

Der aktuelle Stellenwert von PUVA- und UVA-1-Therapie als sichere und wirksame Therapieoptionen bei zahlreichen Hautkrankheiten

The Current Standing of PUVA- and UVA-1-therapy as a Secure and Effective Treatment Option for Numerous Dermatoses

Autoren

L. Schilling¹, A. Tanew², T. Vogt¹, J. Reichrath¹

Institute

- 1 Zentrum für klinische und experimentelle Photodermatologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- 2 Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121200> |

Akt Dermatol 2018; 44: 19–23

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Lena Schilling, Zentrum für klinische und experimentelle Photodermatologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Str. 100, 66421 Homburg
lena.schilling@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Sonnenlicht wurde von vielen Kulturvölkern schon vor langer Zeit zu gesundheitlichen Zwecken genutzt. Schon damals wurden photosensibilisierende Pflanzenbestandteile topisch oder systemisch angewendet, bevor die Haut dem Sonnenlicht ausgesetzt wurde. Nach Jahrzehnten der erfolgreichen Anwendung haben sich PUVA- und UVA-1-Phototherapie heute als sichere und effektive Standardoptionen zur Behandlung zahlreicher Dermatosen etabliert, wobei die UVA-1-Therapie in der Regel nur von spezialisierten Zen-

tren angeboten wird. Unter Berücksichtigung internationaler Empfehlungen soll zur Minimierung des Langzeitriskos die Anzahl der PUVA-Behandlungen in der Regel 200–250 nicht übersteigen. Bei einer Überschreitung dieser Zahl ist die Indikation für weitere PUVA-Behandlungen besonders kritisch abzuwägen. Daneben sind dann auch engmaschige Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen erforderlich. Um eine noch bessere Risiko-Nutzen-Abwägung sowie Anwendungssicherheit für die Patienten zu gewährleisten, bedarf es weiterer Langzeit-Ergebnisse.

ABSTRACT

Alone and in combination with topically or systemically applied plant-derived photosensitizers, solar radiation has since long ago been used for health purposes by many cultures. After decades of its successful use, phototherapy is at present well accepted as a safe and effective therapy for many skin diseases. While some regimens, including PUVA and UVB-phototherapy, are a standard option for the treatment of numerous dermatoses, others, such as UVA-1-phototherapy, are only offered by specialized centers. In order to minimize long-term risks of dermatologic phototherapy, international recommendations should be considered, e. g. that the number of PUVA treatments should not exceed 200–250. By exceeding this number, the indication for further PUVA treatment must be critically re-evaluated. Additionally, skin cancer screening examinations are regularly required. To optimize dermatologic phototherapy (alone and in combination with other therapeutic regimens), and to improve our present knowledge of its effectivity and safety, well-designed long-term studies are urgently needed.

Entwicklung von Heliotherapie und Photochemotherapie zur Behandlung von Hauterkrankungen: ein kurzer historischer Abriss

Sonnenlicht wurde von vielen Kulturvölkern schon vor langer Zeit zu gesundheitlichen Zwecken genutzt. Bereits im Altertum war diese, heute auch als „Heliotherapie“ bezeichnete Anwen-

dung natürlicher UV-Strahlung bei Medizinerinnen ein fester Bestandteil im Repertoire zur Behandlung verschiedenster Krankheiten. Schon damals wurden photosensibilisierende Pflanzenbestandteile beispielsweise des Feigenbaums, der Großen Knorpelmöhre oder des Harzklees (von welchen heute bekannt ist, dass sie Psoralen enthalten) topisch oder systemisch angewendet, bevor die Haut dem Sonnenlicht ausgesetzt wurde [1]). So weisen erste Aufzeichnungen darauf hin, dass bereits um 1400 v. Chr. Hindus ihre Kranken zu Heilungszwecken zu-

nächst mit verschiedenen photosensibilisierenden Pflanzen vorbehandelten und anschließend dem Sonnenlicht aussetzten [2]. Ausgrabungen im alten Ägypten sowie zahlreiche Überlieferungen aus dem Altertum lassen ähnliche Schlüsse zu [3]. Herodot, ein griechischer Geschichtsschreiber [4], besichtigte 525 v. Chr. ein Schlachtfeld bei Pelusion am Nil, wo ein Kampf zwischen Ägyptern und Persern stattgefunden hatte. In seinen Historien hält er fest, dass die kahlgeschorenen und dadurch dem Sonnenlicht ausgesetzten Schädelknochen der gefallenen Ägypter viel härter waren als die ihrer Gegner. Mit dem kulturellen und religiösen Wandel des Mittelalters verlor die Heliotherapie ihren Stellenwert und die zuvor über lange Zeit praktizierten Behandlungsmethoden gerieten in Vergessenheit. Ende des 18. Jahrhunderts kam es dann zu einer Renaissance der Heliotherapie, als der Nutzen der Sonnenstrahlung in der Behandlung verschiedenster Erkrankungen wiederentdeckt wurde. Auch wichtige Entdeckungen der Strahlenphysik fallen in diese Zeit. Im Jahr 1800 entdeckte der Physiker Wilhelm Herschel die Infrarotstrahlung, gefolgt von der Entdeckung der UV-Strahlung durch den Physiker Johann Wilhelm Ritter 1802 [2]. Arnold Rikli, ein Schweizer Naturheiler, eröffnete 1855 in Veldes im heutigen Slowenien eine Sonnen-Bade-Anstalt, in der er Patienten mit Wasser, Luft und Licht behandelte [2]. Wie er glaubten viele Laien und Mediziner dieses Zeitalters an die positive Wirkung von Sonnenlicht und frischer Luft auf die Gesundheit. Im Jahre 1877 entdeckten Downes und Blunt die antimikrobielle Wirkung der Sonnenstrahlung [5].

Einen wichtigen Fortschritt der Phototherapie erzielten die wegweisenden Arbeiten von Niels Ryberg Finsen, einem dänischen Arzt, der 1896 eine künstliche UV-Strahlungsquelle in Form einer Kohlenbogenlampe, später bekannt als die „Finsen-Lampe“, zur Behandlung des Lupus vulgaris etablierte. 1903 wurde er dafür mit dem Nobelpreis geehrt [2, 5]. Ausgehend davon folgten in den darauffolgenden Jahrzehnten viele Weiter- und Neuentwicklungen bis zu den heute in der modernen Phototherapie verwendeten Fluoreszenz- und Hochdruckstrahlern. In den 1940er-Jahren gelang es, 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und 5-Methoxypsoralen (5-MOP) aus *Ammi Majus*, einer Pflanze aus der Gattung der Knorpelmöhren, zu extrahieren. Professor Abdel Monem El Mofty wendete an der Medizinischen Universität in Kairo erstmals 8-MOP in Verbindung mit Sonnenlicht zur Behandlung von an Vitiligo erkrankten Patienten an [1, 5]. Das Zeitalter der modernen Photochemotherapie (PUVA = Psoralen plus UVA) war angebrochen. 1976 wurde 8-MOP erstmals oral zur Behandlung der Psoriasis angewendet [5]. In den 70er-Jahren schließlich folgten groß angelegte Studien, welche die Therapieerfolge der Photochemotherapie, vor allem bei der Behandlung der Psoriasis, aufzeigten. Aber auch potenzielle Gefahren, die von einer PUVA-Behandlung ausgehen, darunter ein erhöhtes Hautkrebsrisiko, wurden eingehender untersucht. Die Fülle an Studien, die bis zur Gegenwart durchgeführt worden sind, belegen, dass Phototherapie und Photochemotherapie wichtige, sichere und wirksame Optionen zur Behandlung verschiedener dermatologischer Erkrankungen darstellen, die aber nur nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden sollten.

Grundlagen der Phototherapie

Zur sicheren und effizienten Durchführung einer Phototherapie sind verschiedene Voraussetzungen erforderlich. Vor Beginn einer UV- oder Photochemotherapie sollte die Indikationsstellung streng überprüft werden sowie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Einschätzung erfolgen. Die Patienten sind mündlich und schriftlich über den geplanten Ablauf der Behandlung sowie über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären. Es empfiehlt sich eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die Entscheidung, ob bestimmte Körperareale wie z. B. der Gesichts- oder Genitalbereich von der Bestrahlung ausgenommen werden, muss jeweils individuell getroffen werden. Prinzipiell stehen mit Fluoreszenz- und Hochdruck-Strahlern zwei verschiedene künstliche Lichtquellen zur Verfügung, welche die UV-Strahlung durch Gasentladung erzeugen. Bei der PUVA-Therapie kommen üblicherweise Fluoreszenz-Strahler zur Anwendung, während für die UVA-1-Therapie Hochdruck-Strahler eingesetzt werden [6]. Die neueste Generation von UVA-1-Bestrahlungsgeräten basiert bereits auf LED-Technologie.

PUVA-Therapie: Indikationen und Durchführung

Die PUVA-Therapie beruht auf der Anwendung des Photosensibilisators Psoralen in Kombination mit UVA-Strahlung (320–400 nm). Wichtige Indikationen für die Durchführung einer PUVA-Therapie sind Psoriasis, Ekzemerkrankungen, das Patch- und Plaquestadium der Mycosis fungoides, Lichen ruber planus, Granuloma anulare, Sklerodermie, Prurigo und verschiedene Photodermatosen (► **Tab. 1**). Zusätzlich kann die PUVA-Behandlung aber auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich werden die systemische und die topische PUVA-Therapie unterschieden. Bei der systemischen PUVA-Therapie wird der Photosensibilisator in der Regel 1–2 Stunden vor der Bestrahlung oral verabreicht. Topische Formen der PUVA-Therapie sind die Bade-PUVA-Therapie, bei welcher die Bestrahlung sofort im Anschluss an ein Bad in einer psoralenhaltigen Lösung erfolgt, oder die Creme-PUVA-Therapie, bei welcher eine psoralenhaltige Creme eine Stunde vor Bestrahlung auf die zu behandelnde Haut einwirken muss. Die topische Anwendung erlaubt auch eine lokal begrenzte Therapie, indem beispielsweise ausschließlich Hände und Füße vorbehandelt und anschließend bestrahlt werden. Die am häufigsten verwendeten Photosensibilisatoren sind 8-Methoxypsoralen, 5-Methoxypsoralen sowie Trimethylpsoralen (v. a. in Skandinavien zur topischen Anwendung). Vor der ersten Therapiesitzung kann es hilfreich sein, eine individuelle Lichttestung vorzunehmen. Hierzu wird die MPD, d. h. die minimale phototoxische Dosis, mithilfe einer Lichttreppe an normalerweise nicht lichtexponierter Haut (zumeist gluteal) ermittelt. Das maximale PUVA-Erythem tritt 72–120 Stunden nach der Bestrahlung auf. Ein gerade noch erkennbares Erythem spricht für eine ausreichende UVA-Dosierung. Aufgrund der verzögerten Erythemreaktion sollte zwischen den einzelnen Dosissteigerungen ein Intervall von jeweils mindestens fünf Tagen liegen. Die

► **Tab. 1** Indikationen der PUVA-Therapie (modifiziert nach der S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie) [6].

Indikationen PUVA-Therapie	Weitere mögliche Indikationen PUVA-Therapie
atopisches Ekzem akute und chronische (sklerodermiforme) Graft-versus-Host-Erkrankung dyshidrosiformes und hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem Lichen ruber planus lymphomatoide Papulose Morphea Mycosis fungoides Parapsoriasis en plaques Photodermatosen (Polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria, chronische aktinische Dermatitis, Hydroa vacciniformia, aktinische Prurigo) Psoriasis vulgaris	allergisches Kontaktekzem eosinophile Pustulose (Ofuji) Granuloma anulare Histiozytosis X HIV-assoziierte pruritische Eruptionen Keratosis lichenoides chronica Lichen sclerosus et atrophicus Morbus Grover Papuloerythroderma (Ofuji) Pityriasis lichenoides Pruritus Prurigo Purpura pigmentosa seborrhoische Dermatitis Sklerodema adultorum Skleromyxödem Urticaria pigmentosa Vitiligo

► **Tab. 2** Indikationen der UVA-1-Therapie (modifiziert nach der S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie) [6].

Indikationen UVA-1-Therapie (durch Studien bestätigt)	Indikationen UVA-1-Therapie (Pilotstudien und kasuistische Mitteilungen)
Atopische Dermatitis chronisch sklerodiforme Graft-versus-Host-Erkrankung dyshidrosiformes Handekzem Morphea	Akrosklerose bei systemischer Sklerodermie Disabling pansclerotic morphea Granuloma anulare kutane Sarkoidose Lichen ruber planus Lichen sclerosus et atrophicus lymphomatoide Papulose Morbus Grover Mucinosis follicularis (idiopathisch) Mycosis fungoides Netherton-Syndrom Pityriasis lichenoides Pityriasis rubra pilaris Psoriasis vulgaris retikuläre erythematöse Muzinose Sklerödem systemischer Lupus erythematoses Urticaria pigmentosa

Bestrahlungen werden in der Regel drei- bis viermal pro Woche durchgeführt, wobei nach zwei aufeinanderfolgenden Bestrahlungen immer ein bestrahlungsfreier Tag dazwischen geschaltet sein sollte. An den Bestrahlungstagen muss auf strengen Lichtschutz der Haut und bei oraler Einnahme von Psoralen auch der Augen (spezielle UVA-Lichtschutzbrille) geachtet werden. Bei klinischer Beschwerdefreiheit sollte die PUVA-Therapie beendet werden. Unter Berücksichtigung internationaler Empfehlungen soll zur Minimierung des Langzeitriskos die Anzahl der PUVA-Behandlungen in der Regel 200 – 250 nicht übersteigen [6]. Bei einer Überschreitung dieser Zahl ist die Indikation für weitere PUVA-Behandlungen besonders kritisch abzuwägen [6]. Daneben sind regelmäßige Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen erforderlich [6].

UVA-1-Therapie: Indikationen und Durchführung

Unter UVA-1-Therapie versteht man die selektive Phototherapie mit Strahlern, die ein Spektrum zwischen 340 – 400 nm umfassen. UVA-1-Strahler emittieren neben diesem Spektrum auch sichtbares Licht und Infrarot-Strahlen (Wärmestrahlung). Wichtige Indikationen für die UVA-1-Therapie, welche in Studien belegt werden konnten, sind die Atopische Dermatitis, das dyshidrosiforme Handekzem, die Morphea sowie die chronisch kutane Graft-versus-host-Erkrankung (lichenoider und sklerodermie-artiger Typ). In kleinen Pilotstudien und kasuistischen Mitteilungen wurde die Wirksamkeit der UVA-1-Therapie bei zahlreichen weiteren Indikationen evaluiert, die jedoch in der alltäglichen Praxis eine untergeordnete Rolle einnehmen (► **Tab. 2**) [6]. Unterschieden werden können die niedrig do-

sierte UVA-1-Therapie (10–20 J/cm²), die mittelhoch dosierte UVA-1-Therapie (21–70 J/cm²) und die hoch dosierte UVA-1-Therapie (71–130 J/cm²). Für die Behandlung des atopischen Ekzems kommen in der Regel mittelhohe Dosen zur Anwendung, während für sklerotische Hauterkrankungen mittelhohe bis hohe UVA-1-Dosen empfohlen werden. Bei sehr lichtempfindlichen Hauttypen oder der Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten sollte initial entweder eine MED-Testung (minimale Erythem-Dosis) durchgeführt oder die UVA-1-Bestrahlung mit einer sehr geringen Dosis begonnen werden. Im Gegensatz zu anderen Formen der Phototherapie (UVB und PUVA) wird nach Erreichen der therapeutischen Dosis diese im gesamten weiteren Therapiezyklus konstant gehalten [7]. Die Anzahl der nötigen Therapiesitzungen und die jeweiligen Remissionszeiten sind je nach Erkrankung unterschiedlich. Sehr schnelle Erfolge können bei der Behandlung des atopischen Ekzems erzielt werden, wo es durch 5-mal wöchentliche Anwendungen über ein bis drei Wochen oft zu einer deutlichen Verbesserung des Hautbefundes kommt. Kurzfristige Rezidive sind allerdings häufig und limitieren die Bedeutung der UVA-1-Therapie im Langzeitmanagement des atopischen Ekzems. Die Behandlung anderer Erkrankungen ist dagegen oft langwieriger und bedarf individueller Therapiepläne [6].

Wirkungsmechanismen der PUVA- und UVA-1-Therapien

Die Wirkung auf sklerosierende Erkrankungen ist vor allem durch einen vermehrten Kollagenabbau zu erklären, der durch einen direkten Einfluss auf Fibroblasten sowie die UV-induzierte Expression von Matrix-Metalloproteinasen hervorgerufen wird. Bei der Atopischen Dermatitis und der Mykosis fungoides steht die Apoptose von T-Helferzellen im Vordergrund. Ursächlich dafür ist die durch UVA-Strahlung verursachte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wie des Singulett-Sauerstoffs. Durch den Einsatz des Photosensibilisators kommt es bei der PUVA-Therapie zu einer Replikationshemmung der Keratinozyten, da Psoralene zwischen den beiden DNA-Strängen interkalieren, welche im Anschluss durch die UVA-Strahlung kovalent miteinander verbunden werden. Durch einen Funktionsverlust von Antigen-präsentierenden Zellen in Dermis und Epidermis und Reduktion der Bildung proinflammatorischer Zytokine wirkt die UVA-Strahlung immunsuppressiv [6].

Mögliche Nebenwirkungen und Risiken der PUVA- und UVA-1-Therapien

Zu den nach Behandlung mit UVA-1-Strahlen am häufigsten akut auftretenden Nebenwirkungen zählt das UVA-Erythem (► **Tab. 3**), welches in der Regel schmerzlos ist und 1–2 Tage anhalten kann. Weitere unerwünschte Ereignisse sind trockene Haut und gelegentlich Pruritus (► **Tab. 3**). Nach oraler Einnahme von 8-Methoxypsoralen kann es zu starker Übelkeit und Erbrechen sowie selten auch zu Schwindel und Kopfschmerzen kom-

► **Tab. 3** Risiken der UV-Phototherapie (modifiziert nach der S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie) [6].

allgemeine Risiken PUVA- und UVA-1-Therapie

UVA-Erythem
 phototoxische Dermatitis
 Pruritus
 verstärkte Pigmentierung
 trockene, gerötete Haut
 Hautalterung
 mögliche Begünstigung der Photokarzinogenese
 polymorphe Lichtdermatose
 Reaktivierung von Herpes simplex

spezielle Risiken der systemischen PUVA-Therapie

Konjunktivitis
 Keratitis
 Übelkeit und Erbrechen
 Schwindel
 Kopfschmerzen

men. Die wesentlichsten Langzeitnebenwirkungen der systemischen PUVA-Therapie sind vorzeitige Hautalterung und eine erhöhte Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs (aktinische Keratosen und spinözelluläre Karzinome), welche von der kumulativen UVA-Dosis bzw. der Anzahl der PUVA-Expositionen abhängt [6]. Daten der „PUVA Follow-Up Study“, einer multizentrischen prospektiven Nachbeobachtungsstudie an einer Kohorte von 1380 Patienten, die zwischen 1975–1976 eine PUVA-Therapie erhielten, belegten eine deutliche Zunahme des Auftretens von nicht-melanozytärem Hautkrebs bei Psoriasis-Patienten, die mehr als 200 PUVA-Expositionen erhalten hatten. Patientenselektion und Durchführung der PUVA-Therapie haben sich in den letzten 40 Jahren jedoch grundlegend geändert (individualisiertes Bestrahlungsprotokoll, kurzzeitige Therapiezyklen ohne Erhaltungstherapien, Einsatz von Kombinationstherapien), weshalb viele Experten davon ausgehen, dass die moderne PUVA-Therapie mit einem wesentlich geringeren Hautkarzinomrisiko einhergeht als es die (historischen) Daten aus der Pionierzeit der PUVA-Therapie suggerieren. Nachbeobachtungsstudien über das Auftreten von Hautkarzinomen nach Bade-PUVA-Therapie fanden kein erhöhtes Hautkrebsrisiko, sind aber in ihrer Aussagekraft durch geringere Patientenzahlen und wesentlich kürzere mittlere Nachbeobachtungszeiten limitiert. Die Frage, ob eine Langzeit-PUVA-Therapie mit einem erhöhten Melanom-Risiko einhergeht, ist bis zur Gegenwart ungeklärt, da diesbezüglich kontroverse Daten vorliegen. Die Durchführung einer PUVA-Therapie bei Kindern oder Organ-transplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie [8] ist nur in Ausnahmefällen nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angezeigt. Kontraindiziert ist die PUVA-Therapie naturgemäß bei Patienten mit DNS-Reparaturstörungen. Ebenso dürfen Patienten, die eine PUVA-Therapie erhalten hatten, nicht mit Cyclosporin behandelt werden, da es dabei zu einem eruptiven Auftreten multipler nicht-melanozytärer Hauttumoren kommen kann.

Aktueller Stellenwert der PUVA- und UVA-1-Therapien

Nach Jahrzehnten der erfolgreichen Anwendung sind die PUVA- und UVA-1-Phototherapie als sichere, effektive und im Vergleich zu neuen Therapieformen kostengünstige Behandlungsmethoden etabliert, wobei die UVA-1-Therapie in der Regel nur von spezialisierten Zentren angeboten wird. Phototherapien zeichnen sich durch eine rasch einsetzende Wirkung und bei korrekter Durchführung durch eine hohe therapeutische Breite aus. Aufgrund des breiten Wirkspektrums können die PUVA- und UVA-1-Phototherapie vielseitig eingesetzt werden und stellen somit unverzichtbare Bestandteile unseres therapeutischen Armamentariums dar.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Pathak M, Fitzpatrick T. The Evolution of Photochemotherapy with Psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology* 1992; 14: 3–22
- [2] Krause R, Stange R. *Lichttherapie*. Berlin: Springer; 2012
- [3] Pullmann H, Tronnier H. *Praxis Der Phototherapie*. Berlin: Grosse; 1982
- [4] Schade G. Vorlesung Herodot und Thukydides. Berlin/Köln. Im Internet: http://www.geisteswissenschaften.fu-berlin.de/we02/institut/mitarbeiter/PDs/schade/Vorlesung_Herodot_und_Thukydides.pdf (Stand: 25. 1. 2017)
- [5] Hönigsmann H. History of Phototherapy in Dermatology. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* 2013; 1: 16–21
- [6] Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K et al. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. *J Dtsch Dermatol Ges = Journal of the German Society of Dermatology JDDG* 2016; 8: e1–e25
- [7] Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 Phototherapy: A Concise and Practical Review. *Skin Therapy Letter* 2012; 1: 1–4
- [8] Reichrath J, Nürnberg B. Solar UV-radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs). *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 203–214. doi:10.1007/978-0-387-77574-6_16. Review. PubMed PMID:18348458