bei verschiedenen Hauterkrankungen die läasionale und nicht läasionale Haut unterschiedlich auf die UV-Bestrahlung reagieren. Dies gilt natürlich nicht nur für die UV-B-Fototherapie, sondern auch für alle weiteren Fototherapiemodalitäten. Bei Psoriasis beispielsweise ist die läasionale Haut nicht sehr empfindlich für die UV-Bestrahlung, sodass sich bei dieser Erkrankung die Entscheidung bezüglich der Steigerung der Bestrahlungsdosis vorrangig nach der nicht läasionalen Haut richten sollte. Im Gegensatz dazu ist vor allem bei den kutanen T-Zell-Lymphomen die läasionale Haut empfindlicher für die UV-Strahlen, sodass hier die läasionale Haut in Bezug auf die Dosissteigerung der UV-Therapie beachtet werden muss.

Die UV-B-Behandlung sollte 3–5-mal wöchentlich erfolgen. Je nach Wirkung der vorausgegangenen Bestrahlung kann zwischen 10 und 30 % der letzten Bestrahlungsdosis gesteigert werden.

UV-A1-Fototherapie

Bei der UV-A1-Fototherapie nutzt man den langwelligen Bereich des UV-A-Spektrums (340–400 nm). Um bei dieser Therapie adäquate Dosen in akzeptabler Zeit zu erzielen, kommen Quecksilberhochdrucklampen zum Einsatz, da einfache Röhren hier nicht mehr ausreichen [12]. Erste Studien zur Wirksamkeit der UV-A1-Therapie wurden zur atopischen Dermatitis publiziert [13].



Vor allem die Wirkungen auf den Kollagenstoffwechsel führten zur Erweiterung der Indikation auf sklerosierende Hauterkrankungen. Und so wird die UV-A1-Therapie heute überwiegend bei zirkumskripter Sklerodermie [14], Akrosklerose bei systemischer Sklerodermie, sklerodermiformer Graft-versus-Host-Erkrankung, eosinophiler Fasziitis und Lichen sclerosus et atrophicus eingesetzt. Bei den entzündlichen Dermatosen jedoch zeigt die mittelhoch dosierte UV-A1-Therapie im Vergleich mit der UV-B-Schmalspektrumtherapie keine signifikanten Unterschiede.

Die wichtigsten Indikationen zur UV-A1-Fototherapie stellen heutzutage sklerosierende Hauterkrankungen dar.

Der fototherapeutisch tätige Arzt sollte vor Beginn einer Fototherapie durch eine sorgfältige Anamnese die Anwendung fotosensibilisierender Substanzen sowie das Vorliegen einer UV-getriggerten Dermatoase ausschließen. Dabei sind abhängig vom UV-Spektrum unterschiedliche Wirkungen zu erwarten. Die polymorphe Lichtdermatose und die fototoxisch/fotoallergischen Reaktionen treten eher bei UV-A-Therapie auf, wohingegen die Exazerbation bzw. Erstmanifestation z.B. eines Lupus erythematoses eher bei UV-B-Bestrahlung zu erwarten sind.

Dosis Die Anfangsdosis bei der UV-A1-Fototherapie beträgt für gewöhnlich 10–15 J/cm² und kann bei guter Verträglichkeit auf 50–70 J/cm² gesteigert werden. Die Hochdosis-UV-A1-Therapie mit Dosen von 100–130 J/cm², wie sie ursprünglich für die Therapie der akut exazerbierten atopischen Dermatitis eingesetzt wurde, wird heute kaum noch angewandt, da der zusätzlich zu erwartende therapeutische Nutzen nicht in Korrelation zur verlängerten Therapiedauer steht.

Die Verträglichkeit der UV-A1-Therapie ist im Allgemeinen sehr gut. Nur selten beobachtet man sofort oder 24 Stunden nach der letzten UV-A1 Bestrahlung ein Erythem, welches vor allem bei hohen Dosen nicht ausgeschlossen werden kann. In aller Regel erfolgt eine Steigerung der Dosis um 10 J/cm² pro Sitzung.

Behandlungsfrequenz Die empfohlene Behandlungsfrequenz beträgt 3–5-mal pro Woche und sollte bis zur Abheilung der Hautkrankheit erfolgen. Mit der UV-A1-Therapie kann das akute atopische Ekzem meist innerhalb von 3 Wochen mit max. 15 Therapiesitzungen zur Abheilung gebracht werden, häufig werden jedoch Rezidive bereits innerhalb der ersten 12 Wochen nach Behandlungsabschluss beobachtet. Dagegen erfordert die Behandlung der Morphea und weiterer sklerosierender Hauterkrankungen meist viel längere Intervalle, nicht häufig bis zu 3 Monate und länger. Die Dauer der Therapie sollte immer vom individuellen klinischen Befund abhängig gemacht werden. Ist die Morphea jedoch einmal ausbehandelt, sind Rezidive selten.

Tab. 2 Fotosensibilisatoren und Konzentrationen bei der Fotochemotherapie [6].

Verfahren	Fotosensibilisator	Dosis oder Konzentration
PUVA oral	8-Methoxyypsoralen (8-MOP)	0,6 mg/kg KG
PUVA-Bad	8-MOP	0,5–1,0 mg/l
Creme-PUVA	8-MOP	0,0006–0,005% in geeigneten Grundlagen, wie Ungt. Cordes® mit 30% H ₂ O (DAB 9) oder Cold Cream Naturel™

Die empfohlene Behandlungsfrequenz der UV-A1-Therapie beträgt 3–5-mal pro Woche. In aller Regel kann pro Sitzung um 10 J/cm² gesteigert werden. Dosen von 50–70 J/cm² sind meistens ausreichend.

Fotochemotherapie



In den 1970er-Jahren wurden erste Arbeiten publiziert, die über den erfolgreichen Einsatz von Fotosensibilisatoren in Kombination mit UV-A-Strahlung bei Hauterkrankungen berichten. Im Verlauf hat sich der Fotosensibilisator Psoralen gemeinsam mit einer nachfolgenden UV-A-Bestrahlung (**PUVA**-Therapie), auch als Fotochemotherapie bezeichnet, als eine hochwirksame Fototherapiemodalität etabliert. Mittlerweile bestehen, abhängig von der Applikationsweise des Fotosensibilisators, mehrere Varianten der PUVA-Therapie. Bei der oralen Form der PUVA-Therapie wird das Psoralen in Kapsel- bzw. Tablettenform appliziert. Im weiteren Verlauf hat die topische Applikation von Psoralen, bedingt durch zahlreiche Vorteile, in Form der Bad-PUVA-Therapie bzw. dann auch in Form der Creme-PUVA-Therapie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Einsatz der PUVA-Therapie in der modernen Dermatologie umfasst eine Vielzahl von Indikationen und kann dann eingesetzt werden, wenn andere Fototherapiemodalitäten nicht ausreichend wirksam waren. Zu den wichtigsten Indikationen der PUVA-Therapie gehören heute mittelschwere bis schwere Psoriasis, atopische Dermatitis, Mycosis fungoides, Lichen ruber sowie dyshidrosiforme und hyperkeratotisch-rhagadiforme Hand- und Fußsekzeme [6, 15, 16].

Wie bereits oben erwähnt, gliedert sich die PUVA-Therapie in die systemische und topische Fotochemotherapie. Die topischen Anwendungen sind abhängig von der Applikationsart des Fotosensibilisators und können in Form von Vollbädern, Teilbädern sowie Cremeanwendungen erfolgen. 8-Methoxyypsoralen (8-MOP) wird im deutschsprachigen und angloamerikanischen Raum bevorzugt als Fotosensibilisator angewendet. Die jeweils üblichen Dosierungen und Konzentrationen können **Tab. 2** entnommen werden.

Wird der Fotosensibilisator 8-MOP bei der systemischen PUVA-Therapie in Form von Flüssigkapseln appliziert, erfolgt die UV-A-Bestrahlung



Tab. 3 Empfehlung zur Anfangsdosis und Dosisschema für die Fotochemotherapie [6].

Verfahren		PUVA oral	PUVA-Bad	
Schritt 1 (optional)	Bestimmung der minimalen fototoxischen Dosis (MPD)	Ablesung nach 72–96 h	Ablesung nach 96–120 h	
Schritt 2	Therapiestart	erste Dosis entsprechend	Standarddosis nach Hauttyp* oder 50–70 % der MPD	
		Standarddosis nach Hauttyp* oder 30 % der MPD		
		* Fotohauttyp		
		I	0,3 J/cm ²	0,2 J/cm ²
		II	0,5 J/cm ²	0,3 J/cm ²
	III	0,8 J/cm ²	0,4 J/cm ²	
	IV	1,0 J/cm ²	0,6 J/cm ²	
Schritt 3	Fortsetzung der Therapie mit einer Frequenz von 2–4-mal pro Woche	kein oder sehr diskretes Erythem, gutes Ansprechen	Steigerung um 30 % max. 2-mal wöchentlich	
		persistierendes, asymptomatisches Erythem	keine Steigerung	
		schmerzhaftes Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung	keine Behandlung bis zum Abklingen der Symptome	
Schritt 4	Wiederaufnahme der Therapie	Reduktion der letzten Dosis um 50 %, weitere Steigerungen um 10 %	Reduktion der letzten Dosis um 50 %, weitere Steigerungen um 10 %	

Cave: Dieses Schema kann lediglich eine Entscheidungshilfe darstellen und sollte im Einzelfall immer anhand des aktuellen klinischen Befunds validiert und durch einen in der Fototherapie erfahrenen Dermatologen angepasst werden!

eine Stunde nach Einnahme, bei Gabe in Form von Tabletten 2 Stunden nach Einnahme.

Bad-PUVA Bei der Bad-PUVA wird die entsprechende Konzentration von 8-MOP im Badewasser mithilfe einer alkoholischen Stammlösung hergestellt. Beachtet werden sollte, dass die Temperatur des Badewassers 37 °C betragen soll. Die Badedauer beträgt 15 Minuten. Die UV-A-Bestrahlung muss sofort nach Beendigung des Bades und damit direkt vor Ort erfolgen, da die Konzentration des Fotosensibilisators auf der Haut rasch abfällt und innerhalb von 1–2 Stunden kaum noch nachweisbar ist [6].

Crema-PUVA Bei der Crema-PUVA-Therapie muss 8-MOP in geeigneter Grundlage eingearbeitet und auf die zu bestrahlenden Hautpartien aufgetragen werden. Da die Fotosensibilisierung der Haut im Gegensatz zur Bad-PUVA-Therapie nicht so schnell nachlässt, kann die Einwirkzeit bei dieser Fototherapiemodalität ca. eine Stunde betragen, bevor dann die UV-A-Bestrahlung erfolgt.

Lichtschutz Unbedingt beachtet werden muss, dass die Patienten konsequenten Lichtschutz der Haut, und bei der systemischen PUVA-Therapie, auch der Augen, während der Phase der Fotosensibilisierung durchführen. Nach der oralen

Einnahme beträgt diese Dauer etwa 8–10 Stunden, bei der Bad-PUVA-Therapie ca. 1–2 Stunden und bei der Crema-PUVA-Therapie etwa 2–3 Stunden. Hohe UV-Expositionen sollten auch nach diesen Zeiten wegen möglicherweise bestehender Restsensibilisierung gemieden werden [6]. Da UV-A-Strahlen auch durch Fensterscheiben dringen können, müssen Patienten auch darauf hingewiesen werden, dass an sonnigen Tagen lange Autofahrten ebenso wie lange Aufenthalte hinter Fensterscheiben gemieden werden müssen.

Da die Sensibilisierung der Haut bei der Bad-PUVA-Therapie rasch abnimmt, muss die UV-A-Bestrahlung sofort und damit direkt am Ort des Badens erfolgen.

Minimale Fototoxizitätsdosis Vor Beginn der Fotochemotherapie wird analog zur UV-B-Bestrahlung die Bestimmung der individuellen minimalen Fototoxizitätsdosis (MPD) empfohlen. Leitliniengerecht kann jedoch alternativ für die Hauttypen I–IV auch nach folgendem Schema vorgegangen werden:

- ▶ orale/systemische PUVA (8-MOP): 0,3, 0,5, 0,8 und 1,0 J/cm²
- ▶ Bad-PUVA bei 1,0 mg/l 8-MOP: 0,2, 0,3, 0,4 und 0,6 J/cm².

Die klinische Erscheinungsfreiheit ist das entscheidende Kriterium für die Behandlungsdauer und wesentlich von der Art und Schwere der Erkrankung abhängig. Unbedingt beachtet werden muss, dass das Maximum der Erythemreaktion erst nach 72 Stunden auftritt und deshalb die Gefahr einer Kumulation des fototoxischen Effekts aufeinanderfolgender PUVA-Bestrahlungen besteht. Aus diesem Grund schließt sich nach 2 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen ein bestrahlungsfreier Tag an, um stark überschießende fototoxische Reaktionen zu verhindern. Als praktikables Schema hat sich eine Bestrahlung an den Tagen Montag, Dienstag, Donnerstag und Freitag mit einem Pausetag am Mittwoch bewährt. Gestiegen wird an den Tagen Montag und Donnerstag. Bei Besserung der Hauterkrankung kann auch auf eine Bestrahlungsfrequenz von 2-mal pro Woche reduziert werden. Die individuelle Empfindlichkeit des Integuments auf die PUVA-Therapie und das Ansprechen der behandelten Hauterkrankung stellen die wesentlichen Faktoren dar, die zur Entscheidung einer Dosissteigerung der Therapie herangezogen werden sollten. Der klinische Indikator für eine ausreichende UV-A-Dosierung ist ein gerade noch erkennbares Erythem, bei dem die Dosis der folgenden Behandlung gesteigert werden kann. Das Ziel ist es, ein diskretes Erythem beizubehalten. Abhängig vom Hauttyp kann bei der systemischen PUVA um 0,5–1,0 J/cm² und bei der topischen PUVA um 0,3–0,5 J/cm² gesteigert werden (▶ Tab. 3).



Der klinische Indikator für eine ausreichende UV-A-Dosierung ist ein gerade noch erkennbares Erythem der Haut, bei dem eine Dosissteigerung erfolgen kann.

Bei der Bad-PUVA-Therapie muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass innerhalb der ersten Bestrahlungswoche die MPD um bis zu 50% zum Ausgangswert absinken kann und deshalb zu Beginn der Therapie eine Dosiserhöhung nur einmal wöchentlich erfolgen sollte, bevor man dann auf die üblichen Steigerungsintervalle übergehen kann.

Bei klinischer Erscheinungsfreiheit kann die Therapie beendet werden. Neuere Untersuchungen bei Psoriasis haben gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie mit Sitzungen 1–2-mal pro Woche keinen Effekt im Hinblick auf Rezidive erbringt [17].

Unerwünschte Wirkungen der Fototherapie

▼ Akute Nebenwirkung

Bei den unerwünschten Wirkungen der Fototherapie muss man zwischen den akuten Effekten, die sofort bis einige Tage nach Bestrahlung auftreten, und den chronischen Effekten, die Monate bis Jahre nach der Therapie beobachtet werden, unterscheiden.

Die mit Abstand häufigste akute Nebenwirkung bei der UV-B-Therapie ist die Dermatitis solaris sowie analog eine starke fototoxische Reaktion bei der Fotochemotherapie. Beide Reaktionen können anhand des unterschiedlichen zeitlichen Verlaufs differenziert werden. Während bei einer zu hohen UV-B-Dosis bereits nach 24 Stunden Erytheme, dann Plaques und im weiteren Verlauf auch Blasen zu beobachten sind, treten diese bei der PUVA-Therapie erst nach ca. 72 Stunden auf. Bei unzureichendem Schutz der Augen besteht die Gefahr der Konjunktivitis und Keratitis. Diese Nebenwirkung kann sicher verhindert werden, wenn die Patienten die Augen während der Bestrahlung geschlossen halten. Zusätzlich sollten die Patienten während der Therapie eine UV-Schutzbrille tragen. Anhand des zeitlichen Verlaufs ist für den betreuenden Arzt die Zuordnung dieser akuten unerwünschten Wirkungen in aller Regel nicht schwer. Solche teilweise sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen, die durch eine akzidentiell zu lange Bestrahlungszeit ausgelöst werden können, müssen idealerweise bereits während der Bestrahlung selbst erkannt und unterbrochen werden. Dies setzt allerdings voraus, dass sich alle Bestrahlungskabinen im selben Raum mit dem behandelnden Arzt in direktem Sicht- und Hörkontakt befinden. Diese baulichen Strukturen sind eine Grundvoraussetzung für eine sichere UV-Therapie.

Die häufigste akute Nebenwirkung bei einer Überdosierung der UV-B-Therapie ist die Dermatitis solaris sowie analog dazu eine fototoxische Reaktion bei der Fotochemotherapie. Das Maximum der Reaktion wird bei der UV-B-Therapie nach 12–24 Stunden und bei der PUVA-Therapie nach 72 Stunden erreicht.

Zu den akuten Nebenwirkungen zählt auch die Provokation von echten Fotodermatosen, allen voran der polymorphen Lichtdermatose, die nach mehr als einer Bestrahlung auftreten können. Bei der gleichzeitigen topischen oder systemischen Anwendung von potenziell fototoxischen Substanzen oder Medikamenten muss an das Auftreten solcher akuter Nebenwirkungen gedacht werden.

Vor allem bei der PUVA-Therapie wird gelegentlich über die Manifestation von Pruritus, dem sogenannten PUVA-Pruritus, berichtet. Dieser ist meist nur schwer zu beeinflussen und kann sogar zum Abbruch der Therapie führen. Eine weitere typische und seltene Nebenwirkung ist das Auftreten von akralen Blasen, denen eine Lockerung der dermoepidermalen Grenzzone zugrunde liegt. Meist erfahren diese trotz Fortsetzung der Therapie eine spontane Rückbildung. Nicht verwechselt werden sollten sie mit einer schweren fototoxischen Reaktion infolge Einnahme von fototoxischen Substanzen oder infolge von Überdosierungen. Nicht selten kommt es bei der systemischen PUVA-Therapie zu Übelkeit und gelegentlich zu Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Die Übelkeit kann durch die Einnahme von kleinen Mahlzeiten reduziert werden.

Chronische Nebenwirkung

Zu den chronischen Nebenwirkungen einer Foto(chemo)therapie, die in der Regel erst ab einem Behandlungszeitraum von mehreren Monaten bis Jahren auftreten, zählen UV-induzierte Lentigines (● **Abb. 2**), eine UV-induzierte Hautalterung und insbesondere die Entstehung von aktinischen Keratosen und spinözellulären Tumoren im weiteren Verlauf [18,19].

Bei der UV-B-Fototherapie, und dies trifft sowohl auf die Breitband UV-B- als auch auf die UV-B-311-nm-Fototherapie zu, wurde bislang kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen beobachtet [20].

Zu den chronischen Nebenwirkungen einer Foto(chemo)therapie zählen UV-induzierte Lentigines, eine UV-induzierte Hautalterung sowie die Entstehung von aktinischen Keratosen und spinözellulären Tumoren. Für die UV-B-Therapie konnte bislang kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von epithelialen Hauttumoren nachgewiesen werden.

Nach systemischer PUVA-Therapie mit hohen UV-Dosen über einen langen Zeitraum hingegen hat sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von spinözellulären Karzinomen gezeigt. Auch Jahre



Abb. 2 Dicht stehende Ephemeliden nach systemischer PUVA-Therapie (PUVA-Freckles) (Bild: Universitäts-Hautklinik Tübingen).



nach Beendigung der Therapie bleibt dieses Risiko bestehen. Heutzutage wird das Karzinomrisiko jedoch als viel geringer eingestuft, da die moderne PUVA-Behandlung mit geringeren kumulativen UV-A-Dosen auskommt. Ebenso wurde für die Bad-PUVA-Therapie bisher kein erhöhtes Karzinomrisiko beobachtet [21]. Bislang fehlen jedoch langfristige Nachbeobachtungen, sodass diese Frage noch nicht abschließend geklärt werden kann und daher auch für diese Therapie die Indikationsstellung streng erfolgen sollte.

In der täglichen Praxis sollte das für die systemische PUVA-Therapie nachgewiesene Karzinomrisiko, welches durch eine Kombination mit Cyclosporin A noch deutlich potenziert wird, unbedingt bedacht und gemieden werden. Im Gegensatz dazu ist eine Kombination von Methotrexat sowohl mit einer PUVA-Therapie als auch mit einer UV-B-Fototherapie als eher unbedenklich in Bezug auf das Karzinomrisiko einzustufen. Bei der Kombination von Azathioprin und UV-A deuten neuere Untersuchungen auf ein erhöhtes Karzinomrisiko hin. Der Einsatz von Azathioprin in Kombination mit UV-A-Bestrahlung ist in der alltäglichen fototherapeutischen Praxis eher selten, sollte jedoch z.B. bei Patienten mit schweren Verläufen einer atopischen Dermatitis, bei denen der Einsatz von Azathioprin in Erwägung gezogen wird, bedacht und dann auch entsprechend gemieden werden.

Das für die systemische PUVA-Therapie nachgewiesene erhöhte Karzinomrisiko erfährt bei einer Kombination mit Cyclosporin A eine deutliche Potenzierung und sollte unbedingt gemieden werden. Dagegen ist die Kombination von Methotrexat mit einer PUVA- bzw. einer UV-B-Therapie als eher unbedenklich in Bezug auf das Karzinomrisiko einzustufen.

Kombinationstherapie

Grundsätzlich ist die Möglichkeit der Kombination mit anderen Therapiemodalitäten eine große Stärke der Fototherapie. Dieser Umstand spiegelt auch die leitliniengerechte Stufentherapie der kutanen T-Zell-Lymphome wieder. Hier erfolgt stadienabhängig zusätzlich zur PUVA-Therapie, bei Progress der Grunderkrankung, eine Kombination mit z.B. Retinoiden (sog. Re-PUVA-Therapie), Bexaroten, Interferon-alpha und Methotrexat.

Eine sinnvolle Kombination stellt bei der schweren Plaquepsoriasis eine UV-B-311-nm- oder eine PUVA-Therapie mit Methotrexat dar. Hierunter wird häufig eine besonders schnelle Besserung der Haut erzielt, und auch die Langzeitprognose in Bezug auf das metabolische Syndrom, an dem Patienten mit Psoriasis häufiger erkranken, wird deutlich gebessert.

Auch die Kombination einer UV-Therapie mit topischen Vitamin-D-Präparaten, ggf. auch noch zusätzlich mit topischen Steroiden, ist weit verbreitet und in ihrem Nutzen erwiesen und bewährt. Das Vitamin-D-Präparat inhibiert in der Kombination mit einem topischen Glukokortikosteroid den zu erwartenden steroidbedingten Rebound. Die Kombination eines Vitamin-D-Analogons mit der Fototherapie führt zu einem deutlich verbesserten Therapieansprechen. Der fototherapeutisch tätige Arzt muss jedoch beachten, dass Vitamin-D-Präparate durch UV-Strahlung inaktiviert werden und deshalb nicht in zeitlicher Nähe zur Fototherapie angewandt werden sollten. Es sollte ein Zeitfenster von ca. 2–3 Stunden eingehalten werden.

Topisch applizierte Vitamin-D-Präparate werden durch die UV-Strahlung inaktiviert und sollten daher nur im zeitlichen Abstand zur Bestrahlung angewandt werden. Dabei ist ein Zeitfenster von 2–3 Stunden ausreichend.

Zusammenfassung

Die Fototherapie stellt eine hocheffiziente und kostengünstige Therapiemodalität dar. Sie lässt sich hervorragend mit einer Vielzahl weiterer dermatologischer Behandlungen kombinieren. Um die Indikation zur Fototherapie korrekt stellen zu können, die individuell angepasste Dosierung für den Patienten und seine Hauterkrankung korrekt zu wählen und erwünschte und unerwünschte Wirkungen der einzelnen Fototherapiemodalitäten erkennen und einschätzen zu können, ist für den fototherapeutisch tätigen Dermatologen eine genaue Kenntnis der Fotobiologie sowie eine ausreichende klinische Erfahrung notwendig. Nur so kann eine für den Patienten effektive und zugleich sichere Therapie gewährleistet werden.



Literatur

- 1 Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: How does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260–266
- 2 Berneburg M, Lehmann AR. Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription. *Adv Genet* 2001; 43: 71–102
- 3 Kulms D, Schwarz T. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 195–201
- 4 Schwarz T. The dark and the sunny sides of UVR-induced immunosuppression: photobiology revisited. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 49–51
- 5 Wlascheck M, Heinen G, Poswig A et al. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblasts derived collagenase/MMP1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photobiol* 1994; 59: 550–556
- 6 Berneburg M, Gollnick E, Herzinger T et al. S1-Leitlinie Empfehlungen zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029.pdf Stand: 1.12.2009
- 7 Storbeck H, Hölzle E, Schürer N et al. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 227–231
- 8 Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 332
- 9 Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2012–2016
- 10 Dummer R, Ivanova K, Scheidegger EP et al. Clinical and therapeutic aspects of polymorphous light eruption. *Dermatology* 2003; 207: 93–95
- 11 Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 245–253
- 12 Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C et al. A new apparatus with high radiation energy between 320–460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 42–47
- 13 Krutmann J, Schöpf E. High-dose UVA 1 phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 120–122
- 14 Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995; 346: 1166
- 15 Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M et al. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1210–1211
- 16 Schwarz T, Rütter A, Hawk J. Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR eds. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer; 2001: 179–197
- 17 Radakovic S, Seeber A, Hönigsmann H et al. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 90–93
- 18 Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582–1585
- 19 Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997; 336: 1041–1045
- 20 Weischer M, Blum A, Eberhard F et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370–374
- 21 Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497–501



CME-Fragen Grundlagen der Fototherapie

- 1** UV-B-Strahlung wird vorrangig absorbiert in
- A der Epidermis.
 - B der Dermis.
 - C der Subkutis.
 - D den Haarfollikeln.
 - E der Muskulatur.
- 2** Welche Aussage ist *falsch*? Zu den übergeordneten Wirkmechanismen der Foto- und Fotochemotherapie gehören:
- A Induktion von DNA-Schäden
 - B immunomodulatorische Wirkungen
 - C Angiogeneese
 - D Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels
 - E Apoptoseinduktion
- 3** Welche Erkrankung stellt *keine* Indikation für eine UV-B-Fototherapie dar?
- A Psoriasis vulgaris
 - B Vitiligo
 - C Parapsoriasis en plaques und Frühstadien der Mycosis fungoides
 - D Zoster
 - E atopische Dermatitis
- 4** Wann tritt das Erythemmaximum bei der Fotochemotherapie (PUVA-Therapie) auf?
- A nach 2 Stunden
 - B nach 12–24 Stunden
 - C nach 72 Stunden
 - D nach 1 Woche
 - E Es ist kein Erythem zu erwarten.
- 5** Welche Aussage ist *falsch*? Zu den wichtigsten Indikationen einer UV-A1-Therapie gehören:
- A Lichen sclerosus et atrophicus
 - B sklerodermiforme Graft-versus-Host-Erkrankung
 - C eosinophile Fasziitis
 - D zirkumskripte Sklerodermie
 - E Erysipel
- 6** Wie lang ist die Dauer der erhöhten Fotosensibilisierung bei der systemischen PUVA-Therapie nach Einnahme von 8-Methoxypsoralen?
- A 1–2 Stunden
 - B 2–3 Stunden
 - C 4 Stunden
 - D 8–10 Stunden
 - E 20–24 Stunden
- 7** Welche Aussage ist *falsch*? Zu den akuten Nebenwirkungen einer Foto- bzw. Fotochemotherapie gehören:
- A Dermatitis solaris
 - B Induktion von epithelialen Hauttumoren
 - C fototoxische Reaktionen
 - D Konjunktivitis und Keratitis bei ungenügendem Schutz der Augen
 - E akrale Blasen
- 8** Welche Kombinationstherapie ist mit dem größten erhöhten Risiko für die Entstehung von epithelialen Hauttumoren behaftet und sollte deshalb gemieden werden?
- A systemische PUVA-Therapie und Cyclosporin A
 - B UV-B-311-nm-Fototherapie und topische Vitamin-D-Analoga
 - C systemische PUVA-Therapie und Methotrexat
 - D UV-B-311-nm-Fototherapie und Methotrexat
 - E systemische PUVA-Therapie und Retinoide
- 9** Welche der folgenden Therapien ist *nicht* etabliert bei der Behandlung von kutanen T-Zell-Lymphomen?
- A systemische PUVA-Therapie in Kombination mit Methotrexat
 - B UV-A/B-Fototherapie in Kombination mit Azathioprin im Stadium III
 - C systemische PUVA-Therapie in Kombination mit Interferon-alpha
 - D UV-B 311 nm im Stadium Ia
 - E systemische PUVA-Therapie in Kombination mit Bexaroten
- 10** Welche Aussage zur Bad-PUVA-Therapie trifft *nicht* zu?
- A Die Sensibilisierung der Haut nimmt bei der Bad-PUVA-Therapie rasch ab, deshalb muss die Bestrahlung sofort und damit direkt am Ort des Badens erfolgen.
 - B Die Dauer der erhöhten Fotosensibilisierung bei der Bad-PUVA-Therapie beträgt 1–2 Stunden.
 - C Das Maximum der Erythemreaktion tritt erst nach 72 Stunden auf.
 - D Die Temperatur des Badewassers sollte 15 °C betragen, die Badedauer beträgt 90 Minuten.
 - E Innerhalb der ersten Bestrahlungswoche kann die MPD um bis zu 50% zum Ausgangswert absinken.