

Vorbemerkungen der Redaktion

Von Fachgremien verfasste Therapieempfehlungen sollen in erster Linie der Sicherung der Behandlungsqualität dienen. Als offizielle Äußerung einer medizinischen Gesellschaft sind sie von erheblicher Bedeutung. Sie stecken den Rahmen ab, innerhalb dessen der Therapeut fachlich abgesichert agieren kann. Durch diesen Rahmen sollten Therapiefreiheit und -vielfalt wie auch der therapeutische Fortschritt nur beim Vorliegen guter Gründe eingeschränkt werden. Therapieempfehlungen sollen und können weder Lehr- und Fachbücher noch Artikel in Fachzeitschriften, noch Arbeitsanweisungen ersetzen.

Empfehlungen medizinischer Fachgesellschaften schreiben den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis, der Technik und der ärztlichen Kunst fest. Deshalb genießen sie vor Gericht großes Ansehen. Entsprechend sorgfältig und gerichtsfest müssen sie formuliert werden. Es empfiehlt sich, möglicherweise prozess- und versicherungsrelevante Formulierungen besonders sorgfältig zu überprüfen.

Der vorliegende Entwurf der „Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie“ wurde von ausgewiesenen Experten verfasst und sollte von unserer geschätzten Leserschaft ausgiebig diskutiert werden, um zu einem Konsens aller Photo(chemo)therapie-interessierten Kollegen zu kommen.

¹ Weitere Mitglieder: Prof. Dr. R. Breit, Prof. Dr. H. Gollnick, Prof. Dr. H. Hönigsmann, Dr. K. Ghoreschi, Prof. Dr. R. Knobler, Prof. Dr. J. Krutmann, Prof. Dr. P. Lehmann, Prof. Dr. G. Mahrle, Prof. Dr. H. Meffert, PD Dr. F. Nestle, Prof. Dr. R.-U. Peter, Prof. Dr. B. Przybilla, Prof. Dr. M. Röcken, Frau Prof. Dr. S. Schauder, Prof. Dr. J. Simon, Prof. Dr. Th. Schwarz, Dr. M. Ständer, Prof. Dr. O. Wiedow, Dr. F. Zimneck.

Einleitung

Die folgenden Empfehlungen umfassen die Anwendung von Phototherapie mit UV-B und UV-A (ohne Photosensibilisator) und von Photochemotherapie (UVA plus Psoralene) bei der Behandlung verschiedener Dermatosen. Die angegebenen Methoden entsprechen jenen, wie sie derzeit an den meisten Kliniken im deutschen Sprachraum und auch international angewendet werden, und sich über viele Jahre als sicher und wirksam erwiesen haben [1, 4, 19]. Die Einhaltung dieser Empfehlungen soll wesentlich zur Minimierung von Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen beitragen und somit die therapeutischen Strategien bei mit Photo(chemo)therapie behandelbaren Hautkrankheiten optimieren.

Strukturelle Voraussetzungen für eine Photo(chemo)therapie

Die Aufsicht über eine phototherapeutische Einrichtung erfolgt durch einen Facharzt für Dermatologie mit ausgewiesener Erfahrung in der Photo(chemo)therapie. Ein approbierter Arzt in Weiterbildung zum Dermatologen kann der phototherapeutischen Einrichtung zugeordnet werden und unter Aufsicht des Leiters der Abteilung selbständig arbeiten.

Die Handhabung und Einstellung der Geräte kann auch durch ständig geübtes und geschultes medizinisches Hilfspersonal (z. B. MTA, Schwester, Arzthelferin) erfolgen, wenn das Behandlungsschema durch den Arzt vorgegeben ist. Eine sorgfältige Einweisung in den Aufbau und die Handhabung der Geräte, Behandlungsabläufe, Testablesungen und Beurteilungen von Wirkungen, Nebenwirkungen und Erkennen von Kontraindikationen

Institutsangaben

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. E. Hölzle · Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg ·
Dr.-Eden-Str. 10 · 26133 Oldenburg

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 113–120 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

sind erforderlich. Es müssen eingehende Kenntnisse über die wesentlichen photobiologischen Hautreaktionen und deren Kinetik sowie über die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Photosensibilisatoren vermittelt werden.

Während der Bestrahlung muss der behandelnde Arzt stets in unmittelbarer Erreichbarkeit sein.

Allgemeine Forderungen an die Beschaffenheit und Ausstattung der Räume und Geräte für eine Photo(chemo)therapie sind die folgenden:

- Eine einwandfreie Funktion der Geräte und eine von der Jahreszeit unabhängige ausreichende Temperaturregelung (evtl. Kühlung) müssen gewährleistet sein.
- Die Oberfläche der Raumwände und der Boden sollten nicht reflektieren und desinfektionsbeständig sein.
- Anordnung und Abtrennung der einzelnen Geräte sollen die Privatsphäre der Patienten wahren.
- Eine Kommunikation zwischen Patient und dem medizinischen Personal während der Bestrahlung muss zu jeder Zeit möglich sein.
- Die Bademöglichkeit (Ganzkörper und Teilkörper) im Rahmen der Balneo-Phototherapie muss in räumlicher Nähe der Bestrahlungseinrichtung liegen.
- Regelmäßige Wartung und Pflege der Geräte muss einen einwandfreien technischen Zustand der Bestrahlungseinrichtung erhalten. Monatliche Überprüfungen der Strahlungsintensität und erforderlichenfalls Anpassung der Bestrahlungszeiten müssen eine zuverlässige Dosimetrie sichern.

Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der Photo(chemo)therapie

Die allgemeinen Richtlinien für eine sichere und wirksame Durchführung einer Photo(chemo)therapie sind die folgenden:

- Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen. Absolute Kontraindikationen sind Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko wie zum Beispiel Xeroderma pigmentosum, Cockayne- und Bloom-Syndrom. Besondere Vorsichtsmaßnahmen wie strenge Indikationsstellung, engmaschige Kontrollen und modifizierte Behandlungsschemata erfordern Patienten mit Krampfleiden, mit der unvermeidbaren Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten, mit malignen Hauttumoren in der Vorgeschichte, mit erhöhter Lichtempfindlichkeit und Patienten mit atypischen (dysplastischen) Nävuszellnävi.
- Der Patient muss über Therapieablauf, Nebenwirkungen und mögliche Langzeitriskien aufgeklärt werden und bei einer Photochemotherapie sein schriftliches Einverständnis geben.
- Vor Beginn einer Phototherapie ist es empfehlenswert, aber nicht zwingend notwendig, die individuelle Lichtempfindlichkeit durch Bestimmung der minimalen Erythemdosen (MED) zu ermitteln. Dies gilt auch für die Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis (MPD) mit dem jeweils für die Therapie verwendeten UV-Spektrum vor einer Photochemotherapie. Alternativ kann abhängig vom Photohauttyp nach einem standardisierten Schema (Tab. 2 u. 7) vorgegangen werden.

- Die applizierten UV-Dosen sind in exakten strahlungsphysikalischen Einheiten (J/cm^2 , mJ/cm^2) zu bestimmen und aufzuzeichnen. Nach Abschluss einer Bestrahlungsserie sind die kumulativen UV-Dosen wie auch die Anzahl der Bestrahlungen festzuhalten.
- Während der Therapie sind die Patienten in regelmäßigen Abständen (vorzugsweise wöchentlich) vom Arzt zu überwachen. Der Therapieerfolg, unerwünschte Wirkungen und Begleittherapien sind zu dokumentieren.
- Generell ist ein Augenschutz durch geeignete Brillen während der Bestrahlung erforderlich. Bei Nichtbefall sind auch die chronisch-lichtexponierten Areale Gesicht, Nacken und Handrücken zu schützen. Dies gilt nicht bei der Behandlung einer Mycosis fungoides, bei der auch an klinisch erscheinungsfreier Haut einer Manifestation vorgebeugt werden soll.
- Eine Phototherapie bei Kindern ist grundsätzlich in jedem Lebensalter möglich, solange von dem Kind der Augenschutz toleriert wird und sein Verhalten so angepasst ist, dass es die Bestrahlungsprozedur erträgt. Allerdings ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich; PUVA-Therapie ist nur für Ausnahmen vorgesehen. Möglich sind Breitband- und Schmalspektrum-UV-B sowie UV-A1 im niedrigen und mittleren Dosisbereich bis $50 \text{ J}/\text{cm}^2$. In jedem Fall erfordert die Behandlung eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken. Die Dosierung muss vorsichtig sein und möglichst im Suberythembereich liegen. Niedrige kumulative Dosen sind anzustreben.

UV-B-Phototherapie

Indikationen

Neben der Psoriasis als wichtigste Indikation für die UV-B-Phototherapie ist in der Literatur die Anwendung bei atopischer Dermatitis, renalem und hepatischem Pruritus, Parapsoriasis en plaques und den Frühstadien der Mycosis fungoides belegt. Auch eine Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose ist möglich. In der Tab. 1 sind darüber hinaus auch weitere Indikationen genannt [3, 22, 24, 25, 30]. Grundsätzlich können sowohl Breitband- als auch Schmalspektrum-Strahler verwendet werden. Eine Überlegenheit der Schmalspektrumtherapie wurde für die Psoriasis [38], das atopische Ekzem [12], die Prophylaxe der poly-

Tab. 1 Wesentliche Indikationen zur UV-B-Phototherapie

| Indikation | UV-B-Breitband | UV-B-311 nm |
|---|----------------|-------------|
| Psoriasis | + | ++ |
| atopische Dermatitis | + | ++ |
| Pruritus, Prurigo | + | + |
| Parapsoriasis en plaques | + | + |
| Mycosis fungoides (patch Stadium) | + | + |
| Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose | + | ++ |
| Vitiligo | – | ++ |
| Pityriasis lichenoides | + | 0 |
| Lymphomatoide Papulose | + | 0 |
| seborrhoische Dermatitis | + | + |
| HIV-assoziierte pruritische Eruptionen | + | 0 |

+ empfehlenswert, ++ überlegen, – gering wirksam, 0 keine Erfahrungsberichte

morphen Lichtdermatose und die Behandlung der Vitiligo [12] gezeigt.

Eine Phototherapie der Akne ist obsolet. Es steht eine Fülle von äußerlichen und auch systemischen hochwirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. Dem gegenüber besitzt die Phototherapie nur einen geringen, überwiegend kosmetischen Effekt und führt an der ohnehin chronisch lichtexponierten Gesichtshaut zu einer Verstärkung des kumulativen Lichtschadens.

Praktische Durchführung

Besonders bei der Behandlung der Psoriasis empfehlen sich zur Phototherapie Kombinationsbehandlungen, um die Wirksamkeit zu verbessern und damit die UV-Belastung des Patienten zu minimieren und das Risiko zu reduzieren [20]. Möglich sind Kombinationen mit topischen Anwendungen, wie Kortikosteroiden, Cignolin und Vitamin-D-Analoga. Auch bei anderen Indikationen sind sinnvolle ergänzende topische Behandlungen anzustreben.

Als systemische Begleittherapie wird Retinoid empfohlen. Die Kombination einer Phototherapie mit Methotrexat ist möglich. Über die Kombination mit Fumaraten existieren keine Erfahrungsberichte. Bei der Kombination mit systemischen Immunsuppressiva, insbesondere Cyclosporin, ist allerdings besondere Vorsicht geboten [21,39].

Vor Beginn der Phototherapie ist es empfehlenswert, die individuelle Erythemempfindlichkeit (minimale Erythemdosis, MED) zu ermitteln. Alternativ kann auch entsprechend dem Photohauttyp nach einem standardisierten Schema vorgegangen werden (Tab. 2). Die MED-Bestimmung wird mit dem zur Therapie vorgesehenen Lampentyp durch Anlegen von Lichttreppen an normalerweichtlichtexponierter Haut (z. B. Gesäß) durchgeführt. Hierzu geeignete Testdosen werden in Tab. 3 vorgeschlagen. Die MED ist definiert als die geringste Strahlendosis, die ein gerade noch sichtbares Erythem erzeugt. Sie wird 24 Stunden nach der Bestrahlung bestimmt.

Etwa 70% der durch Phototestung ermittelten MED entsprechen der ersten therapeutischen UV-B-Dosis. Da der Erythemgipfel bereits zwischen 12 und 24 Stunden nach der vorangegangenen

Tab. 2 Empfehlungen für die Anfangsdosis bei UV-B-Phototherapie

| Photohauttyp | UV-B-Breitband mj/cm ² | UV-B-311 nm mj/cm ² |
|--------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| I | 20 | 200 |
| II | 30 | 300 |
| III | 50 | 500 |
| IV | 60 | 600 |

Tab. 3 Dosisempfehlungen für die UV-B-Lichttreppen (mj/cm²)

| | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|------|------|
| UV-B-Breitband | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 |
| UV-B (311 nm) | 200 | 400 | 600 | 800 | 1000 | 1200 |

Strahlung auftritt, kann die Dosis prinzipiell bei jeder Behandlungssitzung gesteigert werden. Die UV-B-Behandlung sollte drei- bis fünfmal wöchentlich durchgeführt werden. Die Steigerungsrate hängt von der Wirkung der vorausgegangenen Bestrahlung ab und kann zwischen 10 und 40% variieren. Grundsätzlich sollte ausschließlich bis zur Erythemgrenze bestrahlt werden, wobei als Indikator für die optimale Therapieeinstellung ein gerade noch erkennbares Erythem dient. Die Tab. 4 zeigt ein in der Praxis bewährtes Behandlungsschema.

Tab. 4 Dosisschema für die UV-B-Phototherapie (UV-Breitband und UV-B 311 nm)

| Schritt | Bestimmung der MED | Ableseung nach 24 Std. | |
|-----------|---|---|--|
| Schritt 1 | Bestimmung der MED | Ableseung nach 24 Std. | |
| Schritt 2 | Beginn der Therapie | erste Dosis | 70% der MED |
| Schritt 3 | folgende Behandlung drei- bis fünfmal pro Woche | kein Erythem | Steigerung um 30% |
| | | minimales Erythem | Steigerung um 20% (15% nach 2 Behandlungen) |
| | | persistierendes asymptomatisches Erythem | keine Steigerung |
| Schritt 4 | Wiederaufnahme der Therapie | schmerzhaftes Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung | keine Bestrahlung bis zum Abklingen der Symptome |
| | | nach Abklingen der Symptome | Reduktion der letzten Dosis um 50%, weiter Steigerungen um 10% |

Beim Wechsel zwischen verschiedenen Strahlertypen, zum Beispiel zwischen Breitspektrum- und Schmalspektrumgeräten, sind erhebliche Dosiskorrekturen, am besten auf der Basis einer neuen Bestimmung der MED, notwendig.

Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt. Eine Ausnahme bildet die Mycosis fungoides, bei der – je nach klinischem Verlauf – weiter therapiert werden kann.

Beim Auftreten von Rezidiven wird die Bestrahlungsfrequenz bis zum Erreichen der Erscheinungsfreiheit gesteigert. Dabei kann auch die effektive UV-Dosis gesteigert werden. Zur Vermeidung hoher Kumulativdosen kann jedoch der Wechsel zu anderen Therapieformen sinnvoll sein.

Photochemotherapie

Photosensibilisatoren und Verfahren

Grundsätzlich werden die systemische orale Photochemotherapie und die topische Photochemotherapie unterschieden. Die topischen Anwendungen gliedern sich in Vollbäder, Teilbäder und Creme-Anwendungen.

Der am häufigsten verwendete Photosensibilisator ist 8-Methoxypsoralen (Meladinine® Tbl., Oxsooralen® Flüssigkaps.). Daneben finden in einigen Ländern für die systemische Photochemotherapie

Tab. 5 Unterschiedliche Verfahren der Photochemotherapie

| Verfahren | Photosensibilisator | Dosis oder Konzentration |
|------------|---------------------------|---|
| PUVA oral | 8-Methoxypsoralen (8-MOP) | 0,6 mg/kg KG |
| | 5-Methoxypsoralen (5-MOP) | 1,2 mg/kg KG |
| PUVA-Bad | 8-Methoxypsoralen (8-MOP) | 0,5 – 1,0 mg/l |
| | Trimethylpsoralen (TMP) | 0,33 mg/l |
| Creme-PUVA | 8-Methoxypsoralen (8-MOP) | 0,005 – 0.0006% * Grundlagen: Unguentum Cordes mit 30% H ₂ O (DAB 9) oder Cold Cream Naturel™ |

* Im oberen Konzentrationsbereich ist bei großflächiger Anwendung mit systemischen Effekten durch Resorption zu rechnen.

pie 5-Methoxypsoralen (Geralen®) und insbesondere in Skandinavien für die topische Anwendung Trimethylpsoralen (Triposos®) Verwendung. Die jeweils gebräuchlichen Dosierungen und Konzentrationen sind in der Tab. 5 zusammengestellt.

Indikationen und Kontraindikationen

Die wichtigsten Indikationen für die PUVA-Behandlung sind neben einer Reihe weiterer Erkrankungen [9,10,14,16,17,18,26,27,40] die mittelschweren und schweren Formen der Psoriasis [11] und das Patch- und Plaques-Stadium der Mycosis fungoides [8,29,31] (Tab. 6a). Weitere optionale Indikationen sind in Tab. 6b genannt [30].

Wegen der potenziellen akuten und chronischen Risiken einer Photochemotherapie ist die Indikation streng zu stellen. Auch stellt sie besondere Anforderungen an die Mitwirkung des Patienten.

Neben den bereits genannten allgemeinen Richtlinien (siehe oben) gelten folgende Empfehlungen:

- Eine Kombinationsbehandlung mit Cyclosporin A ist zu vermeiden [21,39].
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Vorbehandlung mit Arsen oder Röntgenstrahlen, bei gleichzeitiger Einnahme photosensibilisierender Medikamente, bei ausgeprägter Leberschädigung (verzögert bei metabolischer Insuffizienz die Sensibilisierungsphase) und bei hohen kumulativen UV-A-Dosen (mehr als 150–200 Einzelbehandlungen). In Einzelfällen können diese Umstände eine Kontraindikation bedeuten.
- Bezüglich des Risikos einer Kombination mit systemischen Fumaraten existieren keine Erfahrungsberichte.
- Eine Kombination der Photochemotherapie mit Methotrexat ist möglich.

Praktische Durchführung

Bei der oralen PUVA-Behandlung mit 8-MOP wird der Photosensibilisator ein (Flüssigkapseln) bzw. zwei Stunden (Tabletten) vor der UV-A-Bestrahlung eingenommen. Es werden Serumspiegel von durchschnittlich 100–250 ng/ml 8-MOP erreicht. Sie können inter- und intraindividuell stark schwanken. Wird 5-MOP verwendet, so erfolgt die Einnahme zwei Stunden vor der Bestrahlung.

Tab. 6a Die häufigsten Indikationen für die Photochemotherapie

| Diagnose | PUVA oral | PUVA-Vollbad | PUVA-Hand-, Fußbad |
|---|-----------|--------------|--------------------|
| Psoriasis vulgaris | + | + | |
| Palmoplantare Psoriasis | | | + |
| atopisches Ekzem | + | + | |
| dyshidrosiformes und hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem | | | + |
| Parapsoriasis en plaques | + | + | |
| Mycosis fungoides | + | + * | |
| Lymphomatoide Papulose | + | + | |
| Morphea | + | + | |
| akute und chronische (sklerodermiforme) Graft-versus-host-Erkrankung | + | + | |
| Lichen ruber planus | + | + | + |
| Photodermatosen polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria, chronische aktinische Dermatitis, Hydroa vacciniformia, aktinische Prurigo | + | | |

* Es muss beachtet werden, dass dabei das Gesicht von der Behandlung ausgespart bleibt und daher nicht die bei Mycosis fungoides meist notwendige Ganzkörpertherapie erfolgt.

Tab. 6b Weitere Indikationen, bei denen Photochemotherapie eine Option darstellt

| | |
|--|--------------------------|
| Allergisches Kontaktekzem | Pityriasis lichenoides |
| Eosinophile Pustulose (Ofuji) | Pruritus |
| Granuloma anulare | Prurigo |
| Histiozytosis X | Purpura pigmentosa |
| HIV-assoziierte pruritische Eruptionen | Seborrhoische Dermatitis |
| Keratosis lichenoides chronica | Skleroedema adultorum |
| Lichen sclerosus et atrophicus | Skleromyxödem |
| Morbus Grover | Urticaria pigmentosa |
| Papuloerythroderma (Ofuji) | Vitiligo |

Bei der Bade-PUVA-Behandlung werden die 8-MOP-Konzentrationen im Badewasser mit Hilfe einer alkoholischen Stammlösung hergestellt. Die Badedauer beträgt 15 Minuten, die Temperatur des Wassers 37 Grad Celsius. Unmittelbar nach Voll- oder Teilbädern muss die UV-A-Bestrahlung erfolgen, da die Sensibilisierung der Haut rasch abnimmt und nach ein bis zwei Stunden kaum mehr nachweisbar ist [15].

Die 8-MOP-Creme soll nach dem Auftragen eine Stunde einwirken. Danach erfolgt unmittelbar die Bestrahlung [32].

Die Patienten sind auf den konsequenten Lichtschutz der Haut und bei PUVA oral auch der Augen während der Sensibilisierungsphase hinzuweisen. Sie beträgt nach oraler Einnahme von 8-MOP etwa 8 bis 10 Stunden, nach der PUVA-Bad-Behandlung 1 bis 2 Stunden und nach einer 8-MOP-Creme-Anwendung etwa 2 bis 3 Stunden.

Die UV-A-Erstdosis richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit für die phototoxische Reaktion, die durch die minimale phototoxische Dosis (MPD) charakterisiert ist. Dabei nimmt die Lichtempfindlichkeit mit dem Ausmaß der phototoxischen Reaktion von Hauttyp IV zu Hauttyp I zu. Anstatt der Festlegung der ersten Bestrahlungsdosis unter Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis kann auch ein standardisiertes Vorgehen entsprechend dem Photohauttyp (Tab. 7) erfolgen.

Tab. 7 Empfehlungen für die Anfangsdosis bei Photochemotherapie

| Photohauttyp | PUVA oral (8-MOP) J/cm ² | PUVA oral (5-MOP) J/cm ² | PUVA-Bad (1,0 mg/l 8-MOP) J/cm ² |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| I | 0,3 | 0,4 | 0,2 |
| II | 0,5 | 1,0 | 0,3 |
| III | 0,8 | 1,5 | 0,4 |
| IV | 1,0 | 2,0 | 0,6 |

Die Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis wird, analog zur UV-B-Phototherapie, mit einem Strahler, der dieselbe spektrale Emission wie das Therapiegerät aufweist, vorgenommen. Auch ist wichtig, dass bei diesem Test der Photosensibilisator in der jeweiligen für die Behandlung vorgesehenen Applikationsweise sowie Dosis oder Konzentration verwendet wird. Für systemische Anwendung und Bade-PUVA-Therapie sind in der Tab. 8 übliche Testdosen abhängig vom Hauttyp zusammengefasst. Unterschiede bei anderen Dosierungen oder 8-MOP-Konzentrationen im Badewasser sind zu berücksichtigen. Während der Testbestrahlung wird der übrige Körper vollständig abgedeckt. Die Ablesung der Testareale erfolgt bei oraler Anwendung 72–96 Stunden bei Bade-PUVA 96–120 Stunden nach Bestrahlung. Als Testareal empfiehlt sich die am meisten lichtempfindliche, d. h. am wenigsten sonnenexponierte Körperstelle, z. B. das Gesäß. Die Bestimmungen der MPD bei PUVA oral sind wegen der nicht immer gleichbleibenden Resorption des Photosensibilisators nicht absolut verlässlich. Die Werte sind jedoch bei der PUVA-Bad-Methode reproduzierbar und zur Steuerung der Behandlung hilfreich. Bei Creme-PUVA können Auftragsmenge und Resorption schwanken und zu variierenden Ergebnissen führen. Bei der Photochemotherapie palmoplantarer Dermatosen ist die Bestimmung der MPD nicht sinnvoll.

Für die PUVA-Creme-Behandlung gelten individuelle Testschemata, die sich aber eng an die PUVA-Bad-Therapie anlehnen

Tab. 8 Dosisempfehlungen für die Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis (MPD)

| Verfahren | Hauttyp | UV-A-Dosis (J/cm ²) |
|-------------------------|------------------|---|
| PUVA oral, 8-MOP | I–IV | 0,5 1 2 3 4 5 |
| PUVA oral, 5-MOP | I–IV | 1 2 4 6 8 10 |
| PUVA-Bad (1 mg/l 8-MOP) | I, II III, IV | 0,25 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5 0,5 1 2 3 4 5 |

und in der Dosierung von der jeweils verwendeten Konzentration der Creme abhängen.

Zur Beurteilung der MPD dient das in Tab. 9 dargestellte Schema. Jenes Feld, das ein gerade noch sichtbares Erythem (+/–) mit scharf begrenzten Rändern erkennen lässt, stellt den Endpunkt der Erythembestimmung dar. Die diesem Testfeld entsprechende UV-A-Dosis wird als MPD bezeichnet.

Tab. 9 MPD-Ablesung

| | |
|------|--|
| 0 | kein Erythem |
| +/- | gerade noch erkennbares Erythem mit scharfer Begrenzung (= 1 MPD) |
| + | rosa Erythem |
| ++ | deutliches Erythem, kein Ödem, kein Schmerz |
| +++ | feuerrotes Erythem, mildes Ödem, milder Schmerz |
| ++++ | livides Erythem, deutliches Ödem, starker Schmerz, teilweise Blasenbildung |

Das maximale PUVA-Erythem tritt frühestens 48 Stunden, meistens erst 72 Stunden nach Bestrahlung auf. Daher sollte nie vor dem Ablauf einer Frist von 72 Stunden nach Phototestung mit der Therapie begonnen werden. Die initiale Behandlungsphase reicht bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit. Die Bestrahlungen erfolgen in der Regel viermal pro Woche, mindestens aber zweimal wöchentlich. Dosissteigerungen sollten nicht häufiger als zweimal pro Woche und mindestens im Abstand von 72 Stunden vorgenommen werden (Europäisches PUVA-Protokoll [7]). Es existiert kein fixes Schema für Dosissteigerungen, die wesentlichen Parameter sollten das Ansprechen der behandelten Hauterkrankung und die individuelle Empfindlichkeit gegenüber der Photochemotherapie sein. Ein gerade noch erkennbares Erythem wird als klinischer Indikator für eine ausreichende UV-A-Dosierung angesehen. Die in der Tab. 10 dargestellte Vorgehensweise hat sich in der Praxis bewährt.

Wegen der Gefahr einer Kumulation des phototoxischen Effektes aufeinander folgender PUVA-Behandlungen aufgrund der stark verzögerten phototoxischen Reaktion [13,28] ist nach zwei Bestrahlungstagen ein bestrahlungsfreier Ruhetag vorgesehen. Dies vermeidet starke überschießende phototoxische Reaktionen. So ergibt sich ein Schema, nach dem die Patienten am Montag, Dienstag, Donnerstag und Freitag behandelt werden und Mittwoch sowie Samstag und Sonntag als Ruhe- und Beobachtungstage zur Verfügung stehen. Wünschenswert sind in der Initialphase mindestens drei Behandlungen pro Woche.

Während der PUVA-Behandlung tritt als Folge der zunehmenden Pigmentierung und Verdickung der Epidermis ein Gewöhnungseffekt (Toleranz) ein. Das Ausmaß der Toleranzentwicklung hängt vom Hauttyp ab. Bei Patienten mit Hauttyp I oder II geht die Toleranzentwicklung langsam vor sich, so dass Dosissteigerungen nur sehr vorsichtig vorgenommen werden dürfen. Bei Patienten mit Hauttyp III, IV, V und VI entwickelt sich die UV-Toleranz rasch, dementsprechend schnell kann daher die UVA-Dosis erhöht werden. Um eine Überdosierung durch Kumulation zu

Tab. 10 Dosisschema für die Photochemotherapie

| Verfahren | | | PUVA oral | PUVA-Bad |
|-----------|--|---|---|---|
| Schritt 1 | Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis (MPD) | | Ableseung nach 72–96 h | Ableseung nach 96–120 h |
| Schritt 2 | Behandlungsbeginn | erste Behandlungsdosis | 50–70% der MPD oder Standardschema nach Hauttyp | 30% der MPD oder Standardschema nach Hauttyp |
| Schritt 3 | Fortsetzung der Behandlung zwei- bis viermal pro Woche | kein Erythem, gutes Ansprechen minimales Erythem persistierendes asymptomatisches Erythem schmerzhaftes Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung | Steigerung um 30% max. zweimal wöchentlich keine Steigerung keine Steigerung keine Behandlung bis zum Abklingen | Steigerung um 30% max. zweimal wöchentlich keine Steigerung keine Steigerung keine Behandlung bis zum Abklingen |
| Schritt 4 | Wiederaufnahme der Behandlung | nach Abklingen der Symptome | Reduktion der letzten Dosis um 50%, weitere Steigerungen um 10% | Reduktion der letzten Dosis um 50%, weitere Steigerungen um 10% |

vermeiden, muss auch bei der Dosisanpassung berücksichtigt werden, dass das maximale PUVA-Erythem erst 72 bis 120 Stunden nach der Bestrahlung auftritt.

Wegen des höheren Grades der Sensibilisierung sind die Bestrahlungsdosen bei der Bade-PUVA-Behandlung generell geringer. Auch gilt es dabei, darauf zu achten, dass die MPD während der ersten Therapiewoche vom Ausgangswert um bis zu 50% absinken kann, später aber wieder ansteigt. Der Grund dafür ist nicht genau bekannt, es wird vermutet, dass Psoralenmonoaddukte in der DNS persistieren und bei den darauf folgenden Bestrahlungen in phototoxisch wirksame Biaddukte umgewandelt werden. Generell empfiehlt es sich, bei der Bade-PUVA-Behandlung nur einmal wöchentlich die Dosis zu erhöhen. Praktisch sinnvolle Beispiele des Dosisverlaufes sind in Tab. 11 a u. b dargestellt.

Ist der Patient klinisch erscheinungsfrei, so kann die Therapie bei gleichbleibender UV-A-Dosis, entsprechend der letzten effektiven Dosis der Initialtherapie, als Intervallbehandlung fortgesetzt werden. Dabei erhält der Patient einen Monat lang zwei Behandlungen pro Woche und einen weiteren Monat lang eine Behandlung pro Woche. Bleibt weiterhin Erscheinungsfreiheit bestehen,

so wird die Therapie beendet. Wie auch bei der UV-B-Therapie ist der Nutzen dieser Intervalltherapie nicht hinreichend dokumentiert. Von einer lang dauernden Erhaltungstherapie ist abzusehen.

Aufgrund internationaler Empfehlungen soll zur Minimierung des Langzeitriskos die Anzahl der PUVA-Behandlungen 150 bis 200 nicht übersteigen [1,4].

Bei Rezidiven kann während der Intervallphase die Bestrahlungsfrequenz wieder vorübergehend bis zur Erscheinungsfreiheit gesteigert werden. Bei Therapieresistenz sind Kombinationsbehandlungen oder andere Therapieschemata zu wählen. Neben dem zusätzlichen Einsatz von topischen Medikamenten ist insbesondere die Kombination mit systemischen Retinoiden, bei der Mycosis fungoides auch mit Interferon- α , sinnvoll.

Risiken und Nebenwirkungen der Photo(chemo)therapie

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen umfassen sonnenbrandähnliche Erytheme nach UV-B-Bestrahlung sowie überschießende phototoxische Reaktionen bei Überdosierung der Bestrahlung

Tab. 11 a Dosierungsbeispiele für die Photochemotherapie. PUVA oral (MPD 1,2 J/cm²)

| Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|-------------------|-----|-----|---|-----|-----|---|---|-----|-----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| Erythem | - | - | | - | - | | | + | + | | - | - | | | - | - |
| J/cm ² | 0,6 | 0,6 | 0 | 0,8 | 0,8 | 0 | 0 | 0,8 | 0,8 | 0 | 1,1 | 1,1 | 0 | 0 | 1,5 | 1,5 |

Tab. 11 b Dosierungsbeispiele für die Photochemotherapie. PUVA-Bad (MPD 0,6 J/cm²)

| Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|-------------------|-----|-----|---|-----|-----|---|---|-----|-----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|
| Erythem | - | - | | - | - | | | - | - | | | | | | + | - |
| J/cm ² | 0,2 | 0,2 | 0 | 0,2 | 0,2 | 0 | 0 | 0,3 | 0,3 | 0 | 0,5 | 0,5 | 0 | 0 | 0,5 | 0,5 |

im Rahmen der Photochemotherapie. Bei fehlendem Augenschutz können akut Konjunktivitis und Keratitis, chronisch, bei UV-A-Bestrahlung oder PUVA-Behandlung, eine Katarakt auftreten [2]. Möglich ist ferner die Provokation von genuinen Photo- dermatosen, vorwiegend der polymorphen Lichtdermatose. Werden unbeabsichtigt phototoxische Substanzen oder Medika- mente äußerlich bzw. systemisch zugeführt, so können über- schießende phototoxische Hautreaktionen entstehen.

Spezifisch für die Photochemotherapie ist das gelegentliche Auf- treten des PUVA-Juckreizes, der therapeutisch kaum beeinfluss- bar ist und manchmal zur Aufgabe der Therapie zwingt. Selten treten unter der PUVA-Behandlung akrale Blasen infolge einer Lockerung der dermoepidermalen Grenzzone bei starker mecha- nischer Belastung auf. Die mögliche systemische Toxizität durch Photochemotherapie umfasst, verursacht durch den Photosensi- bilisator, Übelkeit nach der Tabletteneinnahme und gelegentlich Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl. Die Übelkeit kann durch Verwendung von 5-MOP anstelle von 8-MOP vermieden werden.

Als chronische Schäden einer Photo(chemo)therapie treten UV- induzierte Lentigines, eine lichtinduzierte Hautalterung und ins- besondere die Entwicklung von Präkanzerose und Hautkrebs auf [33, 34]. Statistisch gesichert ist die Entwicklung von spinozellu- lären Karzinomen nach systemischer PUVA-Behandlung mit ho- hen kumulativen UV-A-Dosen [6, 35, 36]. Nach PUVA-Bad-Be- handlungen wurde dies bislang nicht beobachtet [5]. Dies kann auf statistischen Mängeln der vorliegenden Untersuchungen be- ruhen. Bis zur Klärung dieser Frage ist daher auch für die PUVA- Bad-Therapie eine strenge Indikationsstellung zu fordern. Basal- zellkarzinome werden wahrscheinlich nicht durch die Pho- to(chemo)therapie induziert; umstritten ist die Induktion von Melanomen durch PUVA [37] oder höher dosierte UV-A-Bestrahl- ungen (Tab. 12).

Literatur

- 1 British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. Br J Dermatol 1994; 130: 246–255
- 2 Cox NH, Jones SK, Downey DJ et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy; results of an 8-year-follow-up study. Br J Dermatol 1987; 116: 45–152
- 3 Fotiades J, Soter NA, Sanchez MR, Moy JA. A three-year follow-up evaluation on 28 HIV-positive patients treated with ultraviolet B (UVB) phototherapy. J Invest Dermatol 1995; 104: 660a
- 4 Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy (1994). American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 643
- 5 Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J. 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
- 6 Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA study: eight year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 108–116
- 7 Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. The European PUVA study (EPS) on oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. A cooperative study among 18 European centres. Lancet 1981; 1: 853–857
- 8 Herrmann Jr, Roenigk HH, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoi- des with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. I Am Acad Dermatol 1995; 33: 234–242
- 9 Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. PUVA-treatment for solar urticaria and persistent light reaction. Arch Dermatol Res 1980; 269: 87–91
- 10 Hölzle E, Rowold J, Plewig G. Aktinische Prurigo. Hautarzt 1992; 43: 278–282
- 11 Hönigsmann H, Fritsch P, Jaschke E. UV-Therapie der Psoriasis, Halb- seitenvergleich zwischen oraler Photochemotherapie (PUVA) und se- lektiver UV-Phototherapie (SUP). Z Hautkr 1977; 52: 1078–1082
- 12 Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band UVB photother- apy for severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 1996; 135: 332
- 13 Ibbotson SH, Farr PM. The time-course of proralen ultraviolet A (PU- VA) erythema. J Invest Dermatol 1999; 113: 346–349
- 14 Jaschke E, Hönigsmann H. Hydroa vacciniforme – Aktionsspektrum. UV-Toleranz nach Photochemotherapie. Hautarzt 1981; 32: 350–353
- 15 Kerscher M, Lehmann P, Plewig G. Die PUVA-Bad-Therapie: Indikatio- nen und praktische Durchführung. Hautarzt 1994; 45: 526–528
- 16 Kerscher M, Plewig G, Lehmann P. PUVA-Bad Therapie mit 8-Methox- ypsoralen zur Behandlung von palmoplantaren Dermatosen. H + G 1994; 69: 110–112
- 17 Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. Treatment of localized scleroderma with PUVA bath photochemo- therapy. Lancet 1994; 343: 1233
- 18 Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. Arch Dermatol 1995; 131: 1210–1211
- 19 Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR. Dermatologi- cal phototherapy and photodiagnostic methods Berlin: Springer, 2001
- 20 Mahrle G. Phototherapie in Kombination mit Cignolin, Teer und Reti- noiden In: Braun-Falco O, Schill WB (Hrsg). Fortschritte der prakti- schen Dermatologie und Venerologie. Bd 11 Berlin: Springer, 1987: 454
- 21 Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. Lancet 2001; 358: 1042–5
- 22 Meola T, Soter NA, Ostreicher R, Sanchez M, Moy JA. The safety of UVB phototherapy in patients with HIV infection. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 216–220
- 23 Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation. J Am Acad Derma- tol 2000; 42: 245–253
- 24 Ortel B, Tanew A, Wolff K, Hönigsmann H. Polymorphous light erup- tion: action spectrum and photoprotection. J Am Dermatol 1986; 14: 748–753
- 25 Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ul- traviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and save treatment op- tion for patients with severe seborrheic dermatitis. Br J Dermatol 2000; 143: 964–968

Tab. 12 Risiken und Nebenwirkungen der Photo(chemo)therapie

| | UV-B | PUVA |
|--|------|------|
| Sonnenbrand oder phototoxische Reaktion bei Überdosierung | ++ | ++ |
| photoxische Reaktion durch unbeabsichtigte Zufuhr eines Photosensibilisators | ± | ++ |
| Konjunktivitis und Keratitis (bei fehlendem Augenschutz) | ++ | ++ |
| Provokation von Photodermatosen (PLD) | + | ± |
| UV-Lentigines | + | ++ |
| Lichtalterung der Haut | ++ | ++ |
| Präkanzerosen und spinozelluläres Karzinom | + | ++ |
| Melanome | ? | ? |

(++) hohes Risiko; (+) mäßiges Risiko; (±) geringes Risiko; (–) aufgrund bekannter Wirkmechanismen nicht wahrscheinlich; (?) prinzipiell möglich, aber es existieren keine Daten.

- ²⁶ Plewig G, Hölzle E, Lehmann P. Phototherapy for photodermatoses. *Curr Probl Dermatol* 1986; 15: 254–264
- ²⁷ Reinauer S, Lehmann P, Plewig G, Heyll A, Söhngen D, Hölzle E. Photochemotherapie (PUVA) der akuten Graft-versus-Host Erkrankung. *Hautarzt* 1993; 44: 708–712
- ²⁸ Röcken M, Kerscher M, Volkenandt M, Plewig G. Balneophotochemotherapie. *Hautarzt* 1995; 46: 437–450
- ²⁹ Rosenbaum MM, Roenigk HH, Caro WA, Esker A. Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis en plaque. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 613–622
- ³⁰ Schwarz T, Rütter A, Hawk J. Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR (ed). *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods* Berlin: Springer, 2001: 179–197
- ³¹ Stadler R, Otto HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, Sterry W. Prosepective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon- 2α plus acitretin versus interferon - 2α plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998; 92: 3578–3581
- ³² Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Kurtmann J. Cream-PUVA-Photochemotherapie. *Hautarzt* 1997; 48: 89–93
- ³³ Sterenborg HCJM, van der Leun JC. Tumorigenesis by a long wavelength UV-A source. *Photochem Photobiol* 1990; 51: 325–330
- ³⁴ Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73: 2759–2764
- ³⁵ Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278–84
- ³⁶ Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134(12): 1582–1585
- ³⁷ 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
- ³⁸ Storbeck H, Hölzle E, Schürer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 227–231
- ³⁹ Van de Kerkhof PCM, DeRoosij MJM. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high- dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol* 1997; 136: 275–278
- ⁴⁰ Volc-Platzer B, Hönigsmann H, Hinterberger W, Wolff K. Photochemotherapy improves chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 220–228