

» Photo(chemo)therapie der Psoriasis

H. Meffert, H. Piazena

Dermatologische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Charité, Berlin (Direktor: Prof. Dr. W. Sterry)

Zusammenfassung. Als wirksames, einfaches, kosmetisch akzeptables und kostengünstiges Verfahren ist die Bestrahlung mit ultraviolettem (UV) Licht eine zur Behandlung der mittelschweren bis schwereren Psoriasis oft genutzte Methode. Die Rückbildung der Hauterscheinungen wird am besten durch Strahlung mit Wellenlängen zwischen 304 und 314 nm erreicht. Jegliche Strahlung außerhalb dieses Bereichs dürfte zumindest unnötig sein, sehr wahrscheinlich sogar schädlich. Andererseits ist der Breitspektrumstrahler Sonne die einzige natürliche UV-Quelle. Doch ist deren Emission nicht jederzeit erhältlich, schwankend und in einigen Teilen der Welt auch nicht stark genug für therapeutische Anwendungen. Um so natürlich wie irgend möglich mit UV zu behandeln, wird die Ergänzung der Heliotherapie mit künstlich erzeugtem UV empfohlen. Ob nun der Patient mit natürlichem oder mit künstlichem UV oder beiden behandelt wird, die Dosierung muss die Verträglichkeit berücksichtigen. Die Anfangsdosis kann von der minimalen erythemwirksamen Dosis, der minimalen phototoxischen Dosis oder vom Hauttyp nach DIN 5031 – 10:2000 – 3 abgeleitet werden. – Es werden einfache Vorkehrungen zur Gewährleistung der Therapiesicherheit besprochen. Jeder einzelnen Bestrahlung geht die Frage nach der Verträglichkeit der vorhergehenden UV-Exposition voran. Personal und Patienten sollten die *Erythemzeit* des benutzten Gerätes kennen. Das ist die minimale Bestrahlungszeit, die bei Personen vom Hauttyp II ein verzögertes Erythem auslösen kann. Man hüte sich vor der Verwechslung von UVA und UVB. Deshalb ist es besser, Therapiegeräte zu meiden, die wahlweise eine der beiden Strahlenqualitäten emittieren können. Im phototherapeutischen Kontext sollte niemals das Wort „Verbrennung“ gebraucht werden. Dieses unterstellt thermische Effekte. Es ist besser, von „starker Reaktion“ oder „schwerer Entzündung“ zu sprechen. – Schließlich wird über weitere praktisch bedeutsame Punkte berichtet: Indikationen, Kontraindikationen, Modifikationen der Photochemotherapie, Dosissteigerung, Qualitätsmanagement, rechtliche Aspekte, Karzinogenität und vorzeitige Hautalterung.

Photo(chemo)therapy of Psoriasis. Being efficient, easy to practice, cosmetically acceptable and not expensive, ultraviolet (UV) light irradiation is widely used for the treatment of moderate to severe psoriasis. Clearing of the disease is maximal with radiation with wavelengths between 304 and 314 nm. Any radiation outside this range should be at least unnecessary, most probably even damaging. On the other hand, the broad spectrum radiator sun is the one and only natural source of UV. However, its emission is not available at all times, not constant and in some parts of the world not strong enough. For treatment as natural as possible, supplementation of heliotherapy with artificial UV radiation is recommended. Whether the patient is treated with natural or artificial UV or both, dosage must take tolerability into consideration. The starting dose results from the individual minimal erythema dose, the minimal phototoxic dose or the skin type. – Simple precautions to improve the safety of the treatment are described. Each session starts with the question whether the preceding irradiation was well tolerated or not. Staff and patient should know the *erythema time*, i. e. the minimal time of irradiation which can provoke a delayed erythema in skin type II. Be afraid of confusing UVA and UVB and therefore better avoid irradiation equipment which allows these two options. Never use the word „burning“ or „combustion“ in a photo (chemo)therapeutical context. These terms suppose thermal effects. Better speak of „strong reaction“ or „heavy inflammation“. – Moreover some other items with practical importance like indications, contraindications, modified treatment modalities, dose increment, quality management, legal aspects, carcinogenicity and premature skin aging are discussed.

Phototherapie

Zur Behandlung der moderaten bis schweren Psoriasis ist die Phototherapie gut geeignet und weit verbreitet. Sie ist einfach anzuwenden, kosmetisch akzeptabel, wenig aufwändig und preisgünstig. Sie kann vorteilhaft mit topischen Behandlungen kombiniert werden. Als nicht medikamentöses Verfahren birgt sie nicht die Gefahr der Kontaktsensibilisierung in sich. Phototherapie ist ein kräftig antipsoriatisch wirkendes Verfahren, das auch in der Schwangerschaft angewendet werden darf. Aber *cave* Pigmentflecke, besonders im Gesicht.

Einführung

Schon im Alten Testament sind günstige Wirkungen von Licht und Wasser auf die Psoriasis beschrieben. Da man allerdings erst in der Neuzeit zwischen Psoriasis und Lepra (Aussatz) zu unterscheiden gelernt hatte, wurden die beobachteten antipsoriatischen Effekte als antileprös fehlgedeutet. „Naeman, der Feldhauptmann des Königs zu Syrien, war ein trefflicher Mann vor seinem Herrn und hoch gehalten; denn durch ihn gab der Herr Heil in Syrien. Und er war ein gewaltiger Mann, und aussätzig... Da sandte Elisa einen Boten zu ihm, und ließ ihm sagen: Gehe hin, und wasche dich siebenmal im Jordan, so wird dir dein Fleisch wieder erstattet und rein werden. Da stieg er ab, und taufte sich im Jordan siebenmal, wie der Mann Gottes geredet hatte; und sein Fleisch ward wieder erstattet wie ein Fleisch eines jungen Knaben, und ward rein. Lukas 4, 27.“ Bemerkenswert ist die siebenmalige, d. h. kurmäßige Anwendung von Sonnenexpositionen und Jordanwasser.

Auch in den folgenden zwei Jahrtausenden wurde die Psoriasis oft als Lepra fehldiagnostiziert. Die Bezeichnung „Aussatz“ rührt daher, dass die Kranken aus der Gesellschaft ausgesetzt wurden. So bestand damals kein besonderes öffentliches Interesse an der Behandlung der ansteckenden und unheilbaren Lepra und damit auch der diagnostisch verkannten Psoriasis.

Stimuliert durch die Verleihung des Nobelpreises (1903) für die UV-Therapie als erste erfolgreiche Behandlungsmethode der Hauttuberkulose an den dänischen Dermatologen Niels R. Finsen und durch die Entdeckung der antirachitischen Wirkung von künstlich erzeugtem Ultraviolett (UV) durch den Berliner Orthopäden K. Huldshinsky (1919) [4], wurde auch die Behandlung der Psoriasis mit natürlichem oder künstlichem UV zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts zu einem erfolgreichen und allgemein üblichen Verfahren. Erst die großen Entdeckungen der Pharmakologie wie Antibiotika, Hormone und Immunsuppressiva ließen die Phototherapie aus dem Interessenkreis der Hochschulmedizin verschwinden.

Zu Beginn der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts setzte in der Dermatologie eine Renaissance phototherapeutischer Methoden ein. Erkenntnisse der Grundlagenforschung, Verbesserungen der UV-Messtechnik und technologische Fortschritte ermöglichten die Erzeugung von UV-Strahlung definierter Wellenlängenbereiche. Gleichzeitig wuchs das Wissen um die Wellenlängen- und Dosisabhängigkeit erwünschter wie unerwünschter Wirkungen. Das ermöglichte maßgeschneiderte UV-Anwendungen mit gesteigerter Wirksamkeit und verminderten Risiken [1, 8, 18].

UV-Teilbereiche

UV, sichtbares Licht (VIS) und Infrarot- oder Wärmestrahlung (IR) werden als optische Strahlung zusammengefasst. Optisch, weil diese Strahlenqualitäten mit optischen Mitteln wie Spiegel, Filter oder Gitter manipuliert werden können. Das UV wird weiter in UVA, UVB und UVC unterteilt (Tab. 1).

Diese Einteilung ist historisch entstanden und Gegenstand erfolgloser Vereinheitlichungsbemühungen. Allgemein akzeptiert wird die bisher von keinem Normungsgremium bearbeitete Unterteilung des UVA in UVA-1 (340–400 nm) und UVA-2 (320–340 nm). Natürliche Strahlung mit Wellenlängen < 295

Tab. 1 Die Teilbereiche des Ultraviolett

Teilbereich	Begrenzung (nm)	Charakteristika
UVA	315 (320)/380 (400)	energieärmer und tiefer eindringend als UVB
UVB	285 (290)/315 (320)	energiereichstes natürliches UV (>295nm)
UVC	200/285 (290)	kommt nicht natürlich auf der Erde vor

nm trifft auf die Erdoberfläche nicht oder nur in vernachlässigbaren Mengen auf. Das tief eindringende langwellige UV (UVA) beginnt hinter (*ultra*) dem Violett mit Wellenlängen, deren Strahlen gerade nicht mehr gesehen werden können (380 resp. 400 nm). Die Grenze zum UVB markieren diejenigen Wellenlängen, deren bräunende Strahlung vom Fensterglas vergangener Jahrhunderte nicht durchgelassen wurde (< 315 resp. 320 nm). Das noch energiereichere aber weniger tief eindringende UVC wird in der Erdatmosphäre durch Sauerstoff und Ozon zurückgehalten (Wellenlängen < 285 resp. 290 nm) (Abb. 1).

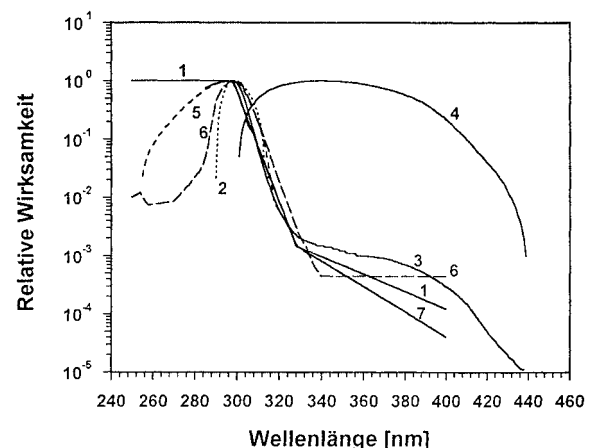


Abb. 1 Wirkspektren photobiologischer Effekte nach DIN 5031-10:2000-03. 1 – Erythem; 2 – antipsoriatische Wirksamkeit; 3 – verzögerte Pigmentierung; 4 – Sofortpigmentierung; 5 – Vitamin-D₃-Synthese; 6 – Lichtkarzinogenese (SCUP-h); 7 – Lichtalterung (Maus).

UV-Wirkungen

Diese können von der Strahlenqualität (Wellenlänge), vom Strahlenfluss (Bestrahlungsstärke) und von der Strahlenmenge pro Fläche oder Volumen (Dosis) abhängen. Das Aktions- oder Wirkspektrum beschreibt die Wellenlängenabhängigkeit eines durch optische Strahlung auslösbaren Effektes. In Abb. 1 sind für die Phototherapie der Psoriasis wesentliche Wirkspektren dargestellt. Sie zeigen das Ausmaß der untersuchten Effekte nach Anwendung möglichst schmalbandiger, in ansteigenden Dosen abgestufter UV-Mengen an. Das von der Internationalen Beleuchtungskommission (CIE) bestätigte Wirkspektrum der Erythembildung gilt als Bezugsgröße für die anderen dargestellten Wirkspektren. Ein Aktionsspektrum der antipsoriatischen UV-Wirkung wurde im Jahre 1981 von Parrish et al. publiziert [15] (siehe Abb. 1). Antipsoriatisch unwirksam war

Strahlung mit Wellenlängen von 254, 280 und 290 nm. Wirksam war die Strahlung mit Wellenlängen von 296, 300, 304 und 313 nm. Die 326-nm-Strahlung erwies sich später als unwirksam [2]. Berücksichtigt man außerdem störende Effekte wie Erythembildung, Pigmentierung, Alterung und Krebsrisiko, so ergibt sich das Optimum antipsoriatischer Wirksamkeit im Wellenlängenbereich zwischen 304 und 314 nm [1]. Demnach ist UV mit Wellenlängen < 304 nm oder > 314 nm nicht oder nur wenig antipsoriatisch wirksam. Diese Strahlen sind zumindest überflüssig, möglicherweise auch schädlich im Sinne der erwähnten unerwünschten Nebenwirkungen.

Strahlenquellen

Die klassische Strahlenquelle der Phototherapie ist die Sonne. Deren Verwendung ist allein schon deshalb erstrebenswert, weil die Menschwerdung unter der Äquatorsonne stattfand und sich die Schutz- und Reparatursysteme der Haut im Laufe der Jahrtausende auf den Sonnenschein einstellen konnten. Künstlich erzeugtes UV unterscheidet sich oft wesentlich vom Sonnenschein und steht erst seit einigen Jahrzehnten zur Verfügung. Auch für die Phototherapie gilt der alte Spruch, dass die Dosis bestimmt, was Gift ist oder Heilmittel. Hinzuzufügen ist, dass außerdem der Wellenlänge entscheidende Bedeutung zukommt.

Sonnenschein

Als phototherapeutische Lichtquelle strahlt die Sonne in unseren Breitengraden für einige Anwendungen zu selten, zu unregelmäßig und zu schwach. Der Sonnenschein wurde unlängst zum Gegenstand einer Deutschen Industrienorm (DIN) und gehörig definiert. Für die maximale Einstrahlung bei senkrecht am Himmel stehender Sonne wurde in Äquatornähe ein so genanntes Referenzsonnenspektrum gemessen und tabelliert (DIN 67 501:1999–09). Somit ist es jetzt möglich, die Spektren und Intensitäten von Phototherapiegeräten und deren Wirkungen auf den Menschen mit denen der Referenzsonne vergleichend zu bewerten [18] (Abb. 2).

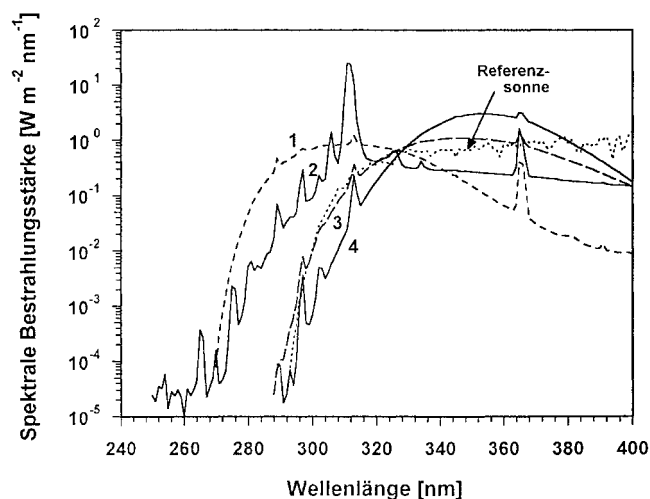


Abb. 2 Emissionsspektren von vier häufig verwendeten UVB-Strahlern, darunter der Schmalbandstrahler TL-01 (2) im Vergleich zum Referenzsonnenspektrum nach DIN 67 501:1999–09 (gepunktete Linie).

UVB-Strahler

In Abb. 2 sind die Emissionen von vier häufig verwendeten UV-Ganzkörper-Bestrahlungsgeräten im Vergleich zum UV-Anteil des Referenzsonnenspektrums dargestellt. Nur eines der Therapiegeräte ist dem Referenzsonnenspektrum gut angeleglichen. Die anderen emittieren außerdem große Mengen unphysiologischer beziehungsweise nicht oder wenig antipsoriatisch wirksamer Strahlung. Diese stört außerdem erheblich durch unerwünschte Wirkungen wie Erythem- und Pigmentbildung. Als unerwünscht müssen ebenfalls die vergleichsweise starken Emissionen im Wellenlängenbereich > 314 angesehen werden. Diese tragen nicht zur antipsoriatischen Wirkung bei, weisen aber ein beträchtliches Potenzial zur Stimulation der Photokarzinogenese und -alterung auf. Vergleicht man die antipsoriatische Wirksamkeit der Strahler hinsichtlich ihrer Erythemwirksamkeit oder Photokarzinogenität mit der Referenzsonne, so schneiden sie eindeutig schlechter ab als letztere [18].

UVB-Schmalbandstrahler TL-01

In puncto antipsoriatische Wirksamkeit erweist sich der so genannte Schmalbandstrahler Philips TL-01 als besonders günstig. Die Besonderheit dieser Lichtquelle besteht darin, dass sie weitaus überwiegend und schmalbandig in dem gegen Psoriasis wirksamen Teil des UVB [1] emittiert. Gegenwärtig kann nicht gesagt werden, ob dieser Unterschied zum Breitbandstrahler Sonne unerwünschte Auswirkungen zeitigen könnte.

Heliotherapie pur oder mit künstlichem UV ergänzt

Aus dem bisher Gesagten folgt zwanglos, dass für eine natürliche UV-Behandlung die Sonne als die naturgegebene Lichtquelle genutzt werden sollte. Das wird an der Nord- und Ostsee und im Mittel- und Hochgebirge seit Jahrzehnten erfolgreich praktiziert. Es lässt sich aber nicht leugnen, dass sonnenscheinreichere Gefilde wie am Schwarzen, Mittel- oder Toten Meer in dieser Hinsicht von der Natur bevorteilt wurden.

Um auch bei Anwendung des Sonnenscheins genau dosieren zu können, ist die Registrierung der auf die Haut auftreffenden UV-Mengen erforderlich [16,17]. Wird die vorgesehene Tagesdosis mit natürlichem UV nicht erreicht, so kann mit künstlichem UV ergänzt werden. Grundlage des Verfahrens ist ein individueller Bestrahlungsplan, in dem die zu applizierenden UV-Tagesdosen anhand des Hauttyps oder nach einleitender UV-Erythemschwellenbestimmung – möglichst erythemgewichtet [8] – festgelegt werden. Falls es das Wetter erlaubt, erfolgt zunächst die Heliotherapie. Die applizierte erythemwirksame Dosis wird synchron registriert. Bei ungünstigem Wetter oder unzureichender solarer Einstrahlung wird alternativ oder nach dem Sonnenbad eine Nachbestrahlung bis zum Erreichen der im Bestrahlungsplan festgelegten Tagesdosis vorgenommen. Die mit artefiziell UV supplementierte Heliotherapie weist erhebliche Vorzüge auf. Sie ermöglicht

- weitgehende Verwendung natürlichen Sonnenscheins bei
- voll ausgeschöpften phototherapeutischen Möglichkeiten und
- vermindertem Nebenwirkungsrisiko.

Die geschilderte Verfahrensweise empfiehlt sich für die ärztlich kontrollierte Heliotherapie. Zum Hausgebrauch seien

dem Psoriasispatienten die wesentlich einfacheren Regeln und Hinweise zum Sonnenbaden empfohlen, die unter www.charite.de/ch/derm/sonnenb.html verfügbar sind.

Praxis der Phototherapie

Die Behandlung soll gut wirken und ohne Erythembildung auskommen. Treten dennoch Erytheme auf, so kann das abhängig sein von

- Hauttyp (siehe Tab. 2)
- Art des UV (spektrale Verteilung)
- Menge des UV (Dosis)
- Bestrahlungshäufigkeit (Zeitpunkt und Anzahl vorheriger UV-Anwendungen)
- zusätzlicher UV-Exposition im Freien oder Solarium
- Substanzen, die verstärkend (Photosensibilisatoren) oder vermindern wirken (z. B. Kortikosteroide, Antiphlogistika)
- topischer Therapie. Dithranol vermindert niedrig dosiert das UV-Erythem, hoch dosiert verstärkt es. Sole verstärkt
- Schwangerschaft, östrogenbetonte Kontrazeptiva.

Einleitung der Phototherapie

Ob nun mit natürlichem oder künstlichem UV behandelt wird – stets erfolgt die Dosierung nach Verträglichkeit. Die Dosis der ersten Behandlung ergibt sich aus einer Bestimmung der minimalen erythemwirksamen Dosis (MED) oder wird mit hinreichender Genauigkeit anhand des Hauttyps abgeschätzt, wie er in DIN 5031 – 10: 2000 – 03 beschrieben ist. Die Zuordnung des Hauttyps erfolgt aufgrund der Antworten des Patienten auf die Frage nach der Erythem- und Pigmentreaktion seiner Haut auf die erste ausgiebige Besonnung im Frühjahr (Tab. 2).

Tab. 2 Hauttypen nach DIN 5031 – 10: 2000 – 03

Hauttyp	Hautreaktion	Richtwert für MED (J/m ²)
I	immer Sonnenbrand, kaum oder keine Bräunung, auch nach wiederholten Bestrahlungen	200
II	fast immer Sonnenbrand, mäßige Bräune nach wiederholten Bestrahlungen	250
III	mäßig oft Sonnenbrand, fortschreitende Bräunung nach wiederholten Bestrahlungen	350
IV	selten Sonnenbrand, schnell einsetzende und dunkle Bräunung	450
V	praktisch nie Sonnenbrand, schnell einsetzende und dunkle Bräunung	–
VI	praktisch nie Sonnenbrand, konstitutionell extrem dunkel (schwarz) pigmentiert	–

Die in der Tab. 2 angegebenen Richtwerte für die MED gelten für erythemgewichtete UV-Strahlung. Auf spektral andere UV-Strahlung sind sie nur dann übertragbar, wenn auch diese erythemgewichtet dosiert wird [8]. Patienten vom Hauttyp I sind für jede Art von Phototherapie ungeeignet, die vom Hauttyp II sind nur bedingt geeignet.

Ist der Hauttyp nach DIN 5031 – 10: 2000 – 3 nicht eindeutig zu bestimmen oder besteht Verdacht auf erhöhte UV-Empfind-

lichkeit, so sollte die individuelle MED bestimmt werden. Aus psychologischen und zeitökonomischen Gründen ist es besser, den Zyklus mit einer Ganzkörperbestrahlung zu beginnen, deren Dosis etwa $\frac{1}{5}$ der MED entspricht. In der gleichen Sitzung wird mit der MED-Bestimmung begonnen. Nach 24 Stunden wird der Schwellwert abgelesen und die Dosis der folgenden Bestrahlung auf $\frac{1}{2}$ oder $\frac{2}{3}$ der MED eingestellt. Auch im gesamten Verlauf der Bestrahlungsserie wird angestrebt, die Dosis bei $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ der aktuellen MED zu halten.

Bestimmung der minimalen erythemwirksamen Dosis (MED)

Eine MED ist diejenige UV-Dosis, die innerhalb von 24 Stunden ein gerade erkennbares, bis an die Ränder des Testfeldes reichendes Erythem auszulösen vermag. Die Bestimmung der MED erfolgt auf Testfeldern mit diskret (z. B. um jeweils 30%) oder kontinuierlich vermehrten UV-Mengen [11]. Die MED-Bestimmung kann unter Verwendung des für die Therapie vorgesehenen Gerätes oder mit Vorrichtungen durchgeführt werden, die über eine eigene UV-Quelle verfügen. Beide Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Empfohlen wird die Testung im Therapiegerät.

Tipp

Rechenfehler werden vermieden, wenn die MED im Therapiegerät bestimmt wird. Patient und Personal erfahren dabei auch, nach welcher Bestrahlungszeit ein Sonnenbrand droht.

Dosissteigerung und Abschluss

Vor jeder einzelnen Bestrahlung wird der Patient gefragt, ob und wie er auf die vorangegangene Bestrahlung reagiert habe, insbesondere ob es zu sonnenbrandähnlichen Erscheinungen gekommen sei. Dosissteigerungen sind nur dann zulässig, wenn die vorangegangene Bestrahlung reaktionslos vertragen wurde. Die UV-Dosis soll sowohl suberythemogen ($\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ MED) als auch wirksam sein. Sie wird nach Verträglichkeit jeweils um 25% (10 – 30%) gesteigert. Kein Verzetteln! Zu Beginn der Bestrahlungsserie sind mindestens drei Behandlungen wöchentlich erforderlich, ab zweiter Woche mindestens zwei. Die Wirksamkeit der Phototherapie ist zu Beginn der Bestrahlungsserie maximal, um dann immer stärker abzunehmen [12]. Gleichzeitig steigen die erforderlichen UV-Dosen. Deshalb kann durch rechtzeitigen Abschluss der Serie erheblich an UV gespart werden, zumal sich auch nach Abbruch der UV-Anwendungen die Psoriasis-symptome weiter zurückbilden [9,13]. In der Regel kann mit der UV-Anwendung aufgehört werden, wenn sich der Hautbefund um $\frac{2}{3}$ gebessert hat [12]. Nicht wenige Patienten erwarten Phototherapie bis zu tiefer Hautbräune und kompletter Rückbildung der Plaques. Deshalb ist es günstig, den Patienten bereits zu Beginn der Behandlung darauf hinzuweisen, dass eine Bestrahlungsserie 12, maximal 20 Expositionen umfasst und weitere UV-Expositionen eher schaden als nützen.

Tipp

Patient und Personal sollten neben der Dosis auch die aktuelle Bestrahlungszeit kennen. Eine Minute ist eine Minute. Als UVA ist ein Joule/cm² eine verträgliche Dosis, als UVB kann ein J/cm² einen schweren Sonnenbrand verursachen.

Balneophototherapie

Die der UV-Bestrahlung unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Anwendung von Sole verbessert die therapeutische Effizienz der Phototherapie. Zudem kühlt Sole die Haut und absorbiert große Anteile der von vielen Geräten abgegebenen Infrarotstrahlung. Bezüglich der optimalen Konzentration und Zusammensetzung der Sole herrscht keine Einigkeit unter den Therapeuten. Psoriasis kranke tolerieren in der Regel weit aus höhere Salzkonzentrationen als Ekzemkranke (18 bzw. 2%). Der erforderliche technische Aufwand ist relativ gering, wenn zunächst gebadet, dann bestrahlt wird. Das Bad kann im Solebecken, als Folienbad, in solegetränktem Vlies oder in Spezialbadewannen erfolgen.

Photochemo-(PUVA-)Therapie

Vorläufer der Photochemotherapie (PUVA-Therapie) mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und langwelligem UV lassen sich bis in die alten Hochkulturen verfolgen. Voraussetzung für die moderne PUVA-Therapie war die Synthese von 8-MOP durch E. M. Späth und M. Peiler (1936) und der Nachweis der 8-MOP-Photosensibilisierung menschlicher Haut durch den Wiener Dermatologen H. Kuske (1940). Die orale PUVA-Therapie formierte sich zu Beginn der 70er Jahre. Sie ist ein hochwirksames Verfahren, das vom Anwender spezielle phototherapeutische Kenntnisse und Fertigkeiten [7] verlangt. Indiziert sind schwere Formen der Psoriasis. Kontraindiziert [19] sind vor allem

- Alter unter 12 Jahre
- Aphakie, Katarakt, Hepatopathie, stark eingeschränkte Nierenfunktion,
- Tuberkulose
- Behandlung mit Zytostatika oder potenziell photosensibilisierenden Medikamenten.

Anwendungsbeschränkungen werden empfohlen [19] bei

- bösartigen Hauttumoren in der Vorgeschichte
- früherer Arsen-, Zytostatika-, Methotrexat-, Stickstofflost-Behandlung
- früherer Behandlung mit ionisierenden Strahlen
- Immundefekten, orthostatischen Regulationsstörungen
- gleichzeitiger Einnahme von potenziell photosensibilisierenden Medikamenten.

Die folgenden Hinweise sollten beachtet werden

- augenärztliche Untersuchung vor jeder PUVA-Therapie-Serie
- während der UVA-Bestrahlung Schutzbrille tragen
- Gesicht, Handrücken und männliches Genitale während der Bestrahlung abdecken
- mindestens 24 Stunden nach 8-MOP-Einnahme geeignete Brille mit Seitenschutz tragen (z. B. CLARLET UV, CLARLET UVET [Zeiß] oder PERFALIT L4009 [Rodenstock])
- starke Sonnenexposition und Solarien meiden, ggf. textilen Sonnenschutz bzw. Sonnenschutzmittel anwenden
- phototoxische Reaktionen sind auch durch glasgefiltertes UV auslösbar.

Nebenwirkungen

- Nausea, Pruritus, Erytheme, Blasen, Nekrosen nach Überdosierung (meist durch Fehlbedienung, Verwechslung von UVA und UVB in Kombinationsgeräten)

- gelegentlich Kopf- oder Hautschmerz, Schwindel, Kőbner-Phänomen
- Hypertrichose, hartnäckige Hyperpigmentierung, reversible Onycholyse, Nagelbettpigmentierung, Kontakt- oder Photokontaktallergie
- asthmaartige Symptome, Husten, Müdigkeit
- reversibler Anstieg der Transaminasen, antinukleäre Antikörper
- nach 200–300 PUVA-Behandlungen steigt das Spinaliomrisiko um den Faktor 10.

Phototoxizität und antipsoriatische Wirksamkeit

Bei allen PUVA-Sitzungen soll die applizierte UVA-Dosis zwischen $\frac{1}{2}$ und $\frac{2}{3}$ der minimalen phototoxischen Dosis (MPD) liegen. Die MPD ist analog zur MED definiert (siehe oben), nur dass vor der UVA-Exposition zusätzlich ein Photosensibilisator (meist 8-MOP) gegeben wird. Die Zeit zwischen 8-MOP-Applikation und Beginn der UVA-Bestrahlung wird als Präparationszeit bezeichnet. Die antipsoriatische Wirkung war bei topischer Anwendung einer 8-MOP-Lösung nach Präparationszeiten von 10–15 Minuten maximal [10,13], bei oraler PUVA-Therapie nach Präparationszeiten von 60 Minuten [3]. Dagegen erreichte die phototoxische Wirkung ihr Maximum erst nach deutlich längeren Präparationszeiten. Bei oraler PUVA-Therapie erzielt man demnach maximale therapeutische Wirkung und weniger phototoxische Nebenwirkung, wenn mit der UVA-Exposition bereits 60 Minuten nach der Einnahme des 8-MOP begonnen wird.

Praxis der PUVA-Therapie

Vieles des im Kapitel „Phototherapie“ Gesagten gilt auch für PUVA-Therapie. Hier sollen nur wesentliche Besonderheiten besprochen werden. Ein durch 8-MOP und UVA ausgelöstes Erythem erreicht sein Maximum erst nach zwei bis fünf Tagen, d. h. deutlich später als ein UVB-Erythem. Diese Besonderheit muss bei der Festlegung von Strahlendosis und -frequenz berücksichtigt werden. Um kumulativen Effekten vorzubeugen, soll

- mit der PUVA-Therapie erst begonnen werden, wenn die Ablesung der MPD am dritten Tage nach UVA-Exposition erfolgt ist
- nicht an mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen behandelt werden
- die UVA-Dosis nicht vor der vierten Exposition gesteigert werden, dann höchstens nach jeder zweiten Exposition, vorsichtig und maximal um $0,5 \text{ J/cm}^2$
- alternativ zweimal wöchentlich behandelt werden, Beginn mit $\frac{1}{2}$ MPD und wöchentliche Steigerung um 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% und 5% [5]
- angestrebt werden, die aktuelle UVA-Dosis während der gesamten PUVA-Serie zwischen $\frac{1}{2}$ und $\frac{2}{3}$ der aktuellen MPD zu halten
- man Patienten vom Hauttyp I möglichst nicht behandeln, bei Hauttyp II ganz besondere Vorsicht walten lassen.

Minimale phototoxische Dosis (MPD) oder Hauttyp bestimmen?

Auch bei PUVA-Therapie kann die initiale UV-Dosis allein anhand des Hauttyps festgelegt werden [5]. Bei Kenntnis der MPD ist es möglich, die angestrebte Dosis von $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ MPD

von Beginn an zu applizieren. Die MPD-Teststelle sollte vor jeder UVA-Exposition hinsichtlich Erythembildung angeschaut werden. Wieder auftretende Rötung der Teststelle sollte als Hinweis auf eine erforderliche Bestrahlungspause oder Dosisverminderung aufgefasst werden.

Tipp

Auch bei PUVA vor jeder UV-Exposition fragen, ob und wie auf die vorangegangene Bestrahlung reagiert wurde. Sonnenbrand? Stelle der MPD-Testung wieder stärker gerötet?

Orale PUVA-Therapie

Die erwähnten und weitere Nebenwirkungen, Warnhinweise, mögliche Wechselwirkungen mit Medikamenten und Kontraindikationen [19] betreffen in erster Linie die PUVA-Therapie mit oraler 8-MOP-Applikation. Deshalb gewinnen topische 8-MOP-Anwendungen immer mehr an Terrain [8].

Topische 8-MOP-Anwendungen inklusive PUVA-Bad-Therapie

Topische PUVA-Therapie erfolgt mit 8-MOP-Lösung, -Creme oder -Bad. Die UVA-Bestrahlung soll je nach Modifikation unmittelbar nach dem Auftragen beginnen oder bis zu maximal drei Stunden später [7,9,10,12,13]. Im Vergleich mit der oralen PUVA-Therapie sind insbesondere bei der PUVA-Bad-Therapie der kaum messbare oder nur minimale Übergang von 8-MOP in das Blut, das Abklingen der Photosensibilität bald nach dem Bade, das vermutlich geringere karzinogene Potenzial, kleinere erforderliche kumulative UVA-Dosen, das Fehlen von psoralenbedingten Unverträglichkeiten (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel), der mögliche Verzicht auf das Tragen von Schutzbrillen nach der Behandlung und der Wegfall paraklinischer Kontrolluntersuchungen vorteilhaft. Der technische Aufwand entspricht dem der Balneophototherapie.

UV-Messtechnik, Qualitätssicherung und Patientensicherheit

Schon aus rechtlichen Gründen sollten die UV-Dosen in J/cm^2 dokumentiert werden. Solche Angaben sind nur unter Berücksichtigung der spektralen Verteilung der Emission des Bestrahlungsgerätes aussagefähig. Komfortabler ist die Verwendung erythembewerteter Dosisangaben [8]. Diese erfordert jedoch entsprechenden messtechnischen Aufwand von Seiten der Hersteller oder Anwender. Ein Hersteller hat ein Ganzkörperbestrahlungsgerät angeboten, das erythemgewichtete Dosierung ermöglichen soll. In den letzten Jahren wurde auch die Qualität preiswerter UV-Messgeräte wesentlich verbessert.

Das über dem Phototherapeuten schwebende Damoklesschwert ist die versehentlich massive Überdosierung. Oft geschieht diese infolge Verwechslung von UVA und UVB in Geräten, die beide UV-Qualitäten liefern können. Neben der regelmäßig zu wiederholenden Instruktion des Personals ist es hilfreich, die Erythemzeit am Bestrahlungsgerät gut sichtbar anzubringen. Die Erythemzeit gibt an, nach welcher Bestrahlungszeit beim Hauttyp II mit Erythembildung zu rechnen ist. Ein Notfallbesteck sollte stets zur Hand sein (Methylprednisolon, 80–200 mg i.v.; Indometacin-Suppositorien, in drei Einzeldosen bis zu 200 mg am ersten Behandlungstag). Die überexponierte Haut wird sofort mit Kortikosteroid-Milch oder -Creme behandelt, dann fett-feucht.

Tipp

Cave Verwechslung von UVA und UVB. Deshalb möglichst keine Kombinationsgeräte verwenden. An jedem Gerät die Erythemzeit gut lesbar anbringen.

Geht ein Geschädigter zu Gericht, dann ist es Sache des Therapeuten, Risikoaufklärung, *lege artis* durchgeführte Therapie und Eignung und Einweisung des Personals nachzuweisen. Eine Strahlentherapie „unter Aufsicht eines Arztes“ ist nur dann anzunehmen, wenn ein Arzt mit entsprechender Ausbildung jederzeit verfügbar ist, um bei während der Behandlung auftretenden Problemen helfen bzw. auf Fragen des Patienten eingehen zu können [14].

Tipp

Im Zusammenhang mit Phototherapie niemals von „Verbrennung“ sprechen, weil dieses Wort thermische Wirkungen unterstellt. Besser ist „starke Reaktion“ oder „schwere Entzündung“.

Karzinogenese und vorzeitige Hautalterung

Tierexperimentellen Daten zufolge nehmen die erythemogene und die kanzerogene Potenz der Lichtquanten vom kurzwelligigen UVB zum langwelligigen UVA-1 um den Faktor 1000 ab. Unter Beachtung der erforderlichen Dosen empfiehlt es sich deshalb, möglichst langwelliges UV anzuwenden. Zur Phototherapie der Psoriasis ist aber UVB-Strahlung erforderlich. Aus den Abb. 1 u. 2 ist ersichtlich, dass einige der gegenwärtig oft verwendeten Bestrahlungsgeräte dem Aktionsspektrum der antipsoriatischen Wirksamkeit schlecht angelegten sind. Die photobiologische Evaluierung von viel verwendeten Phototherapiegeräten zeigte teils bedenkliche Ergebnisse [18]. Bei den meisten untersuchten Geräten war das Verhältnis *Erwünschte Wirkungen/Unerwünschte Wirkungen* schlechter als für natürliches UV. Das heißt, dass diese Geräte zumindest theoretisch kanzerogener als die Sonne sind. Die Gründe hierfür liegen auf der Hand. Die Haut gewöhnte sich während der Phylogenese *cum grano salis* an den Sonnenschein, nicht an künstlich erzeugtes UV. Energiereiches UV mit Wellenlängen kleiner 295 nm trifft nicht in nennenswerten Mengen auf die Erdoberfläche, wird aber in beachtlichem Ausmaß von den erwähnten Geräten abgegeben. Dem sollte von Seiten der Hersteller rasch abgeholfen werden [18].

Seit K. Thiersch im Jahre 1875 den Zusammenhang zwischen Sonnenschein und Hautkrebs erkannt hatte, sind es gerade die Dermatologen, die immer wieder vor übermäßigem Sonnengenuß warnen. Die Empfehlung der Strahlenschutzkommission an Gesunde, die jährliche Anzahl der Sonnenbäder auf maximal 50 zu begrenzen, sagt leider nichts über Einzeldosis und Dosissteigerung aus. Offensichtlich ist aber die vorsichtige Dosissteigerung bei suberythemogener Dosierung vorteilhaft. Jedenfalls lassen sich so die Ergebnisse einer neueren australischen Studie interpretieren, wonach – wie bekannt – das größte Hautkrebsrisiko bei denjenigen besteht, die in der Kindheit mehrere schwere Sonnenbrände erlitten hatten [6]. Ein geringeres Risiko als der Bevölkerungsdurchschnitt wiesen Forstarbeiter auf, die sich Sommer wie Winter viel und regelmäßig im Freien aufhalten. So gesehen dürfte das Hautkrebs-

risiko bei schulmäßig durchgeführter Phototherapie sehr klein sein.

Literatur

- ¹ Amlong UJ, Heller J, Schiller F, et al. Konzeption einer direkten Phototherapie der Psoriasis unter Berücksichtigung der Überschneidung verschiedener relativer Wirkungsfunktionen. *Dermatol Monatsschr* 1986; 172: 325 – 328
- ² Babucke G, Meffert H, Sönnichsen N. Bestimmung der antipsoriatischen Wirksamkeit der UV-Strahlung bei 326,1 nm. *Dermatol Monatsschr* 1988; 174: 189 – 192
- ³ Buchholtz I. Zum Einfluss der Präparationszeit auf die phototoxische Reaktion bei peroraler PUVA-Therapie. Med Diplomarbeit. Berlin: Humboldt-Universität, 1987
- ⁴ Huldschinski K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Deutsche Med Wochenschr* 1919; 45: 712 – 713
- ⁵ Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 104: 661 – 666
- ⁶ Kricger A. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? *Int J Cancer* 1995; 60: 489 – 494
- ⁷ Krutmann J, Hönigsmann H. Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer, 1997
- ⁸ Meffert H, Piazena H, Schmollack KP, Sterry W. Erythemgewichtete UV-Therapie. *Zeitschr Hautkr* 1989; 73: 474 – 478
- ⁹ Meffert H. Methodik und Anwendung der Photochemotherapie. In: Bühring M, Kemper FH (Ed). *Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999: 18.07:1 – 13
- ¹⁰ Meffert H, Andersen KE, Sönnichsen N. Phototoxicity and antipsoriatic effect of a topical methoxypsoralen solution. *Photodermatol* 1984; 1: 191 – 194
- ¹¹ Meffert H, Dietz H. Bestimmung der UV-Erythemschwelle mittels UV-Gradientenbestrahlung. *Dermatol Monatsschr* 1987; 173: 1 – 7
- ¹² Meffert H, Musaad MO, Meffert B, et al. Kinetik der Psoriasisrückbildung unter Photochemotherapie. *Akt Dermatol* 1993; 19: 380 – 382
- ¹³ Meffert H, Rowe E, Mieke M, et al. Differenzierung von antipsoriatischer und phototoxischer Effektivität bei topischer PUVA-Therapie. *Hautarzt* 1986; 37: 90 – 93
- ¹⁴ Oberlandesgericht Stuttgart. Aktenzeichen 1 U 66/82. 24. 11. 1982
- ¹⁵ Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 359 – 362
- ¹⁶ Piazena H. Zur geographischen und zeitlichen Variabilität der erythemwirksamen solaren UV-Strahlung an der Erdoberfläche. *Z Physiother* 1990; 42: 357 – 367
- ¹⁷ Piazena H. Zur Dosierung solarer UV-Bestrahlungen in der Klimatherapie. *Z Physiother* 1990; 42: 75 – 80
- ¹⁸ Piazena H, Meffert H. Photobiologische Bewertung von UV-Therapie-Geräten. *Akt Dermatol* 1999; 25: 334 – 339
- ¹⁹ Rote Liste 1998. Rote Liste Service[®] GmbH, Karlstraße 21, 60329 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Hans Meffert

Universitäts-Hautklinik Charité
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin

BERICHTIGUNG

Elsner, P: Dermatologische Universitäts-Klinik Jena – Geschichte und Perspektiven. Akt Dermatol 2001, 27: 211 – 214

Auf Seite 213, 2. Absatz, ist die Aufstellung der von 1970 bis 1993 habilitierten Dermatologen bedauerlicherweise fehlerhaft. Der korrekte Satz lautet: *Unter seiner Leitung habilitierten sich so viele Dermatologen wie nie zuvor: Volkmar Wätzig, Burkhard Knopf (heute Zwickau), Gerhard Schreiber, Jochen Meyer (heute Gera), Hans-Jürgen Koch (heute Chemnitz), Ursula Schmidt, Hans-Henning Schaarschmidt und Uwe Wollina (heute Dresden).*