

Fototherapie der Psoriasis

Für die Praxis wichtige Aspekte der Lichttherapie

Die Beobachtung, dass Sonnenlicht die Psoriasis-symptome bessert, stand am Anfang der Entwicklung verschiedener Fototherapiemodalitäten. Bevorzugt wird heute in der Regel die UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie, die nach 20 bis 40 Bestrahlungen bei rund 60 bis 90 Prozent der behandelten Patienten eine komplette oder fast komplette Abheilung der Psoriasis erreicht. Die klassische Indikation der UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie ist die mittelschwere bis schwere Psoriasis, die mit topischer Therapie nicht kontrolliert werden kann. Kombinationen mit weiteren topischen und systemischen Therapieformen sind bei der Fototherapie möglich. Darüber berichtete Prof. Dr. Stephan Lautenschlager, Dermatologisches Ambulatorium, Stadtspital Triemli, Zürich, am Annual Swiss Psoriasis Day 2015.

Der Wirkmechanismus der Fototherapie beruht auf einer Hemmung der Keratinozytenproliferation, auf der Induktion der Apoptose von Immunozyten, auf der Hemmung von Th1- und Th17-Zellen und auf der Stimulation von Th2-Zellen (1). Während früher zur UV-B-Fototherapie Breitspektrum-UV-B mit Wellenlängen zwischen 280 und 320 nm und später selektives UV-B (SUP) mit Wellenlängen zwischen 300 und 320 nm verwendet wurde, stellt heute die UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie die bevorzugte Behandlungsform dar. Möglich wurde die nb-UV-B-Therapie (narrow-band-UV-B) durch die im Jahr 1988 zur Psoriasis-therapie lancierte fluoreszierende Röhre TL-01 von Philips, die Wellenlängen zwischen 311 und 313 nm emittiert (Emissionsgipfel bei 311 nm). Ausserdem kann zur lokal gezielten Psoriasisbehandlung der Excimer-Laser mit monochromatischem UV-B der Wellenlänge 308 nm (308nm-Xenon-Chlorid-Laser) verwendet werden.

Praktische Tipps zur UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie

Meistens werden in der Praxis Leuchtstoffröhren (Niederdrucklampen z.B. der Firmen Waldmann, Cosmedico, Wolff und UWE) verwendet, die gegenüber den Hochdrucklampen Vorteile aufweisen (kontinuierliches Spektrum, unlimitierte Feldgrösse, gleichmässige Bestrahlung, niedrige Kosten, lange Lebensdauer). Es gilt zu beachten, dass die Leistung durch die Umgebungstemperatur beeinflusst wird, wobei es bei höherer Raumtemperatur eher zu Fehl-emissionen kommen kann. Weil die Leistung an den Röhrenenden (15 bis 30 cm) geringer ist, sollte sich der Patient in der Ganzkörperkabine auf einen Schemel stellen. Spätestens nach 1000 Betriebsstunden

sollten die Röhren komplett ersetzt werden, um «cold spots» mit Strahlenreduktion um 10 bis 30 Prozent zu vermeiden. Würden lediglich einzelne Röhren ersetzt, könnten sich «hot spots» mit höherer Emission der neuen Röhren bilden.

Das Tragen eines Augenschutzes gehört zu den Vorsichtsmassnahmen bei der UV-B-Therapie, denn es ist nicht ausreichend, lediglich die Augen zu schliessen. Von der Psoriasis nicht betroffene, der Sonne häufig ausgesetzte Körperstellen wie Gesicht und Hände sollten entweder abgedeckt (z.B. Kissenüberzug) oder mit einem Sonnenblocker geschützt werden. Analog zur PUVA-Therapie empfahl der Referent, das männliche Genitale mit einem tangaähnlichen Slip abzudecken. In der Literatur wird davon abgeraten, zur Abdeckung chirurgische Masken zu verwenden, weil damit kein ausreichender Schutz erreicht wird. Die Patienten müssen auf die Problematik der Photoaugmentation hingewiesen werden und sollten sich nicht zusätzlich der UV-Strahlung aussetzen. Bei der Behandlung sollte eine möglichst geringe kumulative Dosis angestrebt werden und am Ende der Therapie sollte die Anzahl der Bestrahlungen und die kumulative Dosis notiert werden (Stichwort «UV-Pass»).

Dosierung der UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie

In der Literatur wird gefordert, dass die minimale Erythemdosis (MED) vor der Behandlung bestimmt werden sollte. Das mache aber in der Praxis kaum jemand, so der Referent. Vielmehr werde die initiale Behandlungsdosis in der Regel aufgrund des Hauttyps festgelegt, was relativ gut funktioniere. Bei der Psoriasis liege die optimale Wirkung der Lichtthera-

Vor- und Nachteile der UV-B-Fototherapie gegenüber der PUVA-Fotochemotherapie

- ▲ In der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern grundsätzlich einsetzbar
- ▲ Keine Medikamenteneinnahme nötig
- ▲ Keine ophthalmologische Abklärung nötig
- ▲ Kürzere Bestrahlungszeiten
- ▲ Bessere Compliance
- ▲ Weniger wirksam bei dicken Plaques
- ▲ Nicht geeignet für schwere Formen wie Erythrodermie, pustulöse Psoriasis, palmoplantare Psoriasis, Nagelbeteiligung
- ▲ Wenig wirksam als Erhaltungstherapie

(nach Prof. Dr. Stephan Lautenschlager)

pie sehr nahe an der MED. Als korrekte initiale Dosis gelten 70 Prozent der MED. Ein allgemeingültiges Dosierungsschema für die Praxis gibt es nicht. Unter Beachtung des Hauttyps kann die UV-B-311nm-Schmalspektrum-Fototherapie beispielsweise mit folgenden Dosierungen begonnen werden:

- ▲ bei Hauttyp I: Beginn mit 0,2 J/cm²
- ▲ bei Hauttyp II: Beginn mit 0,3 J/cm²
- ▲ bei Hauttyp III: Beginn mit 0,5 J/cm²
- ▲ bei Hauttyp IV: Beginn mit 0,6 J/cm².

3 Behandlungen pro Woche gelten als Standardfrequenz, wobei die Dosis pro Behandlungssitzung um 20 Prozent (oder nur um 5 bis 10 Prozent) gesteigert wird. Nach etwa 15 bis 20 Sitzungen sollte eine 50-prozentige Besserung erreicht sein. Im Vergleich zu den genannten relativ hohen Dosierungen seien die Dosierungsempfehlungen der amerikanischen Guidelines etwas zurückhaltender, so der Referent.

Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Die Abheilungsraten von verschiedenen Fototherapiemodalitäten bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaquesoriasis wurden in einer vor 3 Jahren publizierten systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse berechnet (insgesamt 2416 Patienten in 41 randomisierten kontrollierten Studien) (2). Die besten Abheilungsraten wurden mit der heute in der Praxis nur noch selten verwendeten oralen PUVA-Therapie erreicht (79%). Die UV-B-Schmalspektrum-Therapie bewirkte die Abheilung in 68 Prozent und schnitt damit besser ab als die UV-B-Breitspektrum-Therapie (59%) und die Bade-PUVA (58%). Die häufigste kurzfristige Nebenwirkung der UV-B-Fototherapie ist das Erythem. In bis zu 73 Prozent der Behandelten kommt es zu einem Erythem, wobei das Maximum nach 12 bis 16 Stunden erreicht wird. Der Referent wies darauf hin, dass das Erythemvorkommen bei der UV-B-Schmalspektrum-Therapie

individuell sehr unterschiedlich sei. Es könne auch unabhängig vom Hauttyp plötzlich bei einer gewissen Dosis zu einer Rötung kommen. Zu den langfristigen Nebenwirkungen der UV-B-Fototherapie gehört der Lichtschaden der Haut mit vorzeitiger Hautalterung. Das Karzinomrisiko ist aufgrund teilweise widersprüchlicher Daten immer noch unklar, aber wahrscheinlich bedeutend kleiner als bei der PUVA-Therapie. Es gibt mehrere Langzeitstudien, die keine erhöhte Inzidenz von Hauttumoren unter UV-B-Therapie fanden. Die Richtlinien der Société Française de Photodermatologie empfehlen, bei der UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie 250 Sitzungen pro Person nicht zu überschreiten und Kombinationstherapien zu favorisieren, um das Karzinomrisiko tief zu halten (3).

Kombinationsbehandlungen mit Topika

Die Kombination mit Vitamin-D₃-Analoga kann entsprechend den Guidelines «in Betracht gezogen werden». Der Referent berichtete, dass er diese Kombinationstherapie relativ häufig einsetze, obschon die Datenlage nicht ganz schlüssig sei. Eine synergistische Wirksamkeit, die weniger Bestrahlungen und geringere kumulative UV-B-Dosen bedeutet, sei nicht durch alle durchgeführten Studien nachgewiesen worden. Bezüglich der Kombination mit topischen Kortikosteroiden liegt kein Nachweis einer synergistischen Wirkung vor. Dennoch sprechen sich die Guidelines für einen Einsatz gemäss der «klinischen Erfahrung» aus. Der Referent erachtete die Zugabe eines topischen Steroids als durchaus sinnvoll, wenn zum Beispiel die Wirkung der Fototherapie nach 10 Sitzungen nicht ganz den Erwartungen entspricht. Bei Verwendung von Dithranol (15 Minuten nach der Bestrahlung) sei zwar eine synergistische Wirkung beschrieben worden, doch sei die Grauverfärbung störend und das Irritationspotenzial so gross, dass er diese Kombination verlassen habe. Aufgrund fehlender synergistischer Wirkungen sind die Balneotherapie mit Salz vom Toten Meer vor der UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie oder die Kombinationsbehandlung mit Calcineurininhibitoren ungeeignet.

Kombinationsbehandlungen mit systemischen Medikamenten

Re-UV-B stellt eine gute Kombinationstherapie dar. Dabei wird zuerst das Retinoid Acitretin (10 bis 25 mg pro Tag) während 2 Wochen und danach die Kombination bis zur Abheilung eingesetzt. Die Abheilungsraten betragen bis 89 Prozent, die UV-B-Gesamtdosis wird um 20 bis 40 Prozent reduziert, und kürzere Behandlungszyklen werden möglich. Eine

PUVA-Fotochemotherapie

Einen Überblick über die PUVA-Fotochemotherapie gab Prof. Dr. Günther Hofbauer, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, im Rahmen seines Vortrags «Fototherapie für Fortgeschrittene» an der Fortbildung der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich: «Leichte und schwere Psoriasis - Wie behandle ich im Jahr 2016?».

- ▲ Die bei der PUVA verwendeten Psoralene lagern sich in Hautzellen zwischen den beiden Strängen der DNA-Doppelhelix ein und bilden lockere Komplexe mit Pyrimidinbasen (Interkalierung). Nach der UV-A-Belichtung entstehen kovalente Bindungen mit den Pyrimidinbasen (Monoaddukte und Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen). Darauf beruht auch der karzinogene Effekt langjähriger PUVA-Therapien.
- ▲ Das einzige Psoralenfertigpräparat (Meladinine®, in der Schweiz nicht mehr erhältlich) enthält den Fotosensibilisator 8-MOP (8-Methoxypsoralen = Methoxsalen) und kann z.B. aus Deutschland importiert werden (Kostengutsprache erforderlich).
- ▲ 2 Stunden nach Einnahme von 8-MOP sind die höchsten Serumspiegel erreicht, und die Bestrahlung mit UV-A (320 bis 400 nm) kann erfolgen.
- ▲ Typische Behandlungsfrequenz: 3-mal pro Woche.
- ▲ Eine Lichtempfindlichkeit besteht meist noch für den Rest des Tages (Schutzmassnahmen: Sonnenbrille, Hut, langärmelige Kleidung).
- ▲ Aufgrund der verzögerten Erythementwicklung sollte die Dosis erst nach 48 bis 72 Stunden (und nur wenn kein Erythem vorliegt) gesteigert werden.
- ▲ Kurzfristige Nebenwirkungen: verzögertes Erythem, Nausea, gastrointestinale Symptome, Schwindel, Kopfweh, Juckreiz, selten tiefer Schmerz in der Haut. Langfristige Nebenwirkungen: PUVA-assoziierte Lentigenes, erhöhtes Melanomrisiko nur in den USA (wo lange remissionserhaltende Behandlungen üblich sind) und nicht in Europa, erhöhtes Hauttumorrisiko (v.a. spinözelluläre Karzinome) ab 1000 J/cm² kumulative Lebenszeitdosis.
- ▲ Vorgängig wird ein PUVA-Test empfohlen, denn unter 10 Patienten ist 1 Nonabsorber. Als Faustregel gilt: Wer nach der 8-MOP-Einnahme kein «komisches Gefühl im Magen» (Flauheitsgefühl im Bauch, Übelkeit) spürt, nimmt das Psoralen nicht auf. In diesem Fall kann eine Bade-PUVA gewählt werden.
- ▲ Bade-PUVA: In der Praxisbadewanne während 20 Minuten in warmem Wasser mit 8-MOP (Magistralrezeptur) baden und unmittelbar danach mit UV-A bestrahlen. Bereits nach 3 Stunden besteht keine Fotosensibilität mehr.
- ▲ PUVA kann kombiniert werden mit Retinoiden (z.B. Acitretin), Methotrexat oder UV-B.
- ▲ In der Praxis scheint die PUVA wirksamer zu sein als manche Biologika wie Adalimumab, Etanercept oder Ustekinumab (5). Das zeigte sich in einer retrospektiven österreichischen Kohortenstudie (Psoriasisregister), in der mit oraler PUVA bei 22 Prozent eine komplette Remission, in 69 Prozent ein PASI90-Ansprechen und bei 86 Prozent ein PASI75-Ansprechen erreicht wurde (5). **AL ▲**

Referenz:

5. Inzinger M et al.: Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011; 165: 640–645.

mab, Etanercept, Ustekinumab) sei zwar aufgrund von Studien wirksam und sicher, entspreche aber nicht einer konsequenten Therapiestrategie. Üblicherweise werde das Biologikum gewählt, um von der ungenügend wirksamen Fototherapie wegzukommen, nicht um sie gleichwohl fortzusetzen.

Gezielte UV-B-Fototherapie

Mit dem Excimer-Laser kann eine ganz lokalisierte Psoriasis bei reduzierter Sitzungszahl und mit verringerter Gesamtdosis effektiv behandelt werden (Langzeitabheilung in 50%). Die Patienten müssen über mögliche Nebenwirkungen wie Hyperpigmentierungen und Blasenbildung informiert werden. Bei der neuartigen digitalen Fototherapie erkennt der Computer automatisch, wo das UV-B emittiert werden muss. Dadurch kann eine konturgenaue Bestrahlung der Psoriasisläsionen erreicht und die umgebende, nicht betroffene Haut optimal geschont werden. Ermöglicht wird dies durch die FRASER-Technologie, mit der ein laserähnliches Strahlenbündel von rund 800 000 digital steuerbaren Einzelstrahlen erzeugt wird (Gerät: skintrek®, Hersteller: Lumedtec GmbH, Lüneburg, Deutschland). In einer Pilotstudie mit kleiner Patientenzahl erwies sich die mit dem Gerät durchgeführte gezielte, digitale UV-B-Fototherapie von Psoriasisplaques (selective band UV-B 300 bis 330 nm) als ebenso wirksam wie die konventionelle UV-B-Schmalspektrum-Fototherapie (4). Mit dem Gerät konnten auch erfolgreich gezielte, digitale Creme-PUVA- und Bade-PUVA-Behandlungen durchgeführt werden (4). Die innovative Behandlungstechnik könnte dabei helfen, das Risiko vorzeitiger Hautalterung und das Hautkrebsrisiko wesentlich zu verringern. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Racz E et al.: Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79–89.
2. Almutawa F et al.: Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 87–109.
3. Beani JC et al.: La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire: utilisation pratique et préconisations de la Société Française de Photodermatologie. *Ann Dermatol Venerol* 2010; 137: 21–31.
4. Werfel T et al.: Digital ultraviolet therapy: a novel therapeutic approach for the targeted treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172: 746–753.

gute synergistische Wirkung ist auch mit Methotrexat erreichbar (15 mg Methotrexat pro Woche während 4 Wochen, danach die Kombination bis zur Abheilung), wobei die UV-B-Gesamtdosis um mehr als die Hälfte reduziert wird. Allerdings gebe es Experten, die wegen möglicher Hauttumorerinduktion vor dieser Kombinationstherapie warnen, so der Referent. Die Kombinationstherapie mit Biologika (z.B. Adalimu-