

# Extrakorporale Photopherese in der Dermatologie: ein Update

## Use of Extracorporeal Photopheresis in Dermatology: An Update

### Autoren

R. Knobler, U. Just

### Institut

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121204> |

Akt Dermatol 2018; 44: 37–43

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. Robert Knobler, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
Robert.knobler@meduniwien.ac.at

### ZUSAMMENFASSUNG

Das Grundprinzip der extrakorporalen Photopherese (ECP) besteht in der Isolierung von kernhaltigen Blutzellen durch Zentrifugalkraft (Leukapherese), Behandlung des Apheresates mit 8-Methoxypsoralen, Bestrahlung mit ultraviolettem Licht und Reinfusion. Diese Behandlung wurde vor 30 Jahren zunächst für die Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms entwickelt. Da die ECP eine Modulation der durch T-Zellen vermittelten Immunität bewirkt, wurde sie später auch in Indikationen, die auf einer Fehlregulation der zellulären Abwehr beruhen, etabliert. In der Dermatologie zählen hierzu v. a. die akute und chronische Graft-versus-Host-Krankheit, die systemische Sklerose, die therapie-refraktäre atopische Dermatitis und bestimmte blasenbil-

dende Autoimmundermatosen. Die ECP kann als wirksame und sichere Therapieoption für diese teils lebensbedrohenden, schmerzhaften und psychisch belastenden Hautkrankheiten angesehen werden. In den meisten Fällen erlaubt die ECP eine Dosisreduktion von Kortikosteroiden. In manchen Indikationen fehlen jedoch noch die für eine wissenschaftlich fundierte Bewertung notwendigen randomisierten Vergleichsstudien.

### ABSTRACT

The principal steps of extracorporeal photopheresis (ECP) include separation of leucocytes (buffy coat) through centrifugal force (leukapheresis), treatment of the apheresate with 8-methoxypsoralen, radiation with ultraviolet light and reinfusion. Thirty years ago this treatment modality was developed for the therapy of erythrodermic variants of cutaneous T cell lymphoma. As ECP results in the modulation of T cell mediated immunity, it was also later established in indications which are associated with a dysregulation of the cellular immune response. Indications in dermatology particularly include acute and chronic graft-versus-host disease, systemic sclerosis, recalcitrant atopic dermatitis and certain bullous autoimmune dermatoses. ECP can be regarded as a valuable and safe treatment option in these potentially life-threatening, painful and emotionally burdening conditions. In most cases, corticosteroids can be reduced. However, in some indications the beneficial effects of ECP have still not been confirmed in randomized comparative studies.

## Praxis der ECP

Bei der am meisten verbreiteten Technik in der Dermatologie erfolgt die Isolierung der Leukozyten (buffy coat) und die Photoaktivierung in einem geschlossenen System (► **Abb. 1**). Beim Gerät der ersten Generation (UVAR XTS®, Mallinckrodt Pharmaceuticals [vormals Therakos Inc.]) wird Venenvollblut in 3–6 Sammelzyklen in einer modifizierten Latham-Glocke zentrifugiert. Die Erythrozyten und ein Teil des Plasmas werden nach jedem Sammelzyklus reinfundiert. Dem Apheresat, das maximal 3% Erythrozyten enthalten darf, wird 8-Methoxypsoralen (8-MOP; z. B. UVADEX®, Mallinckrodt Pharmaceuticals) beigefügt. Anschließend zirkuliert das Apheresat in einer flachen, UVA-durchlässigen Kammer, auf die von oben und unten UVA-Lampen ge-

richtet sind. Die Bestrahlungsdauer wird je nach dem Volumen der Leukozytensuspension, dem Hämatokrit des Behandlungsvolumens und der verbleibenden Lampenbrenndauer berechnet, um eine bestimmte Energiedichte ( $2\text{J}/\text{cm}^2$ ) zu erreichen. Nach der Photoaktivierung werden die Leukozyten über denselben Venenzugang, durch den die Blutentnahme erfolgte, reinfundiert. Beim System der neueren Generation (CELLEX®, Mallinckrodt Pharmaceuticals; ► **Abb. 1**) wird die benötigte Menge an Leukozyten in einer einzigen Sammelphase gewonnen. Die restlichen Blutbestandteile werden dabei intermittierend über denselben Venenzugang (Einzelnadelmodus) oder kontinuierlich über einen zweiten Venenzugang (Doppelnadelmodus) reinfundiert. Der Doppelnadelmodus verkürzt die



► **Abb. 1** Gerät der neuesten Generation für die extrakorporale Photopherese im geschlossenen Kreislauf (CELLEX®, Mallinckrodt Pharmaceuticals/Therakos Institute; mit freundlicher Genehmigung).

Dauer der Behandlung und das extrakorporale Plasmavolumen ist zu jedem Zeitpunkt so gering, dass auch Kinder (ab einem Körpergewicht von ca. 20 kg) mit der CELLEX® behandelt werden können.

An manchen Zentren werden die Gewinnung der Leukozyten und die Photochemotherapie in zwei getrennten Schritten ausgeführt. Hier setzt man zur Isolierung der Leukozyten einen in der Hämatologie üblichen Zellseparator ein. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann der buffy coat aus einem individuell bemessenen Blutvolumen (5–8 ml/kg Körpergewicht) in einer Blutzentrifuge gewonnen werden [1]. Die Leukozyten werden in einem UVA-durchlässigen Beutel in einer UVA-Kammer bestrahlt. Der Nachteil gegenüber dem geschlossenen Kreislauf besteht im höheren Risiko für eine bakterielle Kontamination des Apheresates.

Wann immer möglich wird die ECP über großlumige Venenverweilkanülen oder periphere Dialysekanülen durchgeführt. Patienten mit „schwierigen“ peripheren Venen benötigen einen zentralen Venenzugang, wobei ein getunnelt gelegter Zentralvenenkatheter wegen der geringeren Infektionsgefahr bevorzugt werden sollte [2]. Die Antikoagulation im ECP-System geschieht durch Zuleitung von unfraktioniertem Heparin (15000 I.E. in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung), wovon ungefähr 6000–10000 I.E. in den Kreislauf des Patienten gelangen [2]. Bei renal Gesunden normalisieren sich jedoch die Werte für aPTT und Anti-Faktor Xa-Aktivität innerhalb von 3–4 Stunden nach der ECP-Sitzung wieder [3]. Bei Kontraindikation

für Heparin kann ein Antikoagulans auf Zitrat-Dextrose-Basis (ACD-A) verwendet werden.

## Wirkmechanismus und Wirksamkeit in verschiedenen dermatologischen Indikationen

Die Kombination von 8-MOP und UVA-Licht führt vorwiegend in T-Lymphozyten und NK-Zellen zur Auslösung der Apoptose [4]. In Experimenten wurde gezeigt, dass Monozyten und Makrophagen durch die Phagozytose von autologen apoptotischen Zellkörpern, aber auch durch die Einwirkung von Scher- und Adhäsionskräften während der Passage durch das ECP-System zu tolerogenen dendritischen Zellen differenzieren [5]. Damit geht eine Verschiebung des Zytokingleichgewichts in Richtung Antiinflammation [6, 7] und eine Expansion der Subpopulation der regulatorischen (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>) T-Zellen einher [7]. Allerdings ist der Anteil der in einer ECP-Sitzung erfassten Lymphozyten am gesamten Lymphozytenpool zu gering (5–10%), um die Elimination der malignen T-Zellen beim kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL) zu erklären [8]. Hier wird eine Demaskierung der Tumorantigene oder eine Suppression des malignen Klon durch regulatorische T-Zellen diskutiert [5, 7, 9].

Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit der ECP in dermatologischen Indikationen. In ► **Tab. 1** sind die empfohlenen Therapie-schemata und evidenz-basierten Bewertungen zusammengefasst [1, 10].

### Kutanes T-Zell-Lymphom (CTLC)

Die beiden wichtigsten Verlaufsformen des CTCL, die Mycosis fungoides und das „leukämische“ Sézary-Syndrom, machen 60% bzw. 5% aller Fälle aus. Für diese Erkrankungen wurde die ECP primär entwickelt [1, 11]. Die relativ hohe Variabilität der Ansprechraten in frühen Studien (33–100% zwischen 1987 und 2010) ist durch die Verschiedenartigkeit der Studiendesigns bedingt (Krankheitsstadien, Vorbehandlung, ECP-Behandlungsschema und -dauer, Begleittherapien) [1]. Rezenter Studien (2011–2013), an denen insgesamt 165 Patienten mit überwiegend fortgeschrittenen erythrodermiformen Stadien des CTCL teilnahmen, ergaben Ansprechraten von 60–74%, wobei in 11–42% eine komplette Remission beobachtet wurde [12–14]. Die Kombination von ECP mit Interferon und/oder systemischen Retinoiden war der ECP-Monotherapie nur wenig überlegen (Ansprechraten von 56–84% bei Kombinationstherapie versus 43–75% bei Monotherapie) [14–16]. Langzeitbeobachtungen ergaben mediane Überlebensraten von rund 8–9 Jahren ab Diagnosestellung [17, 18]. Für die Krankheitsstadien I und II wurde aus 16 Studien (124 Patienten) ein Ansprechen auf die ECP-Monotherapie in 33–88% und auf die Kombinationstherapie in 50–60% errechnet [19]. Die meisten Richtlinien sehen jedoch in diesen frühen Krankheitsstadien derzeit keine Indikation für die ECP [1]. Dasselbe gilt für das primär kutane großzellige anaplastische T-Zell-Lymphom und die lymphomatoide Papulose [20].

► **Tab. 1** Etablierte und experimentelle Indikationen für die ECP in der Dermatologie, empfohlene Therapieschemata [1] und Evidenz-basierte Bewertungen [10].

Indikation	Empfehlungen für den Einsatz der ECP <sup>1</sup>	Empfohlenes ECP-Schema <sup>2</sup>	Evidenz-basierte Bewertung ASFA <sup>3</sup> /GRADE <sup>4</sup>
kutanen T-Zell-Lymphom: Mycosis fungoides (MF), Sézary-Syndrom	Erstlinientherapie in den Stadien IIIA und IIIB (B0, B1), IVA1 (B2; T1, T2 oder T4) und IVA2 (N3; T4); bei unbefriedigendem Ansprechen nach 3 Monaten Kombination mit IFN oder Bexaroten und/oder Lokal-/Radiotherapie; bei leukämischer Variante mit hoher Tumormasse ev. Vorbehandlung mit reduktiver Chemotherapie oder Alemtuzumab	Zyklusintervall (ZI) 2 Wochen für 3 Monate, danach ZI 3–4 Wochen für weitere 3–6 Monate; bei maximalem Response schrittweiser Übergang zu 1 ECP alle 4–8 Wochen (Erhaltungsschema)	erythrodermiforme MF, Stadium 3: I/1B nicht-erythrodermiforme MF: III/2C Sézary-Syndrom: I/1B
GVHD mit Hautmanifestation	Chronisch: Zweitlinientherapie bei steroid-refraktären, -abhängigen oder -intoleranten Patienten mit einer Leukozytenzahl > 1000/µl; als Erstlinientherapie in Studien gerechtfertigt Akut:	ZI 1–2 Wochen für 3 Monate, danach je nach Response schrittweise Verlängerung des ZI um 1 Woche alle 3 Monate	II/1B
systemische Sklerose	als Adjuvans in der Zweitlinientherapie bei steroid-refraktären Patienten als Zweitlinientherapie (Monotherapie oder adjuvant); frühzeitiger Einsatz bei rasch progredienten Verlaufsformen	2–3 ECP-Behandlungen pro Woche bis zur CR ZI 4 Wochen für ≥ 12 Monate; bei Nichtansprechen, Ausschleichen der ECP-Therapie durch Verlängerung des ZI um 1–2 Wochen alle 3 Monate	II/1C III/2B
generalisierte Morphea	Option in therapierefraktären Fällen	positive Fallberichte mit ZI 2–4 Wochen [41–43]	S
Skleromyxödem	Option in therapierefraktären Fällen	positive Fallberichte mit ZI 4 Wochen [34–36]	S
nephrogene systemische Fibrose <sup>5</sup>	Option in therapierefraktären Fällen	positive Fallberichte mit ZI 2–4 Wochen [37–39]	III/2C
eosinophile Fasziitis	–	positive Fallberichte mit ZI 2–4 Wochen [40]	S
atopische Dermatitis	Option in Patienten mit SCORAD > 45 seit ≥ 12 Monaten, wenn refraktär gegenüber allen topischen und/oder systemischen Standardbehandlungen inkl. CsA	ZI 2 Wochen für 3 Monate, danach 4 Wochen für weitere 3 Monate, danach schrittweise Verlängerung des ZI auf 6–12 Wochen (ev. Rückkehr zum effektivsten Schema)	III/2B
Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus	Option in therapierefraktären Fällen	ZI 2–4 Wochen für 3 Monate, danach 4 Wochen für weitere 3 Monate oder bis zur CR, danach je nach Response Verlängerung des ZI um 1 Woche alle 3 Monate	III/2C
Epidermolysis bullosa acquisita (EBA)	Option in therapierefraktären Fällen	ZI 2 Wochen für 3 Monate, danach 4 Wochen für weitere 3 Monate oder bis zur CR, danach je nach Ansprechen Verlängerung des ZI um 1 Woche alle 3 Monate	S
bullöses Pemphigoid	–	positive Fallberichte mit ZI 4 Wochen [46]	S
erosiver oraler Lichen planus	Option in therapierefraktären Fällen	wie bei EBA	S
Lupus erythematoses	Option in therapierefraktären Fällen	positive Fallberichte bzw. Studie mit ZI 2–4 Wochen [1]	S

<p>► Tab. 1 (Fortsetzung)</p>	<p>Indikation</p>	<p>Empfehlungen für den Einsatz der ECP<sup>1</sup></p>	<p>Empfohlenes ECP-Schema<sup>2</sup></p>	<p>Evidenz-basierte Bewertung ASFA<sup>3</sup>/GRADE<sup>4</sup></p>
	<p>generalisierter Lichen sclerosus et atrophicus</p>	<p>–</p>	<p>positive Fallberichte mit ZI 2–4 Wochen [49, 50]</p>	<p>S</p>

ASFA: American Society for Apheresis; CR: Komplette Remission; CsA: Cyclosporin A; EBA: Epidermolysis bullosa acquisita; ECP: Extrakorporale Photopherese; GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; IFN: Interferon-alpha oder -gamma; MF: Mycosis fungoides; SCORAD: Score zur Beurteilung des Schweregrades der atopischen Dermatitis; ZI: Zyklusintervall.  
<sup>1</sup> Dermatologische Indikationen vorbehaltenlich der im Text beschriebenen Kontraindikationen für die ECP. Internistische Indikationen (z. B. Morbus Crohn, Diabetes mellitus Typ I) wurden nicht berücksichtigt.  
<sup>2</sup> Ein Zyklus beinhaltet 2 ECP-Behandlungen an aufeinanderfolgenden Tagen. Geeignete Methoden für die Beurteilung des Therapieerfolges werden in der Konsensus-Richtlinie von R. Knobler et al. empfohlen [1].  
<sup>3</sup> ASFA-Kategorien [10]: I: Die ECP ist in dieser Indikation als Erstlinientherapie anerkannt, entweder als alleinige Therapie oder in Verbindung mit anderen Behandlungsmodalitäten. II: Die ECP ist in dieser Indikation als Zweitlinientherapie anerkannt, entweder als alleinige Therapie oder in Verbindung mit anderen Behandlungsmodalitäten. III: Der Stellenwert der ECP in dieser Indikation ist nicht gesichert, daher muss die Entscheidung von Fall zu Fall getroffen werden. IV: Die ECP hat sich in dieser Indikation als ineffektiv oder nachteilig erwiesen.  
<sup>4</sup> Modifizierte GRADE-Kategorien [10]: 1A: Starke Empfehlung, hohe Qualität der verfügbaren Studiendaten. 1B: Starke Empfehlung, mäßige Qualität der verfügbaren Studiendaten. 1C: Starke Empfehlung, niedrige oder sehr niedrige Qualität der verfügbaren Studiendaten. 2A: Schwache Empfehlung, hohe Qualität der verfügbaren Studiendaten. 2B: Schwache Empfehlung, mäßige Qualität der verfügbaren Studiendaten. 2C: Schwache Empfehlung, niedrige oder sehr niedrige Qualität der verfügbaren Studiendaten. 3: Laufende Studien oder  $\geq 2$  positive Fallberichte.  
<sup>5</sup> Früher auch als nephrogene fibrosierende Dermopathie oder Dialyse-assoziierte systemische Fibrose bezeichnet.

### Akute Graft-versus-Host-Krankheit (aGVHD)

Die systemische Gabe von Kortikosteroiden, der Goldstandard der Erstlinientherapie bei aGVHD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, ist nur in rund der Hälfte der Patienten ausreichend [1, 21]. Andere Immunsuppressiva und Biologika sind jedoch weder für die aGVHD zugelassen, noch bringen sie hier signifikant verbesserte Response- und Überlebensraten [22]. Demgegenüber bewirkte der adjuvante Einsatz der ECP in Patienten mit steroid-refraktärer oder -abhängiger aGVHD bemerkenswerte Raten an kompletten Remissionen der Hauteffloreszenzen (65–100%). Entsprechende Ergebnisse für Leber- und Darmmanifestationen zeigen eine größere Variabilität (0–100% bzw. 40–100%) [1]. Eine Metaanalyse gepoolter Daten von sieben ausgewählten Studien an Kindern und Erwachsenen mit steroid-refraktärer aGVHD (1998–2013) ergab sowohl für die mittlere Ansprechrate (sechs Studien, 62 Patienten) als auch für die mittlere Rate an kompletten Remissionen (fünf Studien, 101 Patienten) einen Wert von 71% [23]. In der rezentesten Studie aus Italien (multizentrisch, retrospektiv, 45 Patienten) hatten 91% der Teilnehmer zunächst eine komplette Remission. Während der Nachbeobachtungszeit entwickelten 33% eine chronische GVHD und 35% starben [21]. Die ECP erlaubt in den meisten Fällen eine Dosisreduktion oder ein gänzlich Ausschleichen der Kortikosteroide, ohne selbst die Infektionsimmunität zu schwächen [24]. Die Response- und Überlebensraten sind jedoch signifikant vom Grad der aGVHD am Beginn der Therapie (Grad 2 versus Grad 3 oder 4) abhängig [24–26]. In der multizentrischen Studie von E. Das-Gupta et al. lebten von 91 Patienten, die über mindestens 6 Monate gut auf die ECP als Zweitlinientherapie ansprachen, nach 3 Jahren noch rund 70%. Bei den Todesfällen war die aGVHD nur in 46% der Fälle ursächlich. Allerdings hatten Patienten mit aGVHD Grad 2 unabhängig von den Merkmalen der Stammzellspende oder der Steroiddosis eine 2,8-fach höhere Überlebenschance als jene mit Grad 3 oder 4 [26].

### Chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD)

Bei der cGVHD kann die ECP heute als Standardtherapie angesehen werden, wenn eine Reduktion der Steroiddosis auf unter 0,5 mg Prednisonäquivalent pro kg und Tag nicht möglich ist [1]. Die ECP hat auch in dieser Indikation eine steroid-sparende Wirkung [24, 27], die eine verringerte Morbidität sowie Mortalität und eine nachweisbar verbesserte Lebensqualität der Betroffenen zur Folge hat [1]. In einer randomisierten Studie mit 95 Jugendlichen und Erwachsenen mit cGVHD war der Anteil der Teilnehmer mit einer mehr als fünfzigprozentigen Reduktion der Steroiddosis auf <10 mg/kg nach 12 Wochen unter ECP plus Standardtherapie (Methylprednisolon +/- Kalzineurininhibitor oder Mycophenolatmofetil) 3-mal so hoch als unter Standardtherapie allein. In der ECP-Gruppe war auch die kumulative Inzidenz einer kompletten oder partiellen Remission der Effloreszenzen in Woche 12 höher, wobei die Hautbeurteilung in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit des Patienten erfolgte ( $p < 0,001$ , Log-rank-Test) [27]. Eine neuere Metaanalyse von gepoolten Studienergebnissen in erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit steroid-refraktärer cGVHD (18 publizier-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

te Studien und Kongressbeiträge, insgesamt 595 ECP-behandelte Patienten) ergab eine mittlere Ansprechrate von 64% (95%CI 65–82%), komplette Remissionen in 29% (CI 19–42%) und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 49% (4 Studien, CI 29–70%). Am höchsten waren die Ansprechraten für Manifestationen an Haut und Mundschleimhaut (74% bzw. 72%), gefolgt von denen an Leber (68%), Muskelsystem (64%), Augen (60%), Darm (53%) und Lunge (48%) [28]. Letzterer Wert ist bemerkenswert, da die Lungenmanifestation als besonders schwer therapierbar gilt. Diese Metaanalyse konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen für Kinder und Erwachsene nachweisen. In anderen Untersuchungen war die ECP in Respondern gegenüber Non-Respondern mit einem reduzierten Risiko eines Rückfalls der cGVHD (relatives Risiko 0,1 [95%CI 0,1–0,7]) und einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p \leq 0,001$ , Log-rank-Test) assoziiert [25, 29].

### Systemische Sklerose

Nach inkonklusiven Resultaten von zwei randomisierten Pilotstudien zur ECP-Therapie bei systemischer Sklerose [30] wurde 2006 eine multizentrische Doppelblindstudie publiziert. Patienten mit einer Krankheitsdauer von  $< 2$  Jahren wurden randomisiert zur ECP-Monotherapie oder zu einer ECP-ähnlichen Placebo-Prozedur (ohne Leukapherese oder Bestrahlung, jedoch mit Injektion von 8-MOP) zugeteilt. In der ECP-Gruppe ( $n = 27$ ) verbesserte sich nach 12 Monaten der totale Hautscore (Hautdicke und Abhebbarkeit an 22 verschiedenen Körperstellen) signifikant gegenüber dem Ausgangsbefund ( $p = 0,008$ , t-Test). Auch die Beweglichkeit hatte sich am Ende der Beobachtungsperiode in durchschnittlich 9 Gelenken verbessert. Die Placebo-Prozedur ( $n = 37$ ) hatte keinen signifikanten Effekt. Der direkte Vergleich der Befunde zwischen den Studienarmen ergab einen Trend zugunsten der ECP, der aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl keine statistische Signifikanz erreichte [31]. Die Organmanifestationen in fortgeschrittenen Fällen der systemischen Sklerose sprechen im Allgemeinen gering auf die ECP an. In zwei Untersuchungen wurde unter Langzeit-ECP zumindest eine Stabilisierung der Lungen- und Nierenfunktion beobachtet [32, 33].

### Weitere sklerosierende Hauterkrankungen

Ermutigende therapeutische Erfolge mit adjuvanter oder alleiniger ECP in einigen Patienten mit Skleromyxödem [34–36], nephrogener systemischer Fibrose [37–39] und eosinophiler Fasziitis [40] wurden publiziert. Bei drei weiteren Patientinnen mit therapierefraktärer generalisierter Morphea (eine davon mit bullös-ulzerierender Verlaufsform) wurde eine Remission der Läsionen nach 4–16 Monaten beobachtet [41–43]. Die Ergebnisse lassen kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen gerechtfertigt erscheinen.

### Atopische Dermatitis

Die therapierefraktäre atopische Dermatitis gehört zu den relativ gut untersuchten dermatologischen Indikationen für die ECP. Die gepoolte Auswertung von 10 zwischen 1994 und 2013 durchgeführten offenen Studien (insgesamt 67 Patienten), in denen zur ECP lediglich topische Begleittherapien gegeben wurden, ergab eine komplette Remission in 13%, partielle Remission in 39%, minimalen Response in 22% und keinen Response in 25%. Die Analyse der individuellen Behandlungsverläufe sprach für eine längere Fortführung der Therapie über mindestens 15–20 Zyklen. In Respondern spiegelte sich der klinische Erfolg auch in einem Rückgang der Labormarker im Blut (eosinophile Leukozyten, eosinophiles kationisches Protein, löslicher Interleukin-2-Rezeptor und E-Selektin) wider [1]. In der prospektiven Studie von P. Rubegni et al. ( $n = 7$ ) wurde nach  $> 24$  Zyklen, teilweise in Kombination mit Methylprednisolon oder Cyclosporin A (CsA), ein Rückgang des SCORAD-Scores von 78–85 Punkte auf 0–26 Punkte erreicht [44]. Die Autoren einer in 2014 erschienenen Cross-over-Studie randomisierten 20 Patienten zu einer sequenziellen Behandlung mit ECP und nachfolgendem oralen CsA oder umgekehrt (jeweils 4 Monate mit einer Auswaschperiode von 4–8 Wochen dazwischen). Die ECP und CsA waren hinsichtlich Reduktion der SCORAD- und Pruritus-Indizes und der Biomarker äquivalent. Die subjektive Bewertung des klinischen Gesamtzustandes durch die Patienten (auf einer Skala von 0 [Progression] bis 5 [sehr starke Verbesserung]) ergab einen signifikant besseren mittleren Score für die ECP als für CsA (3,5 versus 2,2,  $p = 0,0012$ , Wilcoxon-Test) [45]. Studien mit ECP in Kindern mit AD sind in der Literatur derzeit nicht zu finden.

**Blasenbildende Autoimmundermatosen**

Blasenbildende Autoimmunreaktionen der Haut wie Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, das bullöse Pemphigoid und die Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) sprechen meist gut auf eine adjuvante Therapie mit ECP an. Ansprechraten von rund 90% mit kompletten Remissionen in 50–70% der Patienten sind möglich. Die Dosis von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva kann zum Teil beträchtlich reduziert werden [1, 46]. Unter den beschriebenen Fällen von EBA befindet sich auch der eines 25-jährigen Mannes mit schwerer Augenbeteiligung nach frustranter Behandlung mit Methylprednisolon, CsA und Azathioprin [47]. Er erfuhr nach 32 ECP-Sitzungen eine komplette Remission mit narbigen Residuen im Bereich der Augen, sodass 9 Monate nach dem letzten Zyklus eine Hornhauttransplantation möglich wurde [47]. Auch andere Autoren berichteten über langanhaltende rückfallfreie Perioden (bis  $> 2$  Jahre) nach ECP bei blasenbildenden Dermatosen [46, 48].

### Weitere dermatologische Indikationen

Der erosive orale Lichen planus und die kutanen Manifestationen des Lupus erythematoses sind weitere Indikationen, bei denen in Einzelfällen und kleinen Fallserien mit der ECP durchwegs hohe klinische Ansprechraten (100% bzw. 88%) erzielt wurden. Vielfach kam es mehrere Monate nach einer Remission zu einer Rückkehr der Läsionen, die jedoch wieder gut mit ECP behandelbar waren [1]. In der neueren Literatur finden sich auch zwei Fälle von generalisiertem Lichen sclerosus et atrophicus, die unter ECP eine schnelle klinische Besserung erfuhren [49, 50]. Hingegen kam es bei Psoriasis mit seronegativer



Arthritis in 4 von 5 Patienten zwar zu einer leichten bis mäßigen Besserung der Gelenksymptomatik, die Hautläsionen blieben jedoch unverändert [51].

## Sicherheit

In den letzten 30 Jahren wurde nur selten über eine ernste, unerwünschte Reaktion auf die ECP berichtet [27, 31, 45, 52, 53]. Gelegentlich treten transiente Hypotonie, Übelkeit, leichter Temperaturanstieg, Müdigkeit, Thrombozytopenie und Komplikationen von Seiten des Venenzugangs auf. Komplikationen von Seiten des Antikoagulans (Blutung im Fall von Heparin, hypokalzämische Parästhesien oder Myoklonien im Fall von ACD-A) sind sehr selten. Die ECP ist auch bei Langzeitanwendung nicht mit einem erhöhten Risiko für Malignome oder einer Verschlechterung der Grundkrankheit vergesellschaftet [1, 54]. Obwohl nur geringe Mengen von freiem 8-MOP in den Blutkreislauf der Patienten gelangen [55], sollen diese sicherheits halber für ca. 24 Stunden Sonnenlicht meiden und eine gute Sonnenbrille tragen. Bei Aphakie, instabilem Kreislauf, niedrigem Hämatokrit, Schwangerschaft oder bekannter Unverträglichkeit von Psoralenen ist die ECP kontraindiziert [1].

## Interessenkonflikt

R. Knobler und U. Just waren Speaker für Mallinckrodt/Therakos.

## Literatur

- [1] Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1–37
- [2] Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1159–1171
- [3] Ivancic E, Knobler R, Quehenberger P et al. The course of anticoagulation after extracorporeal photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 150–151
- [4] Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 235–242
- [5] Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG et al. Rapid generation of matured, functionally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood* 2010; 116: 4838–4847
- [6] Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis: a focus on apoptosis and cytokines. *J Dermatol Sci* 2006; 43: 85–94
- [7] Rao V, Saunes M, Jørstad S et al. Cutaneous T cell lymphoma and graft-versus-host disease: a comparison of in vivo effects of extracorporeal photochemotherapy on Foxp3+ regulatory T cells. *Clin Immunol* 2009; 133: 303–313
- [8] Heshmati F, Andreu G for the French Group of Extracorporeal Photochemotherapy Extracorporeal photochemotherapy: a historical perspective. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 25–34
- [9] Edelson RL. Mechanistic insights into extracorporeal photochemotherapy: efficient induction of monocyte-to-dendritic cell maturation. *Transfus Apher Sci* 2014; 50: 322–329
- [10] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31: 149–162
- [11] Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297–303
- [12] Talpur R, Demierre MF, Geskin L et al. Multicenter photopheresis intervention trial in early-stage mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 219–227
- [13] Raphael BA, Shin DB, Suchin KR et al. High clinical response rate of Sézary syndrome to immunomodulatory therapies: prognostic markers of response. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1410–1415
- [14] Quaglino P, Knobler R, Fierro MT et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1308–1318
- [15] Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1054–1060
- [16] Duvic M, Chiao N, Talpur R. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 3–7
- [17] Knobler R, Duvic M, Querfeld C et al. Long-term follow-up and survival of cutaneous T-cell lymphoma patients treated with extracorporeal photopheresis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28: 250–257
- [18] Zic JA, Stricklin GP, Greer JP et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 935–945
- [19] Miller JD, Kirkland EB, Domingo DS et al. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 163–171
- [20] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 4024–4035
- [21] Malagola M, Cancelli V, Skert C et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) for treatment of acute and chronic graft versus host disease: An Italian multicentric retrospective analysis on 94 patients on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Transplantation* 2016; 100: e147–e155
- [22] Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1150–1163
- [23] Zhang H, Chen R, Cheng J et al. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 105–111
- [24] Greinix HT, Socié G, Bacigalupo A et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 265–273
- [25] Berger M, Albiani R, Sini B et al. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome – results from a large single-center study. *Transfusion* 2015; 55: 736–747
- [26] Das-Gupta E, Greinix H, Jacobs R et al. Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure. *Haematologica* 2014; 99: 1746–1752

- [27] Flowers ME, Apperley JF, van Besien K et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 112: 2667 – 2674
- [28] Malik MI, Litzow M, Hogan W et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 2014; 49: 100 – 106
- [29] Tsigotis P, Kaloyannidis P, Papalexandri A et al. Extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease. The Hellenic experience: a study by the Hellenic association of hematology. *Transfus Apher Sci* 2012; 46: 173 – 180
- [30] Knobler R, Barr ML, Couriel DR et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 652 – 665
- [31] Knobler RM, French LE, Kim Y et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 793 – 799
- [32] Papp G, Horvath IF, Gyimesi E et al. The assessment of immune-regulatory effects of extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: a long-term follow-up study. *Immunol Res* 2016; 64: 404 – 411
- [33] Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M et al. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *Int J Dermatol* 1997; 36: 380 – 385
- [34] Durani BK, Bock M, Näher H. Extracorporeal photopheresis – treatment option in scleromyxedema? *Hautarzt* 2001; 52: 938 – 941
- [35] Krasagakis K, Zouboulis CC, Owsianowski M et al. Remission of scleromyxedema following treatment with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 463 – 466
- [36] D'Incan M, Franck F, Kanold J et al. Cutaneo-systemic papulosclerotic mucinosis (scleromyxedema): remission after extracorporeal photochemotherapy and corticoid bolus. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 38 – 41
- [37] Gilliet M, Cozzio A, Burg G et al. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 531 – 536
- [38] Läuchli S, Zortea-Cafilisch C, Nestle FO et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 2004; 208: 278 – 280
- [39] Mathur K, Morris S, Deighan C et al. Extracorporeal photopheresis improves nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: three case reports and review of literature. *J Clin Apher* 2008; 23: 144 – 150
- [40] Romano C, Rubegni P, De Aloe G et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 10 – 13
- [41] Neustadter JH, Samarín F, Carlson KR et al. Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol* 2009; 145: 127 – 130
- [42] Pileri A, Raone B, Raboni R et al. Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Dermatol Online J* 2014; 20: 21258
- [43] Schlaak M, Friedlein H, Kauer F et al. Successful therapy of a patient with therapy recalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photopheresis and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 631 – 633
- [44] Rubegni P, Poggiali S, Cevenini G et al. Long term follow-up results on severe recalcitrant atopic dermatitis treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 523 – 526
- [45] Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N et al. Cyclosporine and extracorporeal photopheresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: a randomized cross-over study comparing two efficient treatment modalities. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 33
- [46] Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999; 198: 140 – 144
- [47] Camara A, Bécherel PA, Bussel A et al. Resistant acquired bullous epidermolysis with severe ocular involvement: the success of extracorporeal photochemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 612 – 615
- [48] Baroudjian B, Le Roux-Villet C, Bréchnignac S et al. Long-term efficacy of extracorporeal photochemotherapy in a patient with refractory epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 795 – 797
- [49] Brouillard C, Granel-Brocard F, Cuny JF et al. A case of cutaneous lichen sclerosus et atrophicus effectively treated by extracorporeal photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 160 – 163
- [50] Toberer F, Näher H. Lichen sclerosus et atrophicus leading to joint contractures: restoration of joint mobility by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e269 – e271
- [51] Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G et al. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1990; 122: 225 – 232
- [52] Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1677 – 1686
- [53] Uygun V, Daloglu H, Karasu G et al. Safety and outcomes of extracorporeal photopheresis with the Therakos Cellex system for graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: 209 – 214
- [54] Topuzoglu S, Knobler R, Movadat O et al. Incidence of lung cancer in patients with systemic sclerosis treated with extracorporeal photopheresis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 175 – 183
- [55] Balogh A, Merkel U, Looks A et al. Plasma and buffy coat concentration of 8-methoxypsoralen in patients treated with extracorporeal photopheresis. *Exp Toxicol Pathol* 1998; 50: 397 – 401