



EBMT-Meeting

Phototherapie der kutanen Graft-versus-Host-Erkrankung

Photo(chemo)therapeutische Verfahren gehören zu den wirksamsten, andererseits wahrscheinlich auch zu selten eingesetzten Behandlungsoptionen sämtlicher Formen der kutanen Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD). Die Vorteile der UV-basierten Lichttherapien liegen in der ausgezeichneten Verträglichkeit, dem relativ raschen Wirkungseintritt und den hohen Responderquoten. Kurzfristige und langfristige Nebenwirkungen sind nach dem derzeitigen Wissensstand selten.

Formen der Phototherapie

Für die Behandlung der kutanen GVHD kommen drei photo(chemo)therapeutische Verfahren infrage: die UVB-Phototherapie, die UVA1-Phototherapie und die Photochemotherapie (PUVA).

Im Bereich der UVB-Phototherapie unterscheidet man zwischen Breitband- und Schmalband-UVB. Bei der Breitband-UVB-Phototherapie kommt das ganze UVB-Spektrum (mittelwelliges ultraviolettes Licht, 290–320nm) zum Einsatz. Diese Strahlung entspricht im Wesentlichen dem Sonnenbrandspektrum. Eine Modifikation der UVB-Phototherapie, welche die Breitband-UVB-Therapie in den letzten zwei Jahrzehnten weitgehend abgelöst hat, ist die Schmalband-UVB-Phototherapie, bei der lediglich eine schmale Bande im längerwelligen UVB-Bereich (310–315nm) zur Anwendung kommt.

Langwelliges ultraviolettes Licht (UVA) wird in der Photodermatologie in den kürzerwelligen UVA2-(320–340nm) und den längerwelligen UVA1-Bereich (340–400nm) unterteilt. UVA1-Bestrahlungsgeräte entsprechen modifizierten Hochleistungssolarien, deren kürzerwelliger



A. Tanew, Wien: „Bei der Mehrheit der Patienten mit therapierefraktärer akuter oder chronischer lichenoider GVHD kann der intermittierende Einsatz einer Phototherapie zu einer kompletten Remission oder einer deutlichen Verbesserung des Hautzustandes führen.“

UVA2-Anteil durch optische Filter komplett eliminiert wurde. Diese Geräte sind relativ kostspielig und stehen zumeist nur an universitären Therapiezentren zur Verfügung.

Photochemotherapie

Die Photochemotherapie (Psoralen + UVA, PUVA) ist eine Bestrahlungsmodalität, die auf der Interaktion eines Photosensibilisators und nachfolgender Bestrahlung mit UVA beruht. Diese Therapie wurde ursprünglich 1974 zur Behandlung der Psoriasis eingeführt und hat sich in der Folge als äußerst wirksame Form der Behandlung einer großen Anzahl entzündlicher Hauterkrankungen erwiesen. Je nach Administrationsroute des Psoralens (8-Methoxypsoralen, 5-Methoxypsoralen) unterscheidet man zwischen einer oralen (systemischen) PUVA-Therapie (wobei das Psoralen in Kapsel-

form eingenommen wird) und einer (topischen) Bade-PUVA-Therapie (wobei das Psoralen durch ein 15-minütiges Bad in psoralenhaltigem Wasser äußerlich der Haut zugeführt wird).

Die Bade-PUVA-Therapie ist von der Durchführung her aufwendiger, hat aber

einige wesentliche Vorteile. Die gesteigerte Lichtempfindlichkeit der Haut ist von kürzerer Dauer (ca. 4 Stunden im Vergleich zu 8 Stunden bei der oralen PUVA-Therapie); die bei der oralen Aufnahme von 8-Methoxypsoralen relativ häufig auftretende Übelkeit (bei ca. 10% aller Patienten) tritt bei der perkutanen Administration niemals auf; aufgrund der geringen systemischen Absorption des Psoralens entfallen mögliche Arzneimittelinteraktionen; das photokarzinogene Risiko (Entwicklung eines nicht-melanozytären Hauttumors) scheint bei der Bade-PUVA-Therapie wesentlich geringer zu sein als bei der oralen PUVA-Therapie.

Generell werden die Bestrahlungen 3- bis 5-mal pro Woche durchgeführt. Die Therapiedauer richtet sich nach der Grunderkrankung und dem Ansprechen und kann zwischen 10 und >80 Expositionen betragen.

Photo(chemo)therapie der akuten GVHD

Die Wirkung der Schmalband-UVB-Phototherapie wurde in einer Pilotstudie an 10 Patienten mit akuter GVHD (Grad II und III), die nicht auf herkömmliche immunsuppressive Therapien ansprechen, evaluiert. Nach durchschnittlich 18 Expositionen (Range 12–25) zeigten 7 Patienten eine (auch histologisch gesicherte) komplette und 3 Patienten eine partielle (35–60% Reduktion des Hautbefalls) Remission. Die Verträglichkeit war generell ausgezeichnet, es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Bei allen Patienten konnte durch die Schmalband-UVB-Therapie die begleitende immunsuppressive Medikation reduziert werden (Grundmann-Kollmann 2002).

Vergleichbar günstige Ergebnisse erzielte eine deutsche Arbeitsgruppe mit mittelhoch dosierter UVA1-Phototherapie bei 7 Patienten mit akuter GVHD (Grad II und III). Nach 7–35 Bestrahlungen kam es bei 5 Patienten zu einer kompletten Remission, 2 Patienten sprachen nicht auf die Bestrahlung an. Nebenwirkungen der UVA1-Therapie wurden keine verzeichnet, bei allen Respondern konnte die laufende immunsuppressive Therapie (Cyclosporin, Mycophenolat Mofetil) reduziert oder komplett abgesetzt werden (Wetzig 2005).

Die größte Studie über den Einsatz der PUVA-Therapie bei steroidrefraktärer akuter GVHD wurde zwischen Juli 1994 und Mai 2000 in Seattle, Washington, durchgeführt. Sie umfasste 103 Patienten, die einer 6-wöchigen oralen PUVA-Therapie unterzogen wurden. Die mittlere Zahl der verabreichten PUVA-Expositionen betrug 16 (Range, 1–78). Die meisten Patienten hatten Methotrexat und Cyclosporin als GVHD-Prophylaxe erhalten und alle waren vor der PUVA-Therapie erfolglos mit einer oder mehreren Therapien behandelt worden.

38% der Patienten brachen die PUVA-Therapie vorzeitig ab, davon 10 wegen Progression der kutanen GVHD und 4 wegen Nebenwirkungen. Bei den restlichen Patienten zeigte sich unter der Bestrahlungstherapie eine kontinuierliche Verbesserung des Hautzustands. Auch die tägliche Prednisondosis konnte unter der PUVA-Therapie von ursprünglich 1,6mg/kg/Tag auf 0,7mg/kg/Tag reduziert wer-

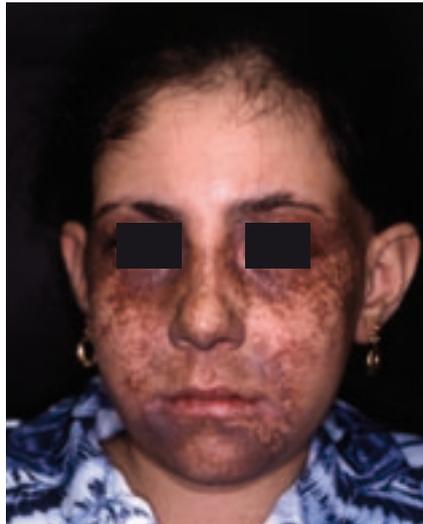


Abb. 1a: 12-jähriges Mädchen mit steroidrefraktärer chronischer lichenoider GVHD



Abb. 1b: Therapieergebnis nach 58 UVA1-Bestrahlungen



Abb. 2a: 50-jährige Patientin mit seit 5 Jahren bestehender sklerodermiformer GVHD. Ausgeprägte axilläre Sklerose mit starker Bewegungseinschränkung im Schultergelenk



Abb. 2b: Therapieergebnis nach 34 Bade-PUVA-Bestrahlungen. Signifikante Rückbildung der Sklerose und Zunahme der Motilität im Schulterbereich

den. 57% aller Patienten benötigten nach den PUVA-Bestrahlungen keine konkomitante Therapie mehr. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milde phototoxische Erytheme (sonnenbrandartige Hautrötungen) und 8-Methoxypsoralen-induzierte Übelkeit (Furlong 2002). Es liegt auch ein Fallbericht über den Einsatz der Bade-PUVA-Therapie bei einem Kind mit akuter GVHD vor, bei dem es nach 22 Behandlungen zu einer völligen Remission kam (Bonanomi 2001).

Photo(chemo)therapie der chronischen lichenoiden GVHD

Bei der GVHD bei Kindern bietet sich primär die Schmalband-UVB-Therapie

an, da sie sowohl einfach in der Durchführung als auch äußerst nebenwirkungsarm ist. In einer rezenten italienischen Studie wurde über den Einsatz von Schmalband-UVB bei 10 Kindern (4–20 Jahre) mit chronischer GVHD (5 lichenoid, 5 akut-chronischer Overlap). Die Bestrahlung wurde 2- bis 3-mal pro Woche durchgeführt. Nach durchschnittlich 29 Bestrahlungen (13–47) wurde bei 8 Kindern eine komplette und bei 2 Kindern eine partielle Remission beobachtet. Ein Jahr später waren immer noch 6 der 8 nachbeobachteten Kinder in Vollremission (Brazzelli 2010).

Auch die UVA1-Therapie wurde in kleinen Fallserien mit gutem Erfolg bei der lichenoiden GVHD eingesetzt. Von 7 Pa-

tienten, die mit einer mittelhoch dosierten UVA1-Therapie behandelt wurden, befanden sich 6 nach 13–36 Bestrahlungen in einem abgeheilten Zustand, bei dem letzten Patienten war der Hautbefall deutlich reduziert. Als Nebenwirkungen wurde lediglich einmal ein mildes Erythem beobachtet (Wetzig 2005).

In einer 1996 publizierten amerikanischen Studie wurden die Daten von 40 Patienten (darunter 2 mit einer sklerodermiformen und 7 mit einer oralen GVHD) ausgewertet, die wegen Therapieresistenz eine systemische PUVA-Therapie erhielten. 50% aller Patienten konnten in eine komplette Remission übergeführt werden, bei weiteren 29% kam es zu einer >50%igen Rückbildung der kutanen GVHD. Die restlichen Patienten zeigten kein Ansprechen oder eine Progression der Erkrankung. Ähnlich gut waren die Ergebnisse bei der GVHD der Mundschleimhaut, welche mittels eines Glasfaserleiters intraoral bestrahlt wurde: komplette Remission bei 4, partielle Remission bei 2 und kein Ansprechen bei einem Patienten. Bei den 2 Patienten mit sklerodermiformer GVHD kam es zu keiner Verbesserung des Hautzustands.

Die Anzahl der verabreichten PUVA-Bestrahlungen variierte stark und bewegte sich zwischen 4 und 92 Expositionen. Die Wirkung der PUVA-Therapie beschränkte sich in allen Fällen auf die Haut, extrakutane Effekte bei Patienten mit GVHD mehrerer Organe wurden nicht beobachtet (Vogelsang 1996).

Chronische GVHD der Mundschleimhaut

Die chronische GVHD der Mundschleimhaut, insbesondere die erosive Form, kann die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigen und eine extreme therapeutische Herausforderung darstellen. Umso bemerkenswerter ist das anscheinend gute Ansprechen auf eine intraorale PUVA- oder Schmalband-UVB-Therapie. Problematisch ist naturgemäß die UV-Dosierung, da es für eine erosive Schleimhaut keine Richtwerte gibt. Dennoch scheint es bei vorsichtiger Bestrahlung in der Mehrzahl der Fälle zu einer signifikanten bis kompletten Abheilung der Mundschleimhaut-GVHD zu kommen.

Photo(chemo)therapie der chronischen sklerodermiformen GVHD

Die Schmalband-UVB-Therapie ist bei sklerotischen Erkrankungen inklusive der sklerodermiformen GVHD aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht indiziert.

Über die UVA1-Therapie der lokalisierten Sklerodermie wurde erstmals 1995 berichtet, fünf Jahre später erschien die erste Publikation über eine erfolgreiche UVA1-Behandlung der sklerodermiformen GVHD. Die Wirksamkeit der UVA1-Phototherapie in dieser Indikation wurde in der Zwischenzeit von mehreren Autoren bestätigt. Repräsentativ dafür ist eine Studie aus dem Jahr 2002, in der 6 Patienten mit therapierefraktärer sklerodermiformer GVHD 5-mal pro Woche UVA1-bestrahlt wurden. Nach 4–6 Wochen zeigten sich bei allen Patienten eine deutliche Verminderung der Hautsklerose, eine Abheilung aller erosiven Hautareale sowie eine deutliche Zunahme der Motilität (Ständer 2002). In dieser und allen anderen Studien wurden keine Nebenwirkungen beobachtet und die ausgezeichnete Verträglichkeit der Bestrahlung hervorgehoben.

Im Gegensatz zur oralen PUVA-Therapie (vereinzelt Berichte über schlechte oder fehlende Wirksamkeit) kann die Bade-PUVA-Therapie bei der sklerodermiformen GVHD zu einer signifikanten Befunderverbesserung führen. In einer rezenten retrospektiven Analyse wurden die Ergebnisse der Bade-PUVA-Therapie, zum Teil in Kombination mit niedrig do-

siertem Isotretinoin, bei 14 Patienten mit therapieresistenter (orale Steroide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Cyclosporin) sklerodermiformer GVHD ausgewertet. Nach ≥ 12 Behandlungen wurde eine komplette Remission (>75% Verbesserung der Motilität oder >75% Reduktion der Hautsklerose, gemessen mit 20MHz-Sonografie) bei 7 Patienten sowie eine partielle Remission (>50% Verbesserung der Motilität oder >50% Reduktion der Hautsklerose) bei 4 weiteren Patienten festgestellt. Die zusätzliche Gabe von Isotretinoin schien das Ansprechen auf die Bade-PUVA-Therapie zu erhöhen (Ghoreschi 2008).

Wirkmechanismus

Phototherapien führen zu einer Reihe von immunmodulierenden Effekten, wie Apoptose von aktivierten T-Zellen, Depletion und funktionelle Beeinträchtigung von epidermalen und dermalen dendritischen Zellen, einer verringerten Sekretion von Th1-Zytokinen und Hinunterregulierung der Expression von epidermalen Adhäsionsmolekülen. Als weiterer Wirkmechanismus wird die Induktion von regulatorischen CD4⁺-CD25⁺-T-Zellen angenommen. Von Bedeutung bei der sklerodermiformen GVHD ist die unter einer PUVA- und UVA1-Bestrahlung nachgewiesene Hinunterregulierung von Matrixmetalloproteinasen, welche eine zentrale Rolle bei der Rückbildung der Hautsklerose spielen.

Fazit

Die Wirksamkeit phototherapeutischer Verfahren bei allen Formen der kutanen GVHD ist durch zahlreiche Studien (allerdings unkontrolliert und zumeist an kleinen Patientengruppen) belegt. Bei der Mehrheit der Patienten mit therapierefraktärer akuter oder chronischer lichenoider GVHD kann der intermittierende Einsatz einer Phototherapie zu einer kompletten Remission oder einer deutlichen Verbesserung des Hautzustands führen. Dies ermöglicht bei Patienten mit rein kutaner GVHD, die laufende immunsuppressive Therapie kontinuierlich zu reduzieren. Auch bei der sklerodermiformen GVHD können mittels

memo

Phototherapien führen zu einer Reihe von immunmodulierenden Effekten, wie Apoptose von aktivierten T-Zellen, Depletion und funktionelle Beeinträchtigung von epidermalen und dermalen dendritischen Zellen, einer verringerten Sekretion von Th1-Zytokinen und Hinunterregulierung der Expression von epidermalen Adhäsionsmolekülen. Als weiterer Wirkmechanismus wird die Induktion von regulatorischen CD4⁺-CD25⁺-T-Zellen angenommen.

UVA1- oder Bade-PUVA-Therapie wesentliche Befundverbesserungen erzielt werden, wobei hier ein möglichst frühzeitiger Einsatz erwogen werden sollte, da mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Chance auf Rückbildung der dann oft bereits ausgedehnten und tiefreichenden Hautsklerose immer geringer wird.

Das Nebenwirkungspotenzial der Phototherapien ist gering, die Verträglichkeit üblicherweise ausgezeichnet. Die wesentlichste Langzeitnebenwirkung ist eine erhöhte Inzidenz nicht melanozytärer Hauttumoren. Dies wurde bisher ausschließlich bei Patienten beobachtet, die über lange Zeit (>200 Bestrahlungen) eine orale PUVA-Therapie erhielten, nicht aber bei anderen phototherapeutischen Verfahren. Einem häufigeren Einsatz der Lichttherapien bei der kutanen Graft-versus-Host-Erkrankung

steht primär der Umstand entgegen, dass die Behandlung zumeist an spezialisierte Zentren gebunden ist (obwohl sie prinzipiell auch in entsprechend ausgerüsteten Facharztpraxen durchführbar ist) und die Patienten drei- bis viermal pro Woche ein Therapiezentrum aufsuchen müssen.

Literatur:

- Bonanomi S, Balduzzi A, Tagliabue A et al: Bath PUVA therapy in pediatric patients with drug-resistant cutaneous graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 631–2
- Brazzelli V, Grasso V, Muzio F et al: Narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease in oncohaematological paediatric patients. *Br J Dermatol* 2010; 162: 404–9
- Furlong T, Leisenring W, Storb R et al: Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 206–12
- Ghoreschi K, Thomas P, Penovici M et al: PUVA-bath photochemotherapy and isotretinoin in sclerodermatous graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 667–70
- Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R et al: Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation* 2002; 74: 1631–4
- Ständer H, Schiller M, Schwarz T et al: UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 799–800
- Vogelsang B, Wolff D, Altomonte V et al: Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 1061–7
- Wetzig T, Sticherling M, Simon J-C et al: Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 515–9

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Adrian Tanew

Leiter der Phototherapeutischen Ambulanz

Universitätsklinik für Dermatologie

Wien

E-Mail: adrian.tanew@meduniwien.ac.at

onk100200