

# Phototoxische und photoallergische Reaktionen

## Phototoxic and Photoallergic Reactions

### Autoren

N. J. Neumann<sup>1</sup>, S. Schauder<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Dermatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 2 Universitätsklinik Göttingen

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121208> |

Akt Dermatol 2018; 44: 44–48

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Norbert J. Neumann, Klinik für Dermatologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
[NeumannT@uni-duesseldorf.de](mailto:NeumannT@uni-duesseldorf.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Basierend auf einer Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung meist aus dem UV-Bereich mit einem Photosensibilisator kann eine photoallergische oder eine phototoxische Dermatitis ausgelöst werden. Unter dem Begriff „Photosensibilisatoren“ werden sowohl synthetisch hergestellte als auch natürlich vorkommende Substanzen verstanden, die nach vorheriger Exposition mit Strahlung meist aus dem UV-A-Bereich auf der Haut phototoxische oder photoallergische Reaktionen hervorrufen können. Im Allgemeinen werden phototoxische Reaktionen sehr viel häufiger beobachtet als photoallergische Dermatitis. Zum Nachweis derartiger Photosensibilisatoren dient eine belichtete Variante des herkömmlichen Epikutan-Tests, der sog. Photopatch-Test. Bei einem vermutlich falsch negati-

ven Photopatch-Test-Befund können darüber hinaus der Photoprick-, Photoscratch- oder der belichtete Intrakutan-Test herangezogen werden. Ist jedoch erst ein Metabolit einer Testsubstanz der eigentliche Photosensibilisator, dann kommt noch die systemische Photoprovokation als Nachweisverfahren infrage. Da im Einzelfall phototoxische von photoallergischen Testreaktionen klinisch nur schwer abzugrenzen sind, können typische Reaktionsmuster, die im Rahmen von sehr umfangreichen Studien eruiert wurden, bei der Differenzierung zwischen phototoxischen und photoallergischen Dermatitis hilfreich sein.

### ABSTRACT

Following an interaction predominately with UVA irradiation and a photosensitizer present in the skin, photoallergic or phototoxic dermatitises may occur. The term “photosensitizers” comprises both synthetically produced and naturally occurring substances which can provoke phototoxic or photoallergic skin reactions. The action spectrum of such photosensitizers is commonly located in the UVA-range. For their detection, a variant of the conventional epicutaneous test, the so-called photopatch test, was developed. In case of a supposed false negative photopatch test result, the photoprick-, photoscratch- or the illuminated intracutaneous test might be performed. If, however, a metabolite of a test substance is the actual photosensitizer, a systemic photoprovocation might be a useful test procedure. Since phototoxic reactions are clinically difficult to distinguish from photoallergic skin reactions, typical reaction patterns, observed in large-scaled studies, can be helpful to differentiate such photosensitive skin reactions.

## Einleitung

Eine Vielzahl synthetischer, aber auch natürlich vorkommende Substanzen können phototoxische oder photoallergische Hautreaktionen verursachen, wenn sie vor einer UV-Exposition entweder auf die Haut aufgetragen oder systemisch appliziert wurden. Da einige dieser Stoffe sowohl phototoxische [1, 2] als auch photoallergische Reaktionen verursachen können, werden diese Substanzen unter dem Oberbegriff „Photosensibilisatoren“ (PS) zusammengefasst [3]. Obwohl die PS sich häufig auf molekularer Ebene deutlich unterscheiden, haben sie aber eine Eigenschaft gemeinsam: Bestimmte Molekülanteile können

Photonen absorbieren und somit zusätzliche Energie, meist aus dem UV-A-Bereich, aufnehmen. Deshalb werden PS auch „Chromophoren“ genannt. Weiterhin werden sie noch in exogene und endogene PS unterschieden. Unter endogenen PS (► **Tab. 1**) werden Stoffe zusammengefasst, die entweder systemisch appliziert werden (z. B. Medikamente) oder Agentien, die erst durch Stoffwechselstörungen im Körper selbst entstehen (z. B. Protoporphyrin IX im Falle einer erythropoetischen Protoporphyrurie) [4]. Bei exogenen PS (► **Tab. 2**) handelt es sich dagegen um körperfremde Substanzen, die ausschließlich durch einen direkten Kontakt in die Haut gelangen [5].

► **Tab. 1** Endogene Photosensibilisatoren (Auswahl).

<b>Diuretika</b>	Furosemid, Hydrochlorothiazid
<b>Lipid-Senker</b>	Fenofibrat, Clofibrat
<b>nichtsteroidale Antiphlogistika</b>	Benoxaprofen, Carprofen, Piroxicam, Tiaprofensäure,
<b>Neuroleptika</b>	Chlorpromazin, Promethazin
<b>Phytopharmaka</b>	Johanniskraut
<b>Photochemo-therapeutika</b>	5-Methoxypsoralen, 8-Methoxypsoralen, Trimethylpsoralen
<b>Antiarrhythmika</b>	Amiodaron
<b>Antibiotika</b>	Ciprofloxacin, Norfloxacin, Chlortetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin

► **Tab. 2** Exogene Photosensibilisatoren (Auswahl).

<b>Farbstoffe</b>	Akridin, Bengalrot, Eosin, Methylenblau, Thiazide, Toluidinblau
<b>polyzyklische Kohlenwasserstoffe</b>	Anthrazen, Fluoranthren, Teer
<b>Psoralene</b>	5-Methoxypsoralen, 8-Methoxypsoralen, Trimethylpsoralen

Die Energieaufnahme durch Photonenabsorption überführt die PS in einen energetisch angeregten, sog. Singulett-Zustand. Durch die sich anschließende Abstrahlung oder Übertragung der gewonnenen Energie auf andere Moleküle gelangt der Photosensibilisator letztlich wieder in seinen energetischen Ausgangszustand zurück. Dabei kommt es während dieses Energie-transfers häufig zu direkten oder indirekten (phototoxischen) Schädigungen, z. B. von Desoxyribonukleinsäuren, Proteinen, Lipiden, Lysosomen oder Zellmembranen. Dabei auftretende sauerstoffvermittelte Reaktionen werden auch als photodynamische Reaktionen bezeichnet [1].

Da solche Prozesse nicht immunologisch bedingt sind, können entsprechende Hautreaktionen prinzipiell direkt nach dem erstmaligen Kontakt mit einem PS entstehen. Wenn sich im Gegensatz dazu das energetisch angeregte Chromophor mit einem Protein innerhalb der Haut verbindet, entsteht wahrscheinlich ein komplettes Antigen. Nach einer entsprechenden immunologischen Sensibilisierungsphase kann sich dann eine Photoallergie entwickeln. Deshalb kann sich im Unterschied zu einer phototoxischen eine photoallergische Dermatitis frühestens nach einer Reexposition mit dem entsprechenden Photosensibilisator bzw. mit dem sich erneut bildenden kompletten Antigen klinisch manifestieren [1, 6].

Bereits geringe UV-Dosen (meist aus dem UV-A-Bereich) können in Kombination mit einem PS häufig zu phototoxischen, seltener aber auch zu photoallergischen Dermatitis führen [7 – 12].

Basierend auf den Effloreszenzen und deren Wandel im Verlauf der Erkrankung konnten typische Reaktionsverläufe eruiert werden, die die manchmal diffizile Unterscheidung zwischen



► **Abb. 1** Phototoxische Dermatitis nach Kontakt mit einer Bärenklau-Staude.

einer phototoxischen und photoallergischen Dermatitis erleichtern können [2, 13].

## Phototoxische und photoallergische Reaktionen

Durch endogene PS ausgelöste phototoxische oder photoallergische Dermatitis betreffen hauptsächlich nur zuvor licht-exponierte Hautareale. Häufig sind aber das Kinndreieck (Kinn-schatten) oder die Haut hinter den Ohren (Ohrschatten) sowie z. B. Hautfalten innerhalb der Nackenregion ausgespart [14, 15]. Obwohl sich der Hautbefund i. d. R. sehr typisch darstellt, kann im Einzelfall eine Abgrenzung gegenüber einer durch bestimmte Pflanzen-Allergene verursachten aerogenen Kontakt-dermatitis sehr schwierig sein [16]. Phototoxische sowie photo-allergische Hautreaktionen sind meist ausschließlich auf die Kontaktstellen mit der Haut begrenzt. Bei phototoxischen Kon-taktdermatitiden weisen die betroffenen Areale darüber hinaus oft ein streifiges, teils sogar bizarr konfiguriertes Verteilungs-muster auf, wie bei phytophototoxischen Dermatitis nach

► **Tab. 3** Charakteristika phototoxischer und photoallergischer Dermatitis.

	Photoallergische Dermatitis	Phototoxische Dermatitis
relative Häufigkeit	gering	hoch
Dosis-Abhängigkeit	nein	ja
vorherige Exposition mit einem Photosensibilisator notwendig	ja	nein
Zeitraum bis zum Beginn der Hautreaktionen	Stunden/Tage	Minuten/Stunden
klinisch vergleichbare Dermatosen	allergische Kontaktdermatitis	Dermatitis solaris
Dermatohistopathologie	epidermale Spongiosis	epidermale Nekrosen dermale Inflammation
Hyperpigmentierungen	selten	häufig

► **Abb. 2** Phototoxische Dermatitis nach einer Nachtkerzenöl-Massage gefolgt von einem Solarium-Besuch in einem „Wellness-Center“.

Kontakt mit bestimmten Pflanzen, z.B. mit einer Bärenklau- oder Herkules-Staude (► **Abb. 1**).

Typischerweise sind die Effloreszenzen bei einer photoallergischen Dermatitis mit denen einer allergischen Kontaktdermatitis (Typ-IV-Reaktion) durchaus vergleichbar: relativ unscharf begrenzte Erytheme mit Schuppung, auch in Kombination mit Papulovesikel oder Blasen und häufig einhergehend mit einem ausgeprägten Juckreiz (► **Tab. 3**).

Das Erscheinungsbild einer phototoxischen Dermatitis ähnelt eher dem einer Dermatitis solaris. Auch hierbei kann es zu Vesikel- bzw. Blasenbildungen kommen, aber im Vordergrund stehen v.a. flächenhafte, ödematöse Erytheme (► **Abb. 2**) und brennende Schmerzen [10,11,14]. Des Weiteren führen bestimmte PS wie z.B. Amiodaron oder Tetrazykline häufig zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen. Besonders langfristig persistierende Hyperpigmentierungen entstehen v.a. nach Kontakt mit Furocumarinen, die in bestimmten Pflanzen wie im Riesen-Bärenklau (*Heracleum mantegazzianum*) oder im Wiesen-Bärenklau (*Heracleum sphondylium*) (► **Abb. 1**) oder auch in Früchten wie Bergamotten, Zitronen oder Grapefruit enthalten sind. So kann z.B. Bergamottöl in Parfüms eine phototoxische Kontaktreaktion, auch Berloque-Dermatitis genannt, verursachen, die mit derartigen, langanhaltenden und sehr ausgeprägten Hyperpigmentierungen abheilt [17]. Des Weiteren unterscheiden sich phototoxische Reaktionen in Abhängigkeit von dem jeweiligen Photosensibilisator klinisch durch charakteristische Verläufe [13, 14, 18, 19]:

## Sofortige oder verzögerte urtikarielle Reaktion

Bereits während UV-Exposition kommt es zu stechenden, brennenden Schmerzen („smarting“) in Kombination mit sofortigen oder verzögert auftretenden urtikariellen Erythemen, z. B. ausgelöst durch Amiodaron, Anthrachinon-Farbstoffe, Benoxapronen, Chlorpromazin oder Teer.

## Verstärkte sonnenbrandähnliche Reaktion

Klinisch entspricht dieser Reaktionstyp einer Dermatitis solaris, zeigt aber einen protrahierten Verlauf bis hin zu mehreren Tagen. Bei Amiodaron, Chinidin, Chinolon, Chlorpromazin, Hydrochlorthiazid, Dimethylchlortetracyclin oder Tetracyclin wurde dieses Muster beobachtet.

## Verzögerte Reaktion mit Erythem und Blasenbildung

Bei diesem Reaktionsverlauf treten die Effloreszenzen erst Stunden bis mehrere Tage nach Exposition mit einem PS (8-Methoxy-psoralen, Trimethylpsoralen, Bergapten) und einer konsekutiven Bestrahlung auf. Klinisch zeichnet sich dieser Reaktionstyp durch flächenhafte, ödematöse Erytheme aus, begleitet oft von brennenden Schmerzen und einer Blasenbildung.

## Porphyrie-ähnliche Hautveränderungen (Pseudoporphyrie)

Dieser Reaktionstyp zeichnet sich durch leichte Verletzlichkeit der Haut und Blasenbildung nach minimalen Traumata aus [20].

Diese phototoxischen Reaktionen werden z. B. durch Nalidixinsäure, Furosemid, Tetracycline, Naproxen oder Amiodaron hervorgerufen.

Bei photoallergischen Hautveränderungen handelt es sich oft um eine photoallergische Kontaktdermatitis (► **Tab. 3**), wesentlich seltener liegt dem Krankheitsbild eine systemisch erworbene Photosensibilisierung zugrunde [14, 21].

Klinisch ist der Hautbefund im Allgemeinen durchaus mit dem einer allein kontaktallergisch bedingten Dermatitis (Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell) vergleichbar (► **Abb. 3**).

Meistens bildet sich anfangs ein Erythem mit Infiltrat aus, häufig gefolgt von Papulovesikeln und Blasen sowie einem intensiven Pruritus. Im Gegensatz zu den bei phototoxischen Dermatitis häufig zu beobachtenden Decrescendo-artigen Reaktionsverläufen entspricht der klinische Verlauf von photoallergischen Reaktionen eher einem zeitlich verzögerten Crescendo-artigen Reaktionsmuster.

Multizentrische Studien haben diese Reaktionsmuster mittlerweile eindrucksvoll bestätigt [2, 13]. Darüber hinaus fand sich ein weiteres, kombiniertes Reaktionsmuster, zusammengesetzt aus einem initialen Decrescendo-artigen und einem anschließenden Crescendo-artigen Reaktionsverlauf. Zu den PS, die potenziell ein solches kombiniertes Reaktionsmuster verursachen können, also eine Kombination aus einem phototoxischen und einem photoallergischen Reaktionsverlauf, gehört z. B. Tetrachlorsalicylanilid [2].

## Photopatch-Test

Während sich bei phototoxischen Dermatitis die Ermittlung eines dafür verantwortlichen PS i. d. R. recht problemlos darstellt, kann sich bei einer photoallergischen Reaktion ein ent-



► **Abb. 3** Photoallergische Reaktion auf das Diuretikum Chlorothalidon.

sprechender Nachweis sehr problematisch gestalten. Hierbei hat sich der Photopatch-Test, eine belichtete Variante des herkömmlichen Epikutant-Testes, als sehr nützliche Screening-Methode zur Identifizierung auslösender Agentien bewährt.

## Photoprick-, Photoscratch- und belichteter Intrakutantest

Um PS nachzuweisen, die wegen unzureichender Penetrationseigenschaften die Haut-Barriere, das Stratum corneum, nicht oder nicht hinreichend durchdringen können, stehen weitere Test-Verfahren wie der Photoprick- oder -scratchtest zur Verfügung [22–24]. Hierbei wird zur Überwindung der Barriere zunächst der fragliche PS auf die Haut aufgetragen und diese anschließend mit einer sterilen Nadel oder einer Lanzette angeprickt („pricking“) oder angekratzt („scratching“). Alternativ kann die Testsubstanz auch injiziert werden, um ungehindert in tiefere Hautschichten eindringen zu können. Diese Verfahrensweise wird dann „belichteter Intrakutantest“ genannt. Allen drei Verfahren ist gemeinsam, dass die Testareale nachfolgend mit UVA-Licht bestrahlt werden [25–27].

## Systemische Photoprovokation

Ist ein Stoffwechselprodukt (Metabolit) der eigentlich verursachende Photosensibilisator, kommt eine systemische Photoprovokation als Nachweisverfahren in Betracht. Nach Applikation der jeweiligen Testsubstanz werden anschließend mehrere Hautareale zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit UV-A bestrahlt. Die jeweiligen Bestrahlungsintervalle sollten sich dabei an der Pharmakokinetik bzw. dem Blutplasmaspiegel der jeweiligen Testsubstanz orientieren [28, 29]. Die Testreaktionen sollten möglichst sofort nach Bestrahlung und an den folgenden Tagen dokumentiert werden.

Um in Zukunft die Inzidenz von UV-induzierten Dermatiden zu minimieren, sollten Ärzte und Apotheker nach Verordnung potenzieller Photosensibilisatoren ihre Patienten über die damit einhergehenden Risiken und mögliche Nebenwirkungen ausführlich informieren [30–32]. Darüber hinaus sollte in Produktbeschreibungen und Fachinformationen z. B. in Beipackzetteln unübersehbar auf derartige Gefahren nachdrücklich hingewiesen werden.

Sollte eine lokale Anwendung oder systemische Gabe derartiger Agentien jedoch nicht vermeidbar sein, so kommt neben einer möglichst konsequenten UV-Karenz eine lichtdichte Kleidung sowie der Einsatz von entsprechenden Sonnenschutzmitteln mit einem hohen UV-A-Schutz in Betracht, um eine phototoxische oder photoallergische Dermatitis zu vermeiden [33]. In diesem Zusammenhang kann insbesondere die Therapie mit bestimmten Biologika (z. B. Verumafenib, Dabrafenib) eine große dermatologische Herausforderung darstellen [34].

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- [1] Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 424–431
- [2] Neumann NJ, Hölzle E, Plewig G et al. Photopatch testing: the 12-year experience of the German, Austrian, and Swiss Photopatch Test Group. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 183–192
- [3] Schauder S. Photodiagnostische Verfahren bei dem photoallergischen Kontaktekzem. In: Fuchs T, Aberer W, Hrsg. *Kontaktekzem*. München: Dustri; 2007: 327–360
- [4] Hanneken S, Kürten V, Reifenberger J et al. Erythropoietic protoporphyria in childhood. *Hautarzt* 2006; 57: 318–319
- [5] Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25: 345–372
- [6] Tokura Y. Immunological and molecular mechanisms of photoallergic contact dermatitis. *J UOEH* 2003; 25: 387–395
- [7] Epstein HJ. Phototoxicity and photoallergy. *Sem Cut Med Surg* 1999; 18: 274–284
- [8] Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 262–269
- [9] Gould WJ, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551–557
- [10] Neumann NJ, Hölzle E, Lehmann P. Leitlinie phototoxische und photoallergische Reaktionen. *J Dt Dermatol Ges* 2004; 2: 710–716
- [11] Schauder S. Phototoxische Reaktionen der Haut durch Medikamente. *Dtsch Arztlbl* 2005; 102: 34–35, A2314–A2319
- [12] Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 431–443
- [13] Neumann NJ, Hölzle E, Lehmann P et al. Pattern analysis of photopatch test reactions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; 10: 65–73
- [14] Holzle E, Plewig G, Lehmann P. Photodermatoses – diagnostic procedures and their interpretation. *Photodermatol* 1987; 4: 109–114
- [15] Santoro FA, Lim HW. Update on photodermatoses. *Sem Cutan Med Surg* 2011; 30: 229–238
- [16] Davis SV, Sheno SD, Prabhu S et al. Clinical evaluation of patients patch tested with plant series: a prospective study. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 383–388
- [17] Ippen H, Ruhrmann H. Photodermatitis pigmentaria Freund (berloque dermatitis) due to Eau de Cologne pencil. *Z Haut Geschlechtskr* 1957; 23: 230–235
- [18] Epstein S. Chlorpromazine photosensitivity; phototoxic and photoallergic reactions. *Arch Dermatol* 1968; 98: 354–363
- [19] Epstein S, Rowe RJ. Photoallergy and photocross-sensitivity to phenergan. *J Invest Dermatol* 1957; 29: 319–326
- [20] Green J, Steven M. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 100–110
- [21] Schauder S. Photosensitivität nach Enoxacin und Xipamid. Kombinierte phototoxische und photallergische Reaktion auf Enoxacin, photoallergische Reaktion auf Xipamid mit nachfolgender transientser Lichtreaktion. *Z Hautkr* 1990; 65: 253–262
- [22] Epstein S. „Masked“ photopatch test. *J Invest Dermatol* 1963; 41: 369–370
- [23] Neumann NJ, Fritsch C, Lehmann P. Photodiagnostic test methods. 1: Stepwise light exposure and the photopatch test. *Hautarzt* 2000; 51: 113–125
- [24] Bruynzeel DP, Maibach HI. Excited skin syndrome (angry back). *Arch Dermatol* 1986; 122: 323–328
- [25] Schauder S. Der modifizierte intradermale Test im Vergleich zu anderen Verfahren zum Nachweis von phototoxischen und photoallergischen Arzneireaktionen. *Z Hautkr* 1990; 65: 247–255
- [26] Bourrain JL, Paillet C, Woodward C et al. Diagnosis of photosensitivity to flupenthixol by photoprick testing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 3: 159–161
- [27] Conilleau V, Domp Martin A, Michel M et al. Photoscratch testing in systemic drug-induced photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 62–66
- [28] Lehmann P, Fritsch C, Neumann NJ. Photodiagnostic tests. 2: Photoprovocation tests. *Hautarzt* 2000; 51: 449–459
- [29] Lehmann P. Diagnostic approach to photodermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 965–975
- [30] Kerr AC, Ferguson J, Haylett AK et al. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1002–1009
- [31] Gonçalo M, Ferguson J, Bonevalle A et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis* 2013; 68: 239–243
- [32] Milde P, Hölzle E, Neumann N et al. Chronische aktinische Dermatitis. *Hautarzt* 1991; 42: 617–622
- [33] Schauder B. Schutz vor der Sonne: Häufige Fragen in der Apotheke. *Med Monatsschr Pharm* 2006; 29: 225–226
- [34] Brugière C, Stefan A, Morice C et al. Vemurafenib skin phototoxicity is indirectly linked to ultraviolet A minimal erythema dose decrease. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1529–1532