

**Aus der Universitäts- Hautklinik
Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Retrospektive Studie zur Effizienz einer UV-Phototherapie
bei kutaner Graft-versus-Host Disease nach
Stammzelltransplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sabine Höhne, geb. Geist

aus

Backnang

2011

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Berneburg
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bauer

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	1
1.2 Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation	1
1.3 Pathogenese der Graft-versus-Host-Disease	4
1.4 Inzidenz der Graft-versus-Host-Disease	8
1.5 Akute und chronische Graft-versus-Host-Disease	8
1.5.1 Akute Graft-versus-Host-Disease	9
1.5.2 Chronische Graft-versus-Host-Disease	14
1.6 Prophylaxe und medikamentöse Therapie der GvHD	18
1.6.1 Immunsuppressiva	19
1.6.2 Therapie der akuten GvHD	19
1.6.3 Therapie der chronischen GvHD	20
1.7 Extrakorporale Photopherese (ECP)	21
1.7.1 Technisches Vorgehen	22
1.7.2 Wirkmechanismus der Extrakorporalen Photopherese	23
1.8 Therapie der GvHD mittels Phototherapie	24
1.8.1 Wirkmechanismus der Photo(chemo)therapie	24
1.8.2 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung einer Photo(chemo)therapie	25
1.8.3 Photochemotherapie (PUVA)	26
1.8.3.1 Indikationen der PUVA-Behandlung	30
1.8.3.2 Nebenwirkungen der PUVA-Behandlung	30
1.8.4 UVA1-Phototherapie	31
1.8.4.1 Indikationen der UVA1-Phototherapie	31
1.8.4.2 Nebenwirkungen der UVA1-Phototherapie	32
1.8.5 UVB-Phototherapie	32
1.8.5.1 Indikationen der UVB-311nm-Phototherapie	34
1.8.5.2 Kontraindikationen der UVB-311nm-Phototherapie	35
1.8.5.3 Nebenwirkungen der UVB-311nm-Phototherapie	35

1.9 Zielsetzung der Arbeit	36
2. Material und Methoden	37
2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	37
2.1.1 Charakteristika der Patienten mit akuter GvHD	39
2.1.2 Charakteristika der Patienten mit chronischer GvHD	40
2.2 Durchführung der Phototherapie	42
2.2.1 PUVA-Phototherapie	42
2.2.2 UVA1-Phototherapie	44
2.2.3 UVB-311nm-Phototherapie	44
2.3 Klinische Evaluation	45
2.4 Statistik	45
3. Ergebnisse	46
3.1 Behandlungsablauf	46
3.2 Ergebnisse der verschiedenen Phototherapien bei Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease	47
3.2.1 Subjektive Beurteilung des Hautbefundes	47
3.2.2 Reduktion der immunsuppressiven Therapie	48
3.3 Ergebnisse der verschiedenen Phototherapien bei Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease	49
3.3.1 Subjektive Beurteilung des Hautbefundes	49
3.3.2 Reduktion der immunsuppressiven Therapie	49
3.4 Ergebnisse der verschiedenen Phototherapien bei Patienten mit akuter und chronischer GvHD	51
4. Diskussion	54
4.1 Therapie durch verschiedene Photo(chemo)therapien bei Patienten mit akuter und chronischer GvHD	55
4.1.1 Photochemotherapien	55
4.2 Akute und chronische Graft-versus-Host Disease	56
4.2.1 Akute Graft-versus-Host Disease	56

4.2.2 Chronische Graft-versus-Host Disease	57
4.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse	59
4.4 Langzeitnebenwirkungen der Photo(chemo)therapien	61
4.5 Ausblick	62
5. Zusammenfassung	63
6. Abkürzungsverzeichnis	64
7. Literaturverzeichnis	66

1. Einleitung

1.1 Die Graft-versus-Host Disease (GvHD)

Die akute und chronische Graft-versus-Host Disease (deutsch: „Transplantat-gegen-Wirt Erkrankung) ist eine lebensbedrohliche Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation von HLA-identischen Geschwisterspendern und von HLA-differenten nichtverwandten Spendern (Ferrara, 2007). Bei der GvHD kommt es zu einer Reaktion von immunkompetenten T-Lymphozyten des Transplantats im Rahmen einer Transplantat-gegen-Wirt Reaktion gegen Antigenstrukturen des immunsupprimierten Empfängergewebes (Ferrara et Deeg, 1991; Thomas et al., 1975). Diese Reaktion manifestiert sich besonders an der Haut, der Leber und dem Gastrointestinaltrakt, möglicherweise auch an der Lunge (Ferrara, 2007), sie kann sich aber prinzipiell an allen Organen, die lymphoide Zellen sowie epitheliale Strukturen enthalten, manifestieren (Karrer, 2003).

1.2 Knochenmark- und periphere Stammzelltransplantation

Bei der Stammzelltransplantation werden pluripotente hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut oder auch dem Nabelschnurblut gewonnen.

Die erste, allerdings noch erfolglose, Transplantation fand 1931 bei einem Patienten mit schwerer aplastischer Anämie statt. E.D. Thomas etablierte als Erster die Knochenmarktransplantation als Therapie maligner hämatologischer und nicht hämatologischer Erkrankungen, wofür er 1991 den Nobelpreis erhielt. Diese Therapieoption konnte mit Kenntnis des HLA-Systems zur Identifizierung geeigneter allogener Knochenmarkspender und der Weiterentwicklung der Supportivmaßnahmen ständig verbessert werden (Karrer, 2003; Thomas, 1994).

Bei der Knochenmark- bzw. peripheren Stammzelltransplantation kann man zwischen der allogenen, der syngenen und der autologen Transplantation unterscheiden.

Als eine syngene Transplantation bezeichnet man die Knochenmark- bzw. Blutstammzellspende unter immunogenetisch identischen eineiigen Zwillingen, während man unter einer autologen Transplantation die Reinfusion eigener, während einer Remission entnommener Knochenmark- bzw. Blutstammzellen versteht. Die Transplantation von Material eines immunologisch fremden Spenders bezeichnet man als allogene Transplantation. Das Prinzip der allogenen Knochenmark- bzw. peripheren Stammzelltransplantation besteht in der Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark (Knochenmarkstammzellen) bzw. aus dem peripheren Blut (periphere Blutstammzellen) eines gesunden HLA-identischen verwandten oder eines HLA-differenten nichtverwandten Spenders in einen vorbehandelten Empfänger (Karrer, 2003). Eine Histokompatibilitätsprüfung bestimmt die Auswahl des Spenders.

Die Wahl zwischen Knochenmark- bzw. peripherer Stammzelltransplantation hängt vom Nutzen-Risiko-Profil des Spenders und des Empfängers ab, wobei sich in den letzten Jahren einige Vorteile zugunsten der peripheren Stammzelltransplantation abzeichnen. Als Vorteile sind vor allem ein besseres Anwachsen der Stammzellen (engl. „engraftment“) beim Empfänger und das fehlende Narkoserisiko beim Spender zu nennen (Watanabe et al., 2000).

Am häufigsten wird die allogene periphere Stammzelltransplantation durchgeführt. Dabei werden neben myeloischen, erythrozytären und megakaryozytären Zellen auch Zellen des Immunsystems wie Lymphozyten und Makrophagen transplantiert, welche für die Entwicklung einer GvHD verantwortlich sind (Link et al., 1997). Vor einer Transplantation müssen in den meisten Fällen beim Empfänger alle malignen Zellpopulationen mit einer so genannten Konditionierungstherapie, welche aus einer Hochdosismethotherapie und gegebenenfalls einer Ganzkörperbestrahlung besteht, zerstört werden. Folge dieser Konditionierungstherapie ist die

vollständige Aplasie des Knochenmarks (Myeloablation), die Zerstörung der Tumorzellen und eine Immunsuppression. Da durch die Konditionierungstherapie auch alle normalen Zellen des Knochenmarks zerstört werden, muss mit dem Transplantat die Funktion des Knochenmarks wiederhergestellt werden (Karrer et al., 2001).

Zur Stammzellgewinnung bekommt der Spender über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen einen hämatopoetischen Wachstumsfaktor (Granulozyten-stimulierender Faktor, G-CSF) subkutan injiziert. Dadurch werden Stammzellen ins periphere Blut ausgeschwemmt und können anschließend durch eine Stammzellapherese in ausreichender Menge gewonnen werden. Bei den gewonnenen Stammzellen handelt es sich um pluripotente Zellen der Hämatopoese und des Immunsystems (Link et al., 1997). Die Stammzellen des Spenders werden dem Empfänger auf intravenösem Weg verabreicht. Diese passieren die Lungen und siedeln sich dann in den Knochenmarksräumen an. In den Knochenmarksräumen findet die Differenzierung und der Wiederaufbau des Knochenmarks statt. Die Regeneration der Hämatopoese und Lymphopoese erfolgt 14-28 Tage nach der Transplantation. In dieser neutropenischen Phase ist der Patient sehr infektionsgefährdet und muss deshalb unter strenger Einhaltung hygienischer Maßnahmen gepflegt werden. Diese Phase kann durch Gabe von G-CSF oder GM-CSF und Erythropoetin für die Granulo- und die Erythropoese verkürzt werden (Karrer, 2003).

Häufige Indikationen für eine Stammzelltransplantation sind die verschiedenen Formen der Leukämie, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, die aplastische Anämie, das myelodysplastische Syndrom und genetische Erkrankungen (Immunmangelsyndrome, Thalassämie major) (Link et al., 1997).

Als Komplikationen einer Stammzelltransplantation sind neben der akuten und chronischen GvHD vor allem Infekte, ein Leukämierезidiv, Lebervenenverschlüsse, Sterilität, Lungenerkrankungen, hämorrhagische Zystitis, Kardiomyopathie, Leukenzephalopathie, Kataraktbildung und Sekundärmalignome zu nennen (Link et al., 1997; Tabbara, 1996). Grundsätzlich sind für die Entstehung von Komplikationen nach einer Stammzelltransplantation vier Faktoren verantwortlich: die Grundkrankheit, die

Intensität der Konditionierung mit Chemo- oder kombinierter Radiochemotherapie, die Zeitdauer und Ausprägung der Knochenmarksinsuffizienz und die Herkunft der hämatopoetischen Stammzellen und die daraus resultierende Inzidenz einer GvHD. Je höher die Dosis der Konditionierungstherapie, desto häufiger kommt es zu Komplikationen. Die Möglichkeit, Patienten mit einer Stammzelltransplantation zu heilen, ist immer noch mit einer hohen Rate an Komplikationen und einer daraus resultierenden transplantationsassoziierten Letalität von 30% verknüpft. Diese Komplikationen sind eng mit der immunologischen Hauptreaktion, der GvHD, verbunden (Johnson et al., 1998). Als Basisprophylaxe einer GvHD erhält der Patient ab dem Transplantationszeitpunkt Ciclosporin und Mycophenolatmofetil (Link et al., 1997).

1.3 Pathogenese der Graft-versus-Host Disease

Die heutige Graft-versus-Host Disease wurde 1955 erstmalig als so genannte „secondary disease“ von Barnes und Loutit beschrieben (Barnes et Loutit, 1955).

1966 definierte Billingham die drei entscheidenden und auch heute noch zutreffenden immunologischen Voraussetzungen für die Entstehung einer GvHD: Das Transplantat muss immunkompetente Zellen enthalten, der Empfänger exprimiert Antigene, die auf dem Spendergewebe nicht vorhanden sind und die Elimination der transplantierten Spenderzellen ist dem Empfänger nicht möglich (Billingham, 1966).

Die Graft-versus-Host Disease resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel von konditionierungsassoziiertes Entzündung, dem Einschleppen von Endotoxinen und der Aktivierung alloreaktiver Zellen (Ferrara, Deeg et Burakoff, 1997). Dabei sind neben zytotoxischen Spender-T-Lymphozyten auch proinflammatorische Zytokine, welche in den Zellen von Empfänger und Spender gebildet werden, von Bedeutung (Holler et al., 1993). Patienten mit akuter GvHD zeigten erhöhte Serumkonzentrationen von Tumornekrosefaktor-

α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2) und Interleukin-6 (IL-6) (Holler et al., 1998). Diese Zytokine sind jedoch nicht für eine GvHD spezifisch, sondern können auch, beispielsweise nach Ganzkörperbestrahlung oder im Verlauf von bakteriellen Infektionen, erhöht sein. Allerdings korrelieren erhöhte Titer von löslichem IL-2 mit dem Schweregrad einer akuten GvHD und sind somit zuverlässige Indikatoren für eine akute GvHD (Grimm et al., 1998).

Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer GvHD ist die Histoinkompatibilität. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Inzidenz, Beginn und Schweregrad der GvHD und dem Ausmaß der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger (Klingebiel et al., 1998). Das HLA-System („human leucocyte antigen system“) ist ein komplexes, autosomal-kodominant vererbtes System von Histokompatibilitätsantigenen, die auf der Oberfläche aller kernhaltiger Zellen vorkommen und für die Unterscheidung von körperfremd und körpereigen wichtig sind. Diese werden von T-Lymphozyten erkannt und sind deshalb bei der Gewebeverträglichkeit von Transplantaten von großer Bedeutung. Die Histokompatibilitätsantigene gehören zur Immunglobulin-Superfamilie und werden von Genen des Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. MHC, „major histocompatibility complex“) kodiert, welcher auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert ist und zahlreiche eng gekoppelte Genlokalisierungen mit multipler Allelie enthält. Aufgrund eines extremen genetischen Polymorphismus existiert eine große Anzahl von verschiedenen HLA-Phänotypen. Man unterteilt grob zwei große Klassen von HLA-Molekülen: HLA-Klasse-I-Moleküle und HLA-Klasse-II-Moleküle. HLA-Klasse-I-Moleküle werden von den Genlokalisierungen HLA-A, -B, -C kodiert und kommen außer auf Spermien auf allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten vor. Sie dienen hauptsächlich der Erkennung und Elimination virusinfizierter und fremder Zellen durch zytotoxische T-Lymphozyten. HLA-Klasse-II-Moleküle werden von den Genlokalisierungen HLA-DR, -DQ, -DP kodiert und werden auf B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, anderen antigenpräsentierenden Zellen und aktivierten T-

Lymphozyten exprimiert. Sie werden von Helferzellen erkannt (Klein et Sato, 2000).

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer GvHD sind Alter des Patienten, Alter des Spenders, die Kostimulation durch bakterielle Endotoxine sowie die Geschlechtsdifferenz zwischen Spender und Empfänger. Aufgrund von Y-Chromosom-assoziierten-Minorantigenen erhöht sich bei Transplantation von weiblichen Spendern auf männliche Empfänger das Risiko einer GvHD. Das GvHD-Risiko nimmt bei Alloimmunisation der Spenderin durch eine Schwangerschaft weiter zu (Karrer et al., 2001).

Das international anerkannte Drei-Stufen-Modell der Pathophysiologie fasst neben den klassischen Risikofaktoren weitere Einflussgrößen der GvHD zusammen.

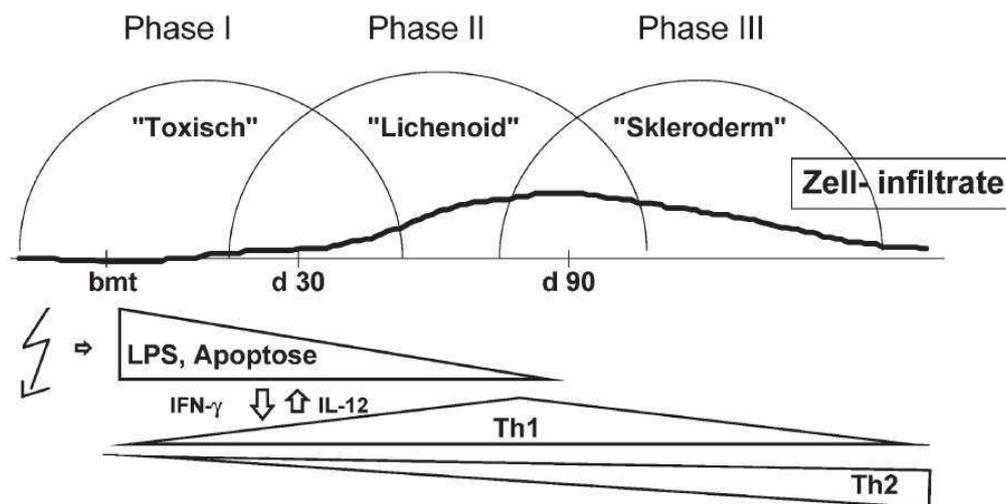


Abb.1 Drei-Stufen-Modell (Karrer et al., 2001)

In der Konditionierungsphase wird das Empfängergewebe durch die Chemo- und Strahlentherapie geschädigt und es kommt zu einer vermehrten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12) und zur Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen (APC) des Patienten. In der Aktivierungsphase triggern die APC des Patienten und des Spenders sowie proinflammatorische Zytokine die Aktivierung der vom Spender stammenden T-

Lymphozyten. Diese proliferieren und differenzieren sich in Effektorzellen (CD4 Helfer- und CD 8 zytotoxische Zellen) (Ferrara et al., 2003).

Die T-Zell Aktivierung resultiert in der Produktion von INF- γ , IL-2 und TNF- α , dem typischen Th1-Zytokinmuster der Lymphozyten (Hausermann et al., 2008). In der Effektorphase steht die Schädigung des Zielgewebes des Empfängers durch aktivierte Makrophagen, natürliche Killerzellen (NKC) und Zytokine wie TNF- α im Vordergrund (Ferrara, 2009; Teshima et al., 2002). Zytokininduzierte Apoptose (TNF- α) und direkte Schädigung durch NKC und zytotoxische Th1-Zellen führen zu einer Satellitenzellnekrose, dem typischen histologischen Bild der akuten GvHD (Hausermann et al., 2008; Saurat, 1981).

Verschiedene Zellpopulationen von Spender und Empfänger sowie inflammatorische Mediatoren interagieren in einer Kaskade, die schließlich zur Apoptose in den Zielorganen der GvHD führt. Bereits die Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation führt zu einer ersten Aktivierung des Zielgewebes. Es wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Strahlendosis und Zytokinausschüttung während der Konditionierung festgestellt, was sich negativ auf den Schweregrad der GvHD und die daraus resultierenden Komplikationen auswirkt (Holler et al., 1990; Xun et al., 1994). Die komplexe Interaktion zwischen konditionierungsbedingter Entzündung und Spenderzellaktivierung wird durch die Kostimulation der Zytokinproduktion und Zielzellapoptose durch Endotoxin, welches vor allem durch die geschädigte Darmschleimhaut eingeschwemmt wird, massiv verstärkt (Holler et al., 1997). Umgekehrt besteht während des gesamten GvHD-Verlaufs aufgrund der Sensibilisierung des Makrophagensystems durch Th1-Zytokine wie Interferon- γ eine erhöhte Liposaccharidempfindlichkeit (Nestel et al., 1992; Parkman, 1991). Die Aktivierung der Th1-Zytokine mit der konsekutiven Produktion proinflammatorischer Mediatoren wie TNF- α und IL-1 steht bei der Phase der akuten GvHD im Vordergrund, wobei es organspezifische breite Überlappungen zwischen konditionierungsbedingter Schädigung und Th1-Aktivierung gibt (Ferrara et al., 1997; Holler et al., 1997; Piguet et al., 1987). Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer chronischen GvHD ist die akute

GvHD (Storb et al., 1983). Neben der fehlenden Prägung der neu heranreifenden T-Lymphozyten im durch die Konditionierung und die akute GvHD geschädigten Thymus ist ein zunehmender Shift der Zytokinproduktion in Richtung Aktivierung der Th2-Zellen für die Pathogenese der chronischen GvHD als verantwortlich zu betrachten (Karrer, 2003). Die alloreaktiven T-Zellen bilden vermehrt Zytokine wie IL-4 oder IFN- γ , die die Kollagensynthese durch Fibroblasten induzieren. Dadurch lässt sich auch der klinische Befund einer chronischen GvHD erklären, welcher zum Beispiel der Sklerodermie ähnelt (Ferrara et Deeg, 1991).

1.4 Inzidenz der GvHD nach einer Stammzelltransplantation

Bei einer syngenem Stammzelltransplantation ist nur sehr selten eine akute GvHD zu beobachten, welche in der Regel selbst limitierend ist. Bei einer HLA-identischen Geschwisterstammzelltransplantation kommt es trotz prophylaktischer Immunsuppression in 30-60% zu einer GvHD. Dafür verantwortlich sind so genannte Minor-Histokompatibilitätsantigene, welche neuerdings mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) bestimmt werden können (Goulmy et al., 1996). Bei einer HLA-differenten Stammzelltransplantation beträgt die GvHD-Inzidenz auch unter immunsuppressiver Prophylaxe 50-80% (Wetzig et al., 2005; Karrer, 2003).

1.5 Akute und chronische Graft-versus-Host Disease

Man unterscheidet eine akute und eine chronische GvHD, welche bisher nach dem Zeitfenster definiert wird. Die akute GvHD tritt innerhalb der ersten 100 Tage post transplantationem auf, während die chronische GvHD erst nach 100 Tagen post transplantationem auftritt (Mattson, 2007).

1.5.1 Akute Graft-versus-Host Disease

Die akute GvHD beginnt meist zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten peripheren Leukozyten des Spenders in der Peripherie des Empfängers (Aractingi et al., 1998). Sie tritt meistens 2-6 Wochen nach einer Stammzelltransplantation auf, im Mittel nach 3 Wochen (Deeg, 1999). Etwa 35% der Patienten nach allogener HLA-identischer Geschwisterstammzelltransplantation entwickeln eine akute GvHD, bei 10-20% dieser Patienten kommt es zu einem schweren Verlauf mit Erythrodermie oder toxischer Epidermolyse. Die akute GvHD betrifft die Haut, die Leber und den Gastrointestinaltrakt, außerdem können lymphatische Organe, das Knochenmark, Schleimhäute und die Mukosa des Respirationstraktes betroffen sein (Heymer, 2002; Johnson et al., 1998). Von einer hyperakuten GvHD sprechen einige Autoren beim Auftreten der GvHD 7-14 Tage nach einer Stammzelltransplantation (Sullivan et al., 1986). Bei der hyperakuten GvHD fehlen meist die typischen histologischen Zeichen, da es vermutlich zu einer starken Überlappung zwischen konditionierungsassoziierten Schäden und erster Alloreaktivierung kommt (Tanaka D. et Tanaka A., 1992).

Als positiver Effekt der akuten GvHD ist die Graft-versus-Leukemia Reaction (deutsch: „Transplantat-gegen-Leukämie Reaktion) von großer klinischer Bedeutung (De Lima et Champlin, 2001). Dabei erkennen und zerstören die transplantierten T-Zellen des Spenders fremde Antigene auf den Tumorzellen (Minor-HLA-Antigene) des Empfängers. Dies führt zur Tumorzellreduktion und zur Minderung von Rezidiven (Jiang et al., 1991).

Bei der akuten GvHD ist in über 90% der Fälle die Haut betroffen. Initiale unspezifische Symptome sind ein umschriebener oder generalisierter Pruritus, Dysästhesien oder eine Druckschmerzhaftigkeit an Handflächen, Fußsohlen oder an den Ohren, welche von einer Rötung und Schwellung der Haut begleitet werden (Volc-Platzer, 1992). Initial beobachtet man makulopapulöse Exantheme bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten, den Händen und Füßen, retroaurikulär, im Gesicht oder axillär. Klinisch und histologisch lassen

sich diese Hautveränderungen allerdings nicht von einem Virusexanthem oder einem Arzneimittelexanthem unterscheiden (Deeg, 1999). Die klinische Manifestation einer akuten GvHD ist sehr variabel. Die Exantheme können makulopapulös, purpuriform, folliculitisartig, morbilliform oder skarlatiniform aussehen. Perifollikuläre papulöse Hauterscheinungen sind relativ charakteristisch für eine akute GvHD und weisen möglicherweise auf einen schweren Verlauf hin (Lycka et Kaye, 1988). Eine Beteiligung der Akren ist ebenfalls typisch für eine akute GvHD. Dies äußert sich in Form eines Erythems der Palmae und der Plantae, sowie in einer Verfärbung der Ohren. Der Übergang der Exantheme in eine Erythrodermie und das Auftreten von Blasen mit einem positiven Nikolski-Phänomen (Verschiebbarkeit der Blase durch seitlichen Druck auf die Blase) sind Zeichen für einen schweren Verlauf. Im schlimmsten Fall bildet sich das Bild einer bullösen GvHD mit toxischer epidermaler Nekrolyse der Haut und Schleimhäute aus. Eine epidermale Nekrolyse bildet sich in 6% der Fälle aus und ist mit einer hohen Letalität verknüpft (Villada et al., 1990). Oft ist eine Differenzierung zwischen einer stammzelltransplantationsinduzierten und einer medikamenteninduzierten toxisch epidermalen Nekrolyse nach einer Stammzelltransplantation schwierig (Takeda et al., 1997). Bei einer akuten GvHD sind auch Veränderungen der Mundschleimhaut zu beobachten. Allerdings sind diese Veränderungen nur schwer von einer chemo- oder strahlentherapiebedingten Mukositis zu differenzieren. Eine GvHD der Mundschleimhaut manifestiert sich vor allem als Xerostomie und Schmerzen besonders bei der Nahrungsaufnahme. Mundschleimhautbeteiligungen im Rahmen einer akuten GvHD können verschiedene Erscheinungsformen annehmen: 1. feinpapulöse weißliche Herde, 2. weißliche lichenoid-retikuläre Zeichnungen oder 3. desquamativ-erosive Veränderungen. Bei einer fortgeschrittenen akuten GvHD findet man auch Nagelveränderungen wie beispielsweise periunguale Erytheme oder Nagelfalzhyperkeratosen (Karrer, 2003).

Neben der Haut kann sich eine akute GvHD auch an der Leber und am Gastrointestinaltrakt manifestieren. Eine akute GvHD des Gastrointestinaltraktes äußert sich durch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und

Anorexie, Malabsorption, abdominelle Schmerzen, Ileus, Darmblutungen und Aszites weisen auf einen schweren Verlauf hin. In etwa 30-50% der Fälle kommt es nach allogener Stammzelltransplantation zu einer akuten GvHD des Gastrointestinaltraktes, welche meist gleichzeitig mit oder kurz nach der kutanen GvHD auftritt. Mit einer Leberbeteiligung ist in 40-60% der Fälle zu rechnen, welche mit einer Erhöhung der Leberwerte (Bilirubin, alkalische Phosphatase, γ -GT) und einer mäßigen Hepatomegalie einhergehen. Diese extrakutanen Manifestationen gehen meist mit den Hautveränderungen einher, sie können jedoch auch isoliert auftreten (Heymer, 2002).

Glucksberg et al. haben eine Gradeinteilung definiert, welche 1975 von Thomas et al. revidiert wurde, um eine Aussage über den klinischen Schweregrad und über die Prognose einer akuten GvHD zu treffen. Diese Stadieneinteilung erfolgt anhand des prozentualen Anteils der beteiligten Hautoberfläche, der gastrointestinalen Beteiligung gemessen am Ausmaß der Diarrhoen in ml pro Tag und als Maß für eine Leberbeteiligung die Höhe des Bilirubins (Glucksberg et al., 1974; Thomas et al., 1975). Diese Stadieneinteilung nach Glucksberg et al. wird zukünftig möglicherweise den IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry) Severity Index ablösen (Martino et al., 1999). Dieser Index beruht ausschließlich auf objektiven Parametern. Wie wichtig die Gradeinteilung einer akuten GvHD ist, zeigt die Tatsache, dass das Überleben direkt mit dem Schweregrad der GvHD zusammenhängt: >90% bei Grad I, etwa 60% bei Grad II-III und nahezu 0% bei Grad IV.

Klinische Stadien- und Gradeinteilung der akuten GvHD (Glucksberg et al., 1974; Rowlings et al., 1997; Thomas et al., 1975):

Stadium	Haut	Leber	Darm
1	Makulopapulöses Exanthem (<25% der Körperoberfläche)	Bilirubin 2-3mg/dl	Diarrhöen 500-1000ml/Tag

2	Makulopapulöses Exanthem (>25% der Körperoberfläche)	Bilirubin 3-6mg/dl	Diarrhöen 1000-1500ml/Tag
3	Erythrodermie	Bilirubin 6-15mg/dl	Diarrhöen >1500ml/Tag
4	Blasige Umwandlung (Toxische Epidermolyse)	Bilirubin >15mg/dl	Schmerzen oder Ileus

Tabelle 1

Grad	Haut	Leber	Darm
I	Stadium 1-2	0	0
II	Stadium 1-3	1	1
III	Stadium 2-3	2-3	2-3
IV	Stadium 2-4	2-4	2-4

Tabelle 2

Das histologische Bild einer akuten GvHD verändert sich im Laufe der Erkrankung. So findet man bereits 2-3 Wochen post transplantationem erste Veränderungen in Form von Adhäsion und transvaskulärer Diapedese von Lymphozyten durch postkapilläre Venolen in der oberen Dermis, welche als frühe endotheliale Phase bezeichnet wird. Solche frühen Veränderungen sind allerdings nicht spezifisch für eine akute GvHD und können auch Hinweis auf ein virales Exanthem oder ein Arzneimittelexanthem sein (Gilliam et Murphy, 1997). Zur Diagnosesicherung bedarf es weitere Hautbiopsien. In der epidermotropischen Phase kommt es zur Einwanderung der Lymphozyten in die Epidermis und in das obere Drittel des Haarfollikels (sog. zytotoxische Follikulitis). In der Zielzellphase („Target-Cell-Phase“) finden sich in der Epidermis nekrotische Keratinozyten, die von zahlreichen Lymphozyten umgeben sind (sog. Satellitennekrose). Diese Phase deutet auf einen Schaden (Apoptose oder Nekrose) in den Zielzellen in der Epidermis und im

Follikel­epithel hin (Gilliam et Murphy, 1997). Diese Satellitennekrosen sind allerdings nicht pathognomonisch für eine akute GvHD, sondern können bei allen Interface-Dermatitiden mit akuter zytotoxischer Schädigung auftreten. Lerner et al. unterteilten das histologische Bild einer akuten GvHD in 4 Schweregrade.

Eineilung der akuten GvHD nach histologischem Schweregrad (Lerner et al., 1974):

Grad I	Vakuolisierung der Basalzellen, lymphozytäres Entzündungsinfiltrat in der oberen Dermis oder Epidermis
Grad II	Dyskeratose einzelner Keratinozyten, Exozytose von Lymphozyten in die unmittelbare Umgebung von nekrotischen Keratinozyten in der Epidermis („Satellitenphänomen“)
Grad III	Beginnende Spaltbildung in der Basalzellmembran, teilweise Nekrose der Epidermis
Grad IV	Komplette Abhebung der nekrotischen Epidermis

Tabelle 3

Als besonders wegweisend für die Diagnose einer GvHD gilt die follikuläre Beteiligung. Dabei findet sich zunächst das Entzündungsinfiltrat selektiv im Bereich des Haarbalges von Anagenhaaren, bevor das Entzündungsinfiltrat in der benachbarten Dermis zu finden ist. Die erhöhte Stammzell­dichte in den Haar­follikeln scheint eine Zielstruktur für die akute GvHD darzustellen (Murphy et al., 1991; Sale et Beauchamp, 1993). Alle genannten histologischen Zeichen sind nicht beweisend für eine akute GvHD, sondern können auch im Rahmen einer Arzneimittelreaktion, eines Virusexanthems oder nach der Konditionierung mit Chemo- oder Strahlentherapie vorkommen (Esteban et Somlo, 1995). Eine gleichzeitige Erhöhung der Leberwerte oder begleitende gastrointestinale Beschwerden können die Diagnose einer akuten GvHD erleichtern.

Morbidität und Mortalität der fortgeschrittenen GvHD sind hoch und haben somit einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose der Stammzelltransplantation. Eine isolierte Haut-GvHD oder eine GvHD Grad II, welche auf eine erste

Therapie ansprechen, bedeuten keine Verschlechterung der Prognose. Eine refraktäre oder schwerere GvHD hat dem gegenüber eine deutlich schlechtere Prognose. Langfristig überleben nur 50% der Patienten mit akuter GvHD Grad II-IV. Häufige Todesursachen sind Infektionen, Blutungen oder Leberversagen.

1.5.2 Chronische Graft-versus-Host Disease

Die chronische GvHD tritt meist zwischen dem 100. und 500. Tag nach einer Stammzelltransplantation auf, vereinzelt kann sie auch bis zu zwei Jahre post transplantationem auftreten. Diese Zeitgrenze muss allerdings als arbiträr angesehen werden, da abhängig von der Konditionierungsintensität und der immunsuppressiven Therapie akute GvHD-Bilder auch nach 100 Tagen auftreten können und das Bild einer chronischen GvHD sich auch schon ab dem 40. Tag manifestieren kann. Bei der chronischen GvHD handelt es sich um eine Multisystemerkrankung, die sich in 40-70% der Fälle nach allogener Stammzelltransplantation manifestiert. Der größte Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen GvHD ist eine vorausgegangene akute GvHD (Lee et al., 2002; Karrer, 2003). Die chronische GvHD manifestiert sich entweder subklinisch oder klinisch. Bei der klinischen Manifestation unterscheidet man die limitierte („limited“) von der ausgedehnten („extensive“) Form. Die Veränderungen der Haut können entweder lokalisiert (20% der Fälle) oder disseminiert (80% der Fälle) auftreten. Des Weiteren unterscheidet man eine progressive Form, welche sich der akuten GvHD direkt anschließt und eine sehr schlechte Prognose aufweist von einer intermediären oder verzögerten Form. Diese manifestiert sich nach einem krankheitsfreien Intervall nach einer akuten GvHD. Als dritte Form einer chronischen GvHD gibt es eine „De-novo“-Form, die ohne vorausgegangene akute GvHD auftritt und die beste Prognose hat (Gilliam et Murphy, 1997). Die chronische GvHD kann nicht nur spontan beginnen, sondern auch im Sinne eines isomorphen Reizeffektes durch UV-Strahlung, Traumen oder einen Herpes zoster provoziert werden (Shulman et al., 1978).

Bei der chronischen GvHD ist in bis zu 90% die Haut betroffen (Thomas et al., 1998). Ein frühes Zeichen einer chronischen GvHD ist ein persistierendes Gesichtserythrem mit vermehrter Pigmentierung. Ebenso können Mundtrockenheit, Empfindlichkeit gegenüber sauren oder scharfen Speisen und zunehmende Schmerzen im Mundbereich auf eine chronische GvHD hindeuten. Die Hautveränderungen treten besonders schnell nach Sonnenlichtexposition auf, deshalb muss der Patient vor direkter Sonnenexposition gewarnt werden und auf die Verwendung von Sonnencremes mit ausreichend hohem Lichtschutzfaktor aufmerksam gemacht werden.

Die lokalisierte GvHD der Haut kommt in 20% der Fälle vor. Diese Form wird nur selten von einer Leberbeteiligung begleitet und verläuft meist unter dem Bild eines Lichen ruber planus. Lokalisierte Hautveränderungen können linear oder entlang der Blaschko-Linien verlaufen. Eine lokalisierte GvHD kann selten auch unter dem Bild einer zirkumskripten Sklerodermie oder eines Lichen sclerosus et atrophicus verlaufen (Freemer et al., 1994; Wilson et al., 1994). Bei der disseminierten Form der GvHD zeigen sich Hautveränderungen wie Rötung, Schuppung, Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen. Die chronisch-disseminierte Form kann als lichenoide oder sklerodermiforme Form imponieren. Die lichenoide Variante verläuft unter dem Bild eines Lichen ruber planus und ist charakterisiert durch livid-bräunliche Papeln an den Extremitäten. Diese Hautveränderungen können auch die Periorbitalregion, die Ohren und Hand- und Fußsohlen betreffen. Solche Lichen-ruber-artige Veränderungen können auch selektiv um Haarfollikel lokalisiert sein (Saurat, 1981). In seltenen Fällen kommt es zu einer Generalisation der Hautbefunde mit Erythrodermie. Nach Abheilung der Papeln kommt es häufig zu einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung. Bei einer chronischen GvHD kann es neben Hyperpigmentierungen auch zu Hypopigmentierungen, welche bis zum kompletten Leukoderm reichen können, kommen. Hyper- und Hypopigmentierung können auch die einzigen Zeichen einer chronischen GvHD sein. Es wurden auch Pityriasis-rosea-artige Hautveränderungen nach Stammzelltransplantationen im Rahmen einer GvHD beobachtet, die sich allerdings rasch zurückbildeten (Karrer, 2003; Spelman et al., 1994). Auch sind

bei einer chronischen GvHD Mundschleimhautbeteiligungen häufig. Diese manifestieren sich als retikuläre Zeichnungen (Wickham-Phänomen), Erosionen, Ulzerationen oder als eine Leukoplakie. Bei einer ausgedehnten Beteiligung der Mundschleimhaut kann es zu einer Sicca-Symptomatik mit schmerzhaften Erosionen, Ulzerationen, Dysphagie und Xerophthalmie kommen (Schubert et al., 1984). In 40% der Fälle finden sich Nagelveränderungen wie beispielsweise Längsspaltung der Nägel, Ausbildung eines Pterygiums und Atrophie bis zum bleibenden Nagelverlust (Liddle et al., 1990). Auch Hautanhangsgebilde wie Schweißdrüsen und Haare können von einer chronischen GvHD betroffen sein. Es kann zu einer Schweißdrüsendiffunktion und zur Einschränkung der Temperaturregulation bis hin zur Anhidrose und Talgdrüsenveränderungen kommen. Eine Haarbeteiligung manifestiert sich in Haarausfall, vorzeitigem Ergrauen oder vollständigem Pigmentverlust. Eine chronische GvHD kann auch zu einer vernarbenden Alopezie führen. Eine Poikilodermie mit Alopezie und Vitiligo sowie Hautindurationen kann manchmal einer chronischen GvHD vorausgehen (Karrer, 2003). Die schwerste Form einer chronischen GvHD ist die chronisch-sklerodermiforme GvHD. Häufig geht dieser Variante eine Lichen-ruber-artige GvHD voraus. Eine Sklerose und Fibrose der Dermis mit Morphea-artigen lokalisierten oder generalisierten Hautveränderungen ist typisch für eine chronisch-sklerodermiforme GvHD. Dabei können sich dermatogene Kontrakturen mit Einschränkung der Thoraxexkursionen oder therapieresistente Ulzera entwickeln. Dieser schweren Form der GvHD liegt wohl eine genetische Disposition zugrunde, da es wahrscheinlich eine Assoziation mit HLA-A1-B1 und -B2 gibt (Billingham, 1966-1967). Eine Fasziiitis ist eine seltene, allerdings sehr therapieresistente Manifestation einer chronischen GvHD; einer initialen Zellulitis folgt eine Verhärtung und Retraktion der befallenen Hautareale (Janin et al., 1994).

Bei der chronischen GvHD handelt es sich um eine Multisystemerkrankung, sie betrifft neben der Haut auch in je 30% die Leber und den Gastrointestinaltrakt. Aber auch die Lunge, die Augen und der neuromuskuläre Apparat können

betroffen sein. In seltenen Fällen zeigen sich auch eine Nierenbeteiligung in Form einer Glomerulonephritis und Arthritiden.

Anhand verschiedener Parameter kann eine klinische Stadieneinteilung der chronischen GvHD durchgeführt werden. Die Erkrankung kann subklinisch (30%) oder klinisch apparent (70%), lokalisiert (20%) oder generalisiert (80%), limitiert oder extensiv verlaufen. Durch diese Kriterien lässt sich die chronische GvHD in verschiedene Stadien einteilen. Die Diagnose einer subklinischen GvHD kann allerdings nur durch eine Haut- oder Schleimhautbiopsie gestellt werden (Heymer, 2002).

Klinisch-pathologische Klassifikation der chronischen GvHD (Sullivan et al., 1986; Sullivan et al., 1999):

Klassifikation	Grad	Klinische oder histologische Kriterien
Subklinisch	I	Klinisch keine GvHD evident, aber positive Histologie
Begrenzt (limitiert)	II	1. Lokalisierter Hautbefall und/oder 2. Leberdysfunktion durch cGvHD
Ausgedehnt (extensiv)	III	1. Generalisierter Hautbefall oder 2. Lokalisierter Hautbefall und/oder Leberdysfunktion durch GvHD und zusätzlich: Leberhistologie mit chronisch-aggressiver Hepatitis oder Brücken bildenden Nekrosen oder Zirrhose oder Augenbeteiligung (im Schirmer-Test weniger als 5mm Befeuchtung) oder Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut, gesichert durch Lippenbiopsie oder Beteiligung eines anderen Zielorgans (z.B. Darm, Lunge)

Tabelle 4

Wie auch bei der akuten GvHD unterscheidet man bei der chronischen GvHD vier histologische Schweregrade. Bei einer chronischen GvHD findet man eher eine Akanthose, parakeratotische Hyperkeratose und Hypergranulose der Epidermis (Shulman et al., 1978). Bei der lichenoiden Variante der GvHD sieht man ein lichenoides Infiltrat mit Melanophagen, Eosinophilen und Plasmazellen in der papillären Dermis während man bei der sklerodermiformen Variante eine

Homogenisierung und Verdickung der kollagenen Faserbündel und ein Verlust der Adnexstrukturen beobachtet. In der späten Phase der chronischen GvHD entwickeln sich eine Atrophie der Epidermis und eine Fibrose der Dermis, der Hautanhangsgebilde und manchmal sogar der Subkutis. In 86% der Hautbiopsien bei chronischer GvHD ist das Lupusband positiv (Tsoi et al., 1978).

Horn et al. konnten keine spezifischen Parameter definieren, welche eine sichere Differenzierung zwischen akuter und chronischer GvHD sicherstellen (Horn et al., 1997).

Differenzialdiagnostisch kommen bei chronischer GvHD die zirkumskripte und systemische Sklerodermie, Lichen-planus-artige Arzneimittelreaktionen sowie eine Strahlenfibrose in Betracht. Des Weiteren können diese Hautveränderungen auch an Lupus erythematoses, Pityriasis rosea, eosinophile Fasziitis, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis oder primär biliäre Zirrhose erinnern (Heymer, 2002; Karrer, 2003).

Die „limited disease“ mit lokalisiertem Hautbefall und/oder Leberdysfunktion hat keinen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten. Allerdings haben Patienten mit einer „extensive disease“ mit Beteiligung zahlreicher Organe eine deutliche schlechtere Prognose, da es sich oft um eine therapieresistente Erkrankung handelt. 50% der Patienten versterben innerhalb von 10 Jahren an den Folgen der chronischen GvHD, bei einer besonders ausgedehnten Form der GvHD versterben sogar 80% (Atkinson, 1990). Die Morbidität und Mortalität ist am höchsten bei einer GvHD mit progressivem Beginn und bei der sklerodermiformen Variante der GvHD (Vogelsang et al., 1992). Die häufigsten Todesursachen sind virale und bakterielle Infekte. Patienten mit einer „De-novo“ GvHD haben die beste Prognose.

1.6 Prophylaxe und medikamentöse Therapie der GvHD

Da für das Auftreten einer GvHD die Histoinkompatibilität zwischen Spender und Empfänger ein Hauptrisikofaktor ist, muss als wichtigste Primärprophylaxe die Wahl des Spenders mit möglichst guter Übereinstimmung von

Histokompatibilitätsmerkmalen angesehen werden. Daneben ist die medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Risikos einer GvHD unumgänglich (Karrer et al., 2001).

1.6.1 Immunsuppressiva

Immunsuppressiva entstammen verschiedenen pharmakologischen Stoffklassen. Es besteht kein einheitlicher Wirkmechanismus. Zu den Immunsuppressiva zählen Ciclosporin A (CSA), Tacrolimus, Glukokortikoide, Lymphozytenantikörper (OKT 3) und einige zytotoxische Substanzen (Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid).

Glukokortikoide blockieren die Freisetzung von IL-1 und hemmen damit sowohl die zelluläre wie auch die humorale Immunantwort. Ciclosporin und Tacrolimus hemmen die IL-2-Produktion und damit die Aktivierung der für die zelluläre Immunantwort verantwortlichen T-Lymphozyten. Lymphozytenantikörper führen zur Zytolyse von Lymphozyten. Mycophenolatmofetil (MMF) inhibiert selektiv die Proliferation von T- und B-Lymphozyten. Zytotoxische Stoffe wie Methotrexat hemmen unselektiv die Proliferation von Lymphozyten (Karow et Lang, 2006).

1.6.2 Therapie der akuten GvHD

Als Basisprophylaxe der akuten GvHD, die bereits einen Tag vor der Transplantation intravenös und später für ungefähr 6 Monate oral gegeben wird, wird den Patienten Ciclosporin A, ggf. in Kombination mit Methotrexat verabreicht. Anstelle von Methotrexat werden vielfach auch systemisch Glukokortikoide eingesetzt (Vogelsang, 2001). Heute wird Ciclosporin A häufig durch Tacrolimus ersetzt, ebenso zeigen Studien zum Einsatz von Mycophenolatmofetil anstelle von Methotrexat gute Ergebnisse (Vogelsang et Arai, 2001). Ebenso häufig werden die Verfahren der In-vitro-T-Zell-Depletion oder Antilymphozytenglobuline als In-vivo-T-Zell-Depletion eingesetzt (Arai et

Vogelsang, 2000). Durch die Basisprophylaxe wird das Risiko einer akuten GvHD deutlich minimiert, was allerdings nicht für die chronische GvHD gilt. Liegt bereits eine GvHD vor, so besteht die medikamentöse Therapie in der zusätzlichen Gabe von Glukokortikoiden in Kombination mit Ciclosporin A. Cyclophosphamid, Antilymphozytenglobuline, Antithymozytenglobuline, das Purinnucleosidanalogon Pentostatin oder monoklonale Antikörper gegen T-Lymphozyten oder gegen Mediatoren des Immunsystems (IL-2R, TNF- α) kommen bei steroidresistenten Fällen zum Einsatz (Arai et Vogelsang, 2000; Jacobsohn et Vogelsang, 2002). Ein Wechsel von Ciclosporin A auf Tacrolimus führt in einigen Fällen zu einer Besserung (Ohashi et al., 1997). Durch eine zusätzliche immunsuppressive Therapie der GvHD ist aber wiederum das Risiko für Pilz- und Virusinfektionen, sowie für Epstein-Barr-Virus-assoziierte Lymphome erhöht.

1.6.3 Therapie der chronischen GvHD

Bei der chronischen GvHD wird zunächst mit Ciclosporin A begonnen. Zusätzlich können Glukokortikoide eingesetzt werden. Für Patienten, die auf diese initiale Therapie nicht ansprechen, gibt es keine Standardtherapien. So führte die Gabe von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Tacrolimus bei etwa 50% der Patienten mit einer therapierefraktären chronischen GvHD zu einer objektivierbaren Besserung (Vogelsang, 2001). Bei isolierter GvHD der Haut erzielt man mit einer Photochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen (PUVA-Therapie) gute Ergebnisse. Ebenso hat sich die Gabe von D-Penicillamin und Azathioprin als wirksam erwiesen. Als Reservemedikament kann Thalidomid in hoher Dosierung eingesetzt werden (Vogelsang et al., 1992). Auch topische Kortikosteroide können zu einer Linderung der Beschwerden führen. Zur Behandlung der therapierefraktären sklerodermiformen GvHD ist die orale Gabe von Etreinat bzw. Acitretin als erfolgreich beschrieben worden (Marcellus et al., 1999). Des weitern stellt die extrakorporale Photopherese eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapieoption bei der Lichen-ruber-artigen und der sklerodermiformen GvHD dar (Gerber et al., 1997). Ebenso ist die UVB-

Phototherapie als eine adjuvante, wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsmodalität der GvHD anzusehen.

Bis heute ist keine kausale Therapie der GvHD möglich. Zunahme der Immunsuppression, Nierenschädigungen, Leber- und Knochenmarktoxizität sowie eine Tumorinduktion sind unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie.

Die Inzidenz für Zweitmalignome (z.B. lymphoproliferative Tumoren, spinozelluläre Karzinome, Bindegewebstumoren, maligne Melanome) ist bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation etwa sechsmal höher als bei der Normalbevölkerung (Curtis et al., 1997; Lowsky et al., 1994). Als Risikofaktoren für das Auftreten von Zweitmalignomen sind das Alter, das männliche Geschlecht und eine vorausgehende, auf einer Bestrahlung basierenden Konditionierung anzusehen (Socie et al., 1993).

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Hauttumoren nach allogener Stammzelltransplantation sollten Patienten auf einen konsequenten Schutz vor UV-Exposition achten und sich regelmäßig in hautärztliche Behandlung begeben, um entsprechende Veränderungen möglichst frühzeitig zu erkennen.

1.7 Extrakorporale Photopherese (ECP)

Die Extrakorporale Photopherese wurde erstmals von Edelson et al. 1987 bei der Behandlung von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom eingesetzt (Edelson et al., 1987). Die Extrakorporale Photopherese ist ein Behandlungsverfahren, bei dem eine leukozytenangereicherte Zellfraktion aus dem peripheren Blut separiert, extrakorporal mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und UV-A-Strahlen behandelt und anschließend dem Patienten reinfundiert wird. Dabei werden Änderungen des immunologischen Verhaltens der photoinaktivierten und -modulierten Zellen bewirkt, die nach Reinfusion eine Immunantwort des Körpers induzieren sollen (Owsianowski et al., 1996). Außer beim kutanen T-Zell-Lymphom hat sich die ECP bei verschiedenen anderen Lymphozyten-medierten Autoimmun- und entzündlichen Erkrankungen bewährt. Hierzu zählen beispielsweise Systemische Sklerodermie (Di-Spaltro et al., 1993), Pemphigus vulgaris (Gollnick et al., 1993), rheumatoide Arthritis

(Malawista et al., 1991), Lupus erythematoses (Knobler et al., 1992) und Psoriasis mit und ohne Arthropathie (de Misa et al., 1994). Eindrucksvoll ist auch die Besserung der chronischen sklerodermiformen Graft-versus-Host Disease durch ECP (Bisaccia et al., 2006). In Studien zeigte sich, dass die ECP bei 75% der Patienten mit therapierefraktärer chronischer kutaner GvHD zu einer Besserung der Hautveränderungen führte. In 35% konnte sogar eine komplette Remission beobachtet werden. Lungen-, Leber- und Mundschleimhautveränderungen sprachen schlechter auf eine ECP an (Ratanatharathorn et al., 2001).

1.7.1 Technisches Vorgehen

In sechs aufeinander folgenden Entnahmezyklen werden dem Patienten jeweils ca. 250 ml Blut entnommen und in die ECP-Maschine geleitet. Dort erfolgt die Auftrennung in Erythrozyten, eine Leukozyten/Lymphozyten- angereicherte Fraktion (buffy coat) und Plasma mittels Zentrifugation. Während der buffy coat und eine definierte Menge Plasma (300 ml) sukzessive in einen Sammelbeutel geleitet werden, werden die Erythrozyten nach jedem Entnahmezyklus dem Patienten reinfundiert. Während der Entnahmephase wird dem System zur Verhinderung eines „Clottings“ 15 000 - 30 000 I.E. Heparin zugeführt. Nach der Entnahmephase besteht der Inhalt des Sammelbeutels aus 240 ml buffy coat, 300 ml Plasma und 200 ml NaCl-Lösung. Das Plasma enthält 8-MOP, welches der Patient entweder zuvor oral eingenommen hat oder das dem Plasma in der ECP-Maschine in löslicher Form zugeführt wird. Der Inhalt des Sammelbeutels wird nach jedem Entnahmezyklus sukzessiv in ein Kapillarsystem geleitet, wo die Zellen und das Plasma ständig rezirkulieren und der UV-A-Bestrahlung ausgesetzt werden. Die gesamte Bestrahlungszeit beträgt 180 Minuten, die durchschnittliche UV-A-Dosis 2 J/cm². Mit dem Ende der Bestrahlung werden die Zellen und das Plasma dem Patienten reinfundiert (Fimiani et al., 2004). Vor einer ECP-Behandlung werden verschiedene Eingangsuntersuchungen durchgeführt. Dazu zählen eine kardiale, pulmonale und renale Abklärung, der Infektionsstatus des Patienten (HIV, HTLV-1, Hepatitis sowie andere virale und

bakterielle Infektionen), der Gerinnungsstatus aufgrund der hochdosierten Heparinisierung und die Überprüfung der Medikamente hinsichtlich einer Interaktion mit UV-A-Licht und hinsichtlich der immunsuppressiven Wirkung (Owsianowski et al., 1996).

1.7.2 Wirkmechanismus der Extrakorporalen Photopherese

Ursprünglich wurde angenommen, dass 8-MOP/UV-A- behandelte Blutzellen vermehrt abgebaut werden und die leukämischen Zellen noch mehr als durch die klassische Leukopherese verringert werden könnten. 1982 konnte bei Patienten mit einem kutanen T-Tell-Lymphom bereits nach 6 ECP-Behandlungen eine deutliche Verbesserung der Hautveränderungen beobachtet werden. Da nur ca. 20% der Lymphomzellen alle 4 Wochen der ECP ausgesetzt waren, konnte die Wirkung nicht durch einen direkten zytotoxischen Effekt erklärt werden. Dies lässt vermuten, dass durch die ECP die körpereigene Abwehr in die Lage versetzt wird, pathologische Zellen selbst aktiv zu bekämpfen (Owsianowski et al., 1996).

Die Extrakorporale Photopherese ist in der Lage zwei anscheinend gegensätzliche Wirkungen zu induzieren. Erstens die Aktivierung des Immunsystems gegenüber neoplastischen Zellen (wie beim kutanen T-Zell-Lymphom) und zweitens die Fähigkeit, die Aktivität von T-Zell-Klonen bei Autoimmunerkrankungen (wie zum Beispiel der Systemischen Sklerodermie) und bei Immunantworten (wie der GvHD) herunter zu regulieren. Neuere Studien scheinen die Hypothese zu bestätigen, dass die immunmodulatorischen Effekte der ECP auf die Induktion zweier entscheidender Mechanismen zurückzuführen sind: die PUVA-bedingte Schädigung der T-Lymphozyten und die Differenzierung von Monozyten in aktive Antigen präsentierende dendritische Zellen (Girardi et al., 2002; Berger et al., 2001).

Die Extrakorporale Photopherese scheint bei Patienten mit chronischer GvHD mindestens sechs immunologische Effekte zu besitzen: Enorme Apoptoseinduktion bei Lymphozyten (ca. 80% aller Zellen, die der

Phototherapie unterzogen waren) (Tambur et al., 2000); starke Induktion der Monozytendifferenzierung bis hin zum Stadium der unreifen phagozytierenden dendritische Zellen (Craciun et al., 2002); eventuell Verlangsamung der Reifung unreifer dendritischer Zellen zu aktiven Antigen präsentierenden dendritischen Zellen; starke Stimulation der monozytären Zytokinproduktion (IL-10, IL-6 und TNF- α); Induktion regulatorischer T-Zellen der IL-10 produzierenden Untergruppe (Berger et al., 2002); und als Langzeiteffekt im Verlauf der Krankheit die Wiederherstellung des DC1/DC2 und Th1/Th2 Gleichgewichts zugunsten von DC1/Th1 (Foss et al., 2002; Gorgun et al., 2002).

Obwohl Studien die Wirksamkeit der ECP bei chronischer GvHD zeigen, ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt und da es sich um eine technisch aufwändige Methode handelt, wird die ECP noch nicht flächendeckend eingesetzt.

1.8 Therapie der GvHD mittels Phototherapie

Neben der medikamentöse Therapie und der Extrakorporalen Photopherese stellt bei der Graft-versus-Host-Disease eine Photo- bzw. Photochemotherapie die entscheidende Maßnahme, insbesondere bei langen Krankheitsverläufen im ambulanten Setting, dar.

1.8.1 Wirkmechanismus der Photo(chemo)therapie

Als die wesentlichen Wirkmechanismen werden immunmodulatorische Einflüsse mit Überwiegen einer Immunsuppression, die Induktion einer Apoptose und eine Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels angenommen. Zumindest bei der Photochemotherapie trägt wahrscheinlich eine Bremsung der beschleunigten mitotischen Aktivität der Keratinozyten durch Mitosehemmung aufgrund der Ausbildung von Crosslinks zur therapeutischen Wirkung bei.

Immunsuppressiv wirken die Depletion und der Funktionsverlust von Antigen präsentierenden Langerhanszellen der Epidermis und dendritischen Zellen der Dermis (Grabbe et al., 1996). Ebenso wird die Expression von

Adhäsionsmolekülen an den Keratinozyten verringert und durch Induktion von immunsuppressiv wirkendem IL-10 und IFN- γ reduziert (Grewe et al., 1995).

Apoptose entsteht nicht nur in den Keratinozyten der Epidermis, sondern auch in den die Dermis oder Epidermis infiltrierenden T-Zellen. Die Reduktion der T-Zellen kann die Zerstörung des Tumorinfiltrates bei Mycosis fungoides und auch die Reduktion des entzündlichen Infiltrates bei Psoriasis und atopischer Dermatitis erklären (Godar, 1999; Yoo, 1996).

Die Photo(chemo)therapie kann wirksam in den Kollagenstoffwechsel dermalen Fibroblasten eingreifen. Die Kollagensynthese wird einerseits durch direkten Einfluß auf die Fibroblasten gebremst und andererseits werden Kollagenasen (Matrix-Metalloproteinasen) induziert, welche das überschüssige Kollagen abbauen (Wlascheck et al., 1994). Durch diese Vorgänge, möglicherweise im Zusammenwirken mit einer Immunsuppression, kann die Wirkung auf die Sklerodermie der Haut, den Lichen sclerosus et atrophicus und die sklerodermiforme Variante der GvHD erklärt werden.

1.8.2 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung einer Photo(chemo)therapie

Eine absolute Kontraindikation stellen Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit und einem erhöhten Hautkrebsrisiko wie zum Beispiel Xeroderma pigmentosum, Cockayne-Syndrom oder Bloom-Syndrom dar.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen wie strenge Indikationsstellung, engmaschige Kontrollen und modifizierte Behandlungsschemata erfordern Patienten mit Krampfleiden, mit der unvermeidbaren Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten, mit malignen Hauttumoren in der Vorgeschichte, mit erhöhter Lichtempfindlichkeit und Patienten mit atypischen (dysplastischen) Nävuszellnävus.

Generell ist ein Augenschutz durch geeignete Brillen (vollständige Absorption von UVB und UVA bis 400 nm) während der Bestrahlung erforderlich.

1.8.3 Photochemotherapie (PUVA)

Die Photochemotherapie umfasst die Behandlung von Hauterkrankungen durch orale oder topische Applikation einer photosensibilisierenden Substanz in Kombination mit UVA-Bestrahlung. Für die Bestrahlung wird das längerwellige UVA Spektrum verwendet, da diese Strahlenqualität über eine größere Eindringtiefe verfügt und nur diese Wellenlänge zur Interaktion mit dem Photosensibilisator führt. Es werden Strahler mit einem definierten UV-Spektrum verwendet (Wellenlänge UVA 320 nm bis 400 nm). Der am häufigsten verwendete Photosensibilisator ist 8-Methoxypsoralen (Meladinine[®] Tbl. Oxsoralen[®] Flüssigkaps.). Psoralene gehören zu den trizyklischen Furocumarinen. Bei der Bestrahlung kommt es zur Bildung von Crosslink zwischen den DNS-Strängen, wodurch eine starke Hemmung der Epidermopoesis und der Neutrophilen-Chemotaxis sowie Reduktion der epidermalen Langerhans-Zellen resultiert.

Bei der Photochemotherapie unterscheidet man zwischen der systemischen oralen Photochemotherapie und der topischen Photochemotherapie. Die topischen Anwendungen gliedern sich in Vollbäder, Teilbäder und Creme-Anwendungen.

Bei der oralen PUVA-Therapie mit 8-MOP wird der Photosensibilisator ein (Flüssigkapseln) bzw. zwei Stunden (Tabletten) vor der UV-A-Bestrahlung eingenommen, da zu diesem Zeitpunkt der höchste Gewebespiegel zu erwarten ist. Die Dosierung bei der systemischen Gabe richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und sollte 0,6 mg 8-MPO pro Kilogramm Körpergewicht betragen. Es werden Serumspiegel von durchschnittlich 100-250 ng/ml 8-MOP erreicht. Sie können inter- und intraindividuell stark schwanken.

Bei der Bade-PUVA-Behandlung werden die 8-MOP-Konzentrationen im Badewasser mit Hilfe einer alkoholischen Stammlösung hergestellt. Hierzu wird 8-MOP im Badewasser mit einer Endkonzentration von 0,5-1 mg 8-MOP pro Liter gelöst (Kerscher et al., 1996). Die Badedauer beträgt 15 Minuten, die Temperatur des Wassers 37 Grad Celsius. Unmittelbar nach Voll- oder Teilbädern muss die UV-A-Bestrahlung erfolgen, da die Sensibilisierung der

Haut rasch abnimmt und nach ein bis zwei Stunden kaum mehr nachweisbar ist (Kerscher et al., 1994).

Bei der Creme-PUVA-Behandlung dient als Cremegrundlage meistens Unguentum cordes mit Zusatz von 30% Wasser. Die Konzentration von 8-MOP in dieser Wasser-in-Öl Emulsion soll 0,001% betragen. Die 8-MOP-Creme soll nach dem Auftragen eine Stunde einwirken. Danach erfolgt unmittelbar die Bestrahlung (Stege et al., 1997).

Die Bestrahlungsgeräte für die Ganzkörperbestrahlung sind entweder Liege- oder Stehkabinen. Für Teilkörperbehandlungen werden auch Teilbestrahlungsgeräte eingesetzt.

Vor Beginn der Behandlung muss die minimale Phototoxizitätsdosis (MPD) bei jedem Patienten individuell mit verschiedenen Dosen in Abhängigkeit vom Hauttyp bestimmt werden. Die Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis wird mit einem Strahler, der dieselbe spektrale Emission wie das Therapiegerät aufweist, vorgenommen. Auch ist wichtig, dass bei diesem Test der Photosensibilisator in der jeweiligen, für die Behandlung vorgesehenen Applikationsweise sowie Dosis oder Konzentration verwendet wird. Als Testareal empfiehlt sich eine lichtempfindliche, d. h. nicht sonnenexponierte Körperstelle, zum Beispiel das Gesäß. Es wird eine Schablone mit sechs Öffnungen auf diesem Testareal angebracht und die Haut im Sinne einer Lichttreppe mit ansteigenden UVA- Dosen bestrahlt. Während der Testbestrahlung wird der übrige Körper vollständig abgedeckt. Die Ablesung der Testareale erfolgt 72 Stunden nach Bestrahlung.

Zur Beurteilung der MPD dient das in der Tabelle dargestellte Schema. Jenes Feld, das ein gerade noch sichtbares Erythem (+/-) mit scharf begrenzten Rändern erkennen lässt, stellt den Endpunkt der Erythembestimmung dar. Die diesem Testfeld entsprechende UVA-Dosis wird als MPD bezeichnet.

0	Kein Erythem
+/-	Gerade noch erkennbares Erythem mit scharfer Begrenzung (= 1 MPD)
+	Helles Erythem
++	Deutliches Erythem, kein Ödem, kein Schmerz
+++	Feuerrotes Erythem, mildes Ödem, milder Schmerz
++++	Livides Erythem, deutliches Ödem, starker Schmerz, teilweise Blasenbildung

Tabelle 5

Da das maximale PUVA-Erythem frühestens 48 Stunden, meistens erst 72 Stunden nach Bestrahlung auftritt, sollte nie vor dem Ablauf einer Frist von 72 Stunden nach Phototestung mit der Therapie begonnen werden.

Die initiale Behandlungsphase reicht bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit. Die Bestrahlungen erfolgen zwei bis viermal pro Woche, mindestens aber zweimal wöchentlich. Dosissteigerungen sollten nicht häufiger als im Abstand von 72 Stunden vorgenommen werden (Europäisches PUVA-Protokoll) (Henseler et al., 1981). Es existiert kein fixes Schema für Dosissteigerungen, die wesentlichen Parameter sollten das Ansprechen der behandelten Hauterkrankung und die individuelle Empfindlichkeit gegenüber der Photochemotherapie sein. Ein gerade noch erkennbares Erythem wird als klinischer Indikator für eine ausreichende UVA-Dosierung angesehen. Die in der Tabelle 6 dargestellte Vorgehensweise hat sich in der Praxis bewährt.

Verfahren			PUVA oral	PUVA-Bad
Schritt 1 (Optional)		Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis (MPD)	Ablesung nach 72-96 h	Ablesung nach 96-120 h

Schritt 2	Behandlungsbeginn	Erste Behandlungsdosis	Standarddosis nach Hauttyp oder 50-70% der MPD	Standarddosis nach Hauttyp oder 30% der MPD
Schritt 3	Fortsetzung der Behandlung zwei- bis viermal pro Woche	Kein Erythem, gutes Ansprechen	Steigerung um 30% max. zweimal wöchentlich	Steigerung um 30% max. zweimal wöchentlich
		Minimales Erythem	Keine Steigerung	Keine Steigerung
		Persistierendes asymptomatisches Erythem	Keine Steigerung	Keine Steigerung
		Schmerzhafte Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung	Keine Behandlung bis zum Abklingen	Keine Behandlung bis zum Abklingen
Schritt 4	Wiederaufnahme der Behandlung	Nach Abklingen der Symptome	Reduktion der letzten Dosis um 50%, weitere Steigerungen um 10%	Reduktion der letzten Dosis um 50%, weitere Steigerungen um 10%

Tabelle 6

Nach zwei Behandlungstagen ist ein bestahlungsfreier Ruhetag vorgesehen, da sonst die Gefahr einer Kumulation des phototoxischen Effektes aufeinander folgender PUVA- Behandlungen aufgrund der stark verzögerten phototoxischen Reaktion besteht (Ibbotson et Farr, 1999; Röcken et al., 1995). Dadurch werden starke überschießende phototoxische Reaktionen vermieden. Es ergibt sich somit ein Schema, nach dem die Patienten am Montag, Dienstag, Donnerstag und Freitag behandelt werden und Mittwoch sowie Samstag und Sonntag als Ruhe- und Beobachtungstage zur Verfügung stehen. Allerdings sollten in der Initialphase mindestens 3 Behandlungen pro Woche durchgeführt werden.

Die Patienten sind auf den konsequenten Lichtschutz der Haut, und bei PUVA oral auch der Augen, während der Sensibilisierungsphase hinzuweisen. Sie beträgt nach oraler Einnahme von 8-MOP etwa 8 bis 10 Stunden, nach der

PUVA-Bad-Behandlung 1 bis 2 Stunden und nach einer 8-MOP-Creme-Anwendung etwa 2 bis 3 Stunden.

1.8.3.1 Indikationen der PUVA-Behandlung

Die häufigsten Indikationen der PUVA-Behandlung sind Psoriasis vulgaris (Stern, 2007), Palmoplantare Psoriasis (Kerscher et al., 1994), Atopisches Ekzem, Dyshidrosiformes und hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem, Parapsoriasis en plaque, Mycosis fungoides (Ahmad et al., 2007), Lymphomatoide Papulose, Morphea (Brenner et al., 2005), akute (Wiesmann et al., 1999; Reinauer et al., 1993) und chronische (sklerodermiforme) Graft-versus-Host-Disease (White et al., 2007), therapieresistente Mundschleimhautveränderungen bei chronischer GvHD (Menillo et al., 2001), Lichen ruber planus (Kerscher et al., 1995), Photodermatosen (Plewig et al., 1986), Polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria (Hölzle et al., 1980), chronische aktinische Dermatitis, Hydroa vacciniformia (Jaschke et Höningmann, 1981), aktinische Prurigo (Hölzle et al., 1992).

1.8.3.2 Nebenwirkungen der PUVA- Behandlung

Als akute Nebenwirkungen einer PUVA- Behandlung können Übelkeit, Schwindelgefühl oder Kopfschmerzen nach Einnahme der 8-MOP Tabletten, eine polymorphe Lichtdermatose, PUVA-Juckreiz und bei fehlendem Augenschutz eine Keratokonjunktivitis auftreten. Werden unbeabsichtigt phototoxische Substanzen oder Medikamente äußerlich oder systemisch zugeführt, so kann es zu überschießenden phototoxischen Hautreaktionen kommen. Unter chronischen Nebenwirkungen einer PUVA-Photochemotherapie sind eine lichtinduzierte Hautalterung, PUVA- Lentigines, PUVA-Freckles und die Entwicklung von Präkanzerosen (aktinischen Keratosen) und nichtmelanozytären Hauttumoren (Korge, 2003), insbesondere von spinozellulären Karzinomen nach systemischer PUVA- Behandlung mit hohen kumulativen UVA- Dosen, zu nennen (Stern et al., 1998). Nach PUVA-

Bad-Behandlungen wurde ein erhöhtes Karzinomrisiko bislang noch nicht beobachtet (Hannuksela-Svahn, 1999).

Umstritten ist die Induktion von Melanomen durch PUVA- Behandlungen (Stern et al., 1997). Außerdem ist als chronische Nebenwirkung bei fehlendem Augenschutz die Entstehung eines Katarakts zu bedenken (Cox et al., 1987). Jedoch besteht bei konsequentem Augenschutz kein erhöhtes Kataraktrisiko (Malanos et Stern, 2007).

1.8.4 UVA1-Phototherapie

UVA1 stellt den langwelligen, energiearmen Anteil des UVA-Lichtes mit Wellenlängen zwischen 340 und 400 nm dar (Krutmann, 1997). Unterschieden werden die low-dose UVA1-Bestrahlung (Kerscher et al., 1998) mit Dosen bis zu 30 J/cm², die medium-dose UVA1-Bestrahlung mit Dosen zwischen 30 und 50 J/cm² und die high-dose UVA1-Bestrahlung mit Dosen bis zu 130 J/cm² (Mang et Krutmann, 2005; Krutmann, 1997).

Als erstes wurde die UVA1-Phototherapie erfolgreich bei der Behandlung der atopischen Dermatitis eingesetzt (Krutmann et Schöpf, 1992). Später konnte auch die Wirksamkeit der UVA1-Phototherapie bei der Urticaria pigmentosa und der zirkumskripten Sklerodermie belegt werden (Krutmann, 1997). Es konnte gezeigt werden, dass die UVA1- Bestrahlung die Infiltration der Haut durch T-Lymphozyten bei den genannten Erkrankungen reduziert. Dies geschieht zum einem über die Induktion der T-Zell-Apoptose (Morita et Krutmann, 2000), zum anderen über die Hochregulierung der Expression der Matrix-Metalloproteinase-1 in dermalen Fibroblasten (Dirschka et al., 1997; Krutmann, 1997; Stege et al., 1997; Kerscher et al., 1995).

1.8.4.1 Indikationen der UVA1-Phototherapie

Indikationen der UVA1-Phototherapie sind neben der atopischen Dermatitis (Tzaneva et al., 2001; Krutmann et al., 1998) und dem kutanen T-Zell-Lymphom

(Zane et al., 2001; Plettenberg et al., 1999) das dyshidrotische Handekzem (Polderman et al., 2003), chronische sklerodermiforme GvHD (Ständer et al., 2002; Grundmann-Kollmann et al., 2000) sowie andere T-Zell-vermittelte Hauterkrankungen wie kutane Sarkoidose (Mahnke et al., 2003), Pityriasis rubra pilaris (Herbst et al., 2000), Pityriasis lichenoides (Pinton et al., 2002), Granuloma anulare (Muchenberger et al., 1997) und Mucinosis follicularis (von Kobyletzki et al., 2000). Ebenso wird die UVA1-Phototherapie bei Urticaria pigmentosa (Gobello et al., 2003), bei Bindegewebserkrankungen wie der Systemischen Sklerodermie oder Morphea (Sawada et al., 2003; Gruss et al., 2001; Gruss et al., 1997; Stege et al., 1997), bei extragenitalem Lichen sclerosus (Kreuter et al., 2001), beim POEMS-Syndrom (Schaller et al., 2001) und bei einer medikamenteninduzierten Pseudosklerodermie (Behrens et al., 1998) eingesetzt.

1.8.4.2 Nebenwirkungen der UVA1-Phototherapie

Die UVA1-Therapie ist prinzipiell eine nebenwirkungsarme Therapiemodalität. Als akute Nebenwirkungen können eine Exazerbation viraler oder bakterieller Infektionen, Hyperpigmentierung, Erythem, polymorphe Lichtdermatose oder andere UVA1-sensitive Photodermatosen genannt werden. Die Langzeitnebenwirkungen sind zur Zeit noch spekulativ. Es kann zu einer Beschleunigung der Lichtalterung der Haut kommen (photoaging).

1.8.5 UVB-Phototherapie

UVB stellt den mittelwelligen, energiereichen Anteil des UV-Lichtes mit Wellenlängen zwischen 280 und 320nm dar. UVB-Strahlen werden hauptsächlich in Komponenten der Epidermis wie Keratinozyten, Melanin und Langerhanszellen absorbiert (Krutmann et al., 2001). Man unterscheidet die UVB-Breitbandbestrahlung mit einer Wellenlänge zwischen 280 und 320 nm und die UVB-Schmalbandbestrahlung mit einer Wellenlänge von 311 nm (Berneburg et al., 2005). Die UVB-Phototherapie und die Photochemotherapie

haben ähnliche immunmodulatorische Effekte. Beide Verfahren induzieren eine Depletion und morphologische Veränderungen dendritischer Zellen in Verbindung mit Veränderungen von Antigen präsentierenden Zellen und der Produktion von Suppressorzellen. Von bestrahlten Keratinozyten werden verschiedene immunsuppressiv wirksame Zytokine gebildet und freigesetzt. Der Vorteil der UVB-311- Bestrahlung gegenüber der Breitband-UVB- Bestrahlung besteht wahrscheinlich in der stärkeren Depletion epidermaler und dermaler T-Lymphozyten. Ein anderer Vorteil der gezielten Behandlung mit UVB-311 sind die geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu einer UVB-Breitband-Behandlung (Grundmann-Kollmann et al., 2002).

Da der Erythemgipfel bereits zwischen 12 und 24 Stunden nach der vorangegangenen Strahlung auftritt, kann die Dosis prinzipiell bei jeder Behandlungssitzung gesteigert werden. Die UV-B-Behandlung sollte drei- bis fünfmal wöchentlich durchgeführt werden. Die Steigerungsrate hängt von der Wirkung der vorausgegangenen Bestrahlung ab und kann zwischen 10 und 30% variieren. Grundsätzlich sollte ausschließlich bis zur Erythemgrenze bestrahlt werden, wobei als Indikator für die optimale Therapieeinstellung ein gerade noch erkennbares Erythem dient.

Schritt 1 (Optional)	Bestimmung der MED	Ablesung nach 24 Std.	
Schritt 2	Beginn der Therapie	Erste Dosis	Standarddosis nach Hauttyp oder 70 % der MED
Schritt 3	Folgende Behandlung drei- bis fünfmal pro Woche	Kein Erythem	Steigerung um 30%

		Minimales Erythem	Steigerung um 20% (15% nach zwei Behandlungen)
		Persistierendes asymptomatisches Erythem	Keine Steigerung
		Schmerzhaftes Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung	Keine Bestrahlung bis zum Abklingen der Symptome
Schritt 4	Wiederaufnahme der Therapie	Nach Abklingen der Symptome	Reduktion der letzten Dosis um 50 %, weiter Steigerungen um 10 %

Tabelle 7, Dosisschema für die UV-B-Phototherapie (UV-Breitband und UV-B 311 nm)

Beim Wechsel zwischen verschiedenen Strahlertypen, zum Beispiel zwischen Breitspektrum- und Schmalspektrumgeräten, sind erhebliche Dosiskorrekturen, am besten auf der Basis einer erneuten Bestimmung der MED mit dem neuen Strahlertyp, notwendig.

Nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit ist eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt. Eine Ausnahme bildet die Mycosis fungoides, bei der - je nach klinischem Verlauf - weiter therapiert werden kann.

1.8.5.1 Indikationen der UVB-311-Phototherapie

Die UVB-311-Phototherapie ist für eine Vielzahl dermatologischer Erkrankungen eine wirksame und sichere Therapiemodalität. Eine wichtige

Indikation stellt die Psoriasis vulgaris dar (Feldman et al., 2003), wobei die Schmalband-UVB-Therapie im Gegensatz zur Breitband-UVB-Therapie bereits in Dosen unterhalb der MED wirksam ist (Walters et al., 1999). Als weitere Indikationen sind die atopische Dermatitis (Collins et Ferguson, 1995), Mycosis fungoides (patch Stadium), Parapsoriasis en plaque (Gathers et al., 2002; Hofer et al., 1999), Vitiligo (Scherschun et al., 2001), Pruritis (Hsu et Yang, 2003; Baldo et al., 2002), polymorphe Lichtdermatose (Fesq et al., 2003) und die akute und chronische lichenoidale GvHD (Grundmann-Kollmann et al., 2002; Enk et al., 1998) zu nennen.

1.8.5.2 Kontraindikationen der UVB-311-Phototherapie

UV-sensitive Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes oder Dermatomyositis müssen ausgeschlossen werden, da diese unter einer Phototherapie exazerbieren können. Des Weiteren muss die Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten, Nahrungs- oder Stärkungsmitteln ausgeschlossen werden (Degitz et al., 1998).

1.8.5.3 Nebenwirkungen der UVB-311-Phototherapie

Akute Nebenwirkungen sind Hautrötungen und Hauttrockenheit (Berneburg et al., 2005). Eine leichte Dermatitis solaris ist allerdings nicht als Nebenwirkung anzusehen, da Studien gezeigt haben, dass eine Therapie, die mit einem Erythem einhergeht, in der Behandlung der Psoriasis wirkungsvoller ist als eine vorsichtigere Dosissteigerung. Die wichtigste und gefährlichste akute Nebenwirkung ist die großflächige Verbrennung ≥ 2 . Grades (Degitz et al., 1998). An chronischen Nebenwirkungen sind die vorzeitige Hautalterung (Photoaging) und das Risiko von malignen Hauttumoren zu nennen (Berneburg et al., 2005). Während der Photochemotherapie (PUVA) eine karzinogene Wirkung zugeschrieben wird, fanden Weischer et al. in einer retrospektiven Studie heraus, dass kein Anhalt für ein erhöhtes Hautkrebsrisiko nach Breitband- und Schmalband-UVB- Bestrahlung vorliegt.

1.9 Zielsetzung der Arbeit

Die akute und chronische Graft-versus-Host Disease der Haut ist eine schwere, die Lebensqualität stark einschränkende Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation von HLA-identischen Geschwisterspendern und von HLA-differenten nichtverwandten Spendern. Die medikamentöse immunspressive Therapie ist teilweise mit starken Nebenwirkungen behaftet, so dass alternativen Therapiemöglichkeiten von Nöten sind. Derzeit wird bei der akuten und chronischen GvHD hauptsächlich die Photochemotherapie (PUVA) angewendet, deren Wirksamkeit auch durch zahlreiche Studien belegt ist.

In der vorliegenden retrospektiven Studie soll an einem gemischten Kollektiv von Patienten mit akuter und chronischer GvHD anhand klinischer und medikamentöser Parameter geklärt werden, inwieweit neben der PUVA-Therapie auch die UVA1- und UVB-311-Phototherapie geeignet sind, das Krankheitsbild zu bessern.

Im Einzelnen stellen sich folgende Fragen:

1. Inwieweit kann die medikamentöse systemische Immunsuppression unter den jeweiligen Photo(chemo)therapien bei akuter bzw. chronischer GvHD reduziert werden?
2. Inwieweit führten die jeweiligen Photo(chemo)therapien zu einer klinischen Verbesserung des Hautbefundes?

2. Material und Methoden

2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden retrospektiven, nicht randomisierten Studie wurden 27 Patienten mit klinisch und teils histologisch gesicherter akuter und chronischer Graft-versus-Host Disease untersucht. Während die klinische Diagnose der akuten GvHD der Haut anhand der Glucksberg-Kriterien gestellt wurde (Tabelle 8), wurde bei der chronischen GvHD der Haut nur zwischen lokalisiertem oder generalisiertem Hautbefall unterschieden.

Grad	Hautbefund
1	Makulopapulöses Exanthem (<25% der Körperoberfläche)
2	Makulopapulöses Exanthem (>25% der Körperoberfläche)
3	Erythrodermie
4	Blasige Umwandlung (im Sinne einer toxischen Epidermolyse)

Tabelle 8, klinische Gradeinteilung der akuten GvHD

Die histologische Diagnose der akuten GvHD wurde anhand der nachfolgenden Kriterien gestellt. (Tabelle 9).

Grad I	Vakuolisierung der Basalzellen, lymphozytäres Entzündungsinfiltrat in der oberen Dermis oder Epidermis
Grad II	Dyskeratose einzelner Keratinozyten, Exozytose von Lymphozyten in die unmittelbare Umgebung von nekrotischen Keratinozyten in der Epidermis („Satellitenphänomen“)
Grad III	Beginnende Spaltbildung in der Basalzellmembran, teilweise Nekrose der Epidermis
Grad IV	Komplette Abhebung der nekrotischen Epidermis

Tabelle 9, histologische Einteilung der akuten GvHD nach Lerner et al.

Analog zur akuten GvHD wurden bei der chronischen GvHD vier histologische Schweregrade unterschieden. Im Gegensatz zur akuten GvHD findet man bei

der chronischen GvHD eher eine Akanthose, parakeratotische Hyperkerathose und Hypergranulose der Epidermis. Während bei der lichenoiden GvHD ein lichenoides Infiltrat mit Melanophagen, Eosinophilen und Plasmazellen in der papillären Dermis imponiert, kommt es bei der sklerodermiformen GvHD zur Homogenisierung und Verdickung der kollagenen Faserbündel und zum Verlust der Adnexstrukturen. In der späten Phase der GvHD findet sich zudem eine Atrophie der Epidermis.

In der vorliegenden Studie wurden 13 Patienten mit akuter GvHD und 14 Patienten mit chronischer GvHD untersucht, darunter neun Patienten mit der sklerodermiformen, vier Patienten mit der lichenoiden Variante und ein Patient mit einer nicht näher definierten Form der chronischen GvHD. Dabei lag das Alter der Patienten zwischen 11 und 67 Jahren. Im Durchschnitt ergibt dies ein Alter von 37,4 Jahren. Die Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten ergab 18 Patienten beziehungsweise 9 Patientinnen, dies entspricht einer Verteilung von 2:1 für das männliche Geschlecht.

Die Indikation zur Photo(chemo)therapie wurde nach dem klinischen Hautbefund und histologischen Kriterien gestellt. Von den Patienten mit chronischer GvHD erhielten 4 Patienten eine UVA1-Phototherapie und 10 Patienten eine PUVA-Therapie (7 systemische PUVA, 2 Bade-PUVA, 1 Creme-PUVA). Bei den Patienten mit akuter GvHD erhielten 11 eine systemische PUVA-Therapie und jeweils ein Patient eine UVA1-Phototherapie bzw. eine UVB-311-Phototherapie.

2.1.1 Charakteristika der Patienten mit akuter GvHD

Die 13 Patientin mit akuter GvHD litten als Grunderkrankung unter Osteomyelofibrose (OMF), myelodysplastischem Syndrom (MDS), akuter myeloischer Leukämie (AML), chronischer myeloischer Leukämie (CML), akuter lymphatischer Leukämie der T-Zell Linie (T-ALL) sowie unter einem Mantelzelllymphom (ML), einem malignem Melanom (MM), einer Adrenoleukodystrophie (ALD) und an einem primitivem neuroektodermalen Tumor (PNET).

Tabelle 10, Charakteristika der Patienten mit akuter GvHD

Patienten- nummer	Geschlecht	Grunderkrankung	Immunsuppression vor Phototherapie
8	F	OMF	Steroid, CSA, MMF
9	M	Sek. MDS	Steroid, CSA
11	M	AML	Steroid, CSA, MMF
12	M	PNET	Steroid, CSA
13	M	CML	Steroid, CSA, MMF
14	M	AML	Steroid, MMF
15	M	ML	Steroid, CSA, MMF
16	M	MDS	Steroid, CSA, MMF
18	M	T-ALL	Steroid, MMF
19	M	AML	Steroid, CSA, MMF
20	M	ALD	Steroid, CSA
28	M	MM	Steroid, MMF, Tacrolimus
30	M	MDS	CSA, MMF

Tabelle 11, Ansprechverhalten der Phototherapie bei akuter GvHD

CR = vollständige Remission, PR = teilweise Remission, NR = keine Remission

Patientennummer	Phototherapie	Anzahl der Behandlungen	Kumulativdosis (J/cm ²)	Reduktion d. Immunsupp.	Ansprechen der Phototherapie
8	PUVA SYS	50	60	Ja	NR
9	PUVA SYS	10	7,5	Ja	PR
11	PUVA SYS	27	46,2	Ja	CR
12	PUVA SYS	9	4,7	Ja	CR
13	PUVA SYS	3	0,7	Ja	NR
14	PUVA SYS	14	7,8	Nein	NR
15	PUVA SYS	47	46,3	Ja	CR
16	PUVA SYS	119	408,9	Ja	CR
18	PUVA SYS	10	4,5	Ja	CR
19	PUVA SYS	47	234,9	Ja	NR
20	PUVA SYS	11	10	Ja	PR
28	UVB- 311	33	2,08	Ja	PR
30	UVA-1	28	1120	Ja	CR

2.1.2 Charakteristika der Patienten mit chronischer GVHD

Die 14 Patienten mit chronischer GvHD litten als Grunderkrankung unter einem (B-Zell) Non-Hodgkin- Lymphom ((B)-NHL), akuter myeloischer Leukämie (AML), chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), Osteomyelofibrose (OMF), schwerer aplastischer Leukämie (SAA), akuter lymphatischer Leukämie der T-Zell Linie (T-ALL) sowie einem IgG-Plasmozytom (IgG-P).

Tabelle 12, Charakteristika der Patienten mit chronischer GvHD

Patientennummer	Geschlecht	Grunderkrankung	Form d. GvHD	Immunsuppression vor Phototherapie
1	M	B-NHL	Nicht näher definiert	Steroid, CSA, MMF
2	M	NHL	Sklerodermiform	Steroid
3	M	AML	Lichenoid	Steroid
4	F	CLL	Sklerodermiform	Steroid, MMF, Tacrolimus
5	M	OMF	Sklerodermiform	Steroid, CSA, MMF
6	M	SAA	Lichenoid	CSA
7	F	SAA	Lichenoid	Steroid, CSA
21	F	NHL	Sklerodermiform	Steroid, MMF, Tacrolimus
22	M	T-ALL	Sklerodermiform	Steroid
23	F	CLL	Sklerodermiform	Steroid
24	F	AML	sklerodermiform	Steroid
25	F	AML	sklerodermiform	Steroid, CSA
29	M	SAA	Lichenoid	Steroid, CSA
31	M	IgG-P	Sklerodermiform	Streoid, MMF, Neotigason

Tabelle 13, Ansprechverhalten der Phototherapie bei chronischer GvHD

CR = komplette Remission, PR = teilweise Remission, NR = keine Remission

Patientennummer	Phototherapie	Anzahl der Behandlungen	Kumulativdosis (J/cm ²)	Reduktion d. Immunsupp.	Ansprechen der Phototherapie
1	PUVA SYS	6	2,6	Ja	PR
2	PUVA SYS	8	5	Nein	NR

3	PUVA SYS	25	22,7	Ja	PR
4	PUVA SYS	9	7,4	Nein	NR
5	PUVA SYS	43	90	Ja	PR
6	PUVA SYS	6	1,2	Nein	NR
7	PUVA SYS	88	176,05	Nein	PR
21	UVA-1	54	3060	Ja	PR
22	UVA-1	34	1820	Ja	PR
23	UVA-1	50	2330	Nein	NR
24	Bade-PUVA	9	6,2	Nein	PR
25	Bade-PUVA	158	647,2	Ja	PR
29	Creme-PUVA	81	296,5	Nein	PR
31	UVA-1	30	1150	Nein	NR

2.2 Durchführung der Phototherapie

2.2.1 PUVA-Phototherapie

Vor Beginn der Behandlung wurde bei jedem Patienten die minimale Phototoxizitätsdosis (MPD) individuell mit verschiedenen Dosen in Abhängigkeit vom Hauttyp bestimmt. Die Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis wurde mit einem Strahler, der dieselbe spektrale Emission wie das Therapiegerät aufweist, vorgenommen. Bei diesem Test wurde der Photosensibilisator in der jeweiligen, für die Behandlung vorgesehenen Applikationsweise sowie Dosis oder Konzentration verwendet. Als Testareal wurde eine lichtempfindliche, d. h. nicht sonnenexponierte Körperstelle, gewählt. Es wurde eine Schablone mit sechs Öffnungen auf diesem Testareal angebracht und die Haut im Sinne einer Lichttreppe mit ansteigenden UVA-Dosen bestrahlt. Während der Testbestrahlung wurde der übrige Körper vollständig abgedeckt. Die Ablesung der Testareale erfolgte bei oraler Anwendung 72-96 Stunden und bei der Bade-PUVA 96-120 Stunden nach

Bestrahlung. Zur Beurteilung der MPD diene das in der Tabelle 5 dargestellte Schema.

Vor Beginn der PUVA-Bestrahlung wurde jedem Patient wegen der Katarakt-Gefahr durch einen Augenarzt eine PUVA-Schutzbrille angepasst.

Bei der systemischen PUVA-Behandlung musste der Patient am Tag der Behandlung 120 Minuten vor Beginn der Bestrahlung 8-Methoxypsoralen in Form von Meladinine® Tabletten einnehmen. Die Dosierung des 8-MOP erfolgte gewichtsadaptiert nach nachfolgendem Schema.

Körpergewicht in kg	8-Methoxypsoralen
≤ 30 kg	10 mg
31-50 kg	20 mg
51-65 kg	30 mg
66-80 kg	40 mg
81-90 kg	50 mg
> 91 kg	60 mg

Tabelle 14

Bei der Bade-PUVA-Behandlung wurde 8-MOP im Badewasser mit einer Endkonzentration von 0,5 bis 1 mg 8-MPO pro Liter Wasser gelöst. Die Badedauer betrug 15 Minuten bei einer Wassertemperatur von 37 Grad Celsius. Die UVA-Bestrahlung erfolgte unmittelbar nach den Voll- oder Teilbädern, da die Sensibilisierung der Haut rasch abnimmt und nach ein bis zwei Stunden kaum mehr nachweisbar war.

Bei der Creme-PUVA-Behandlung diene als Cremegrundlage meistens Unguentum cordes mit Zusatz von 30% Wasser. Die Konzentration von 8-MOP in dieser Wasser-in-Öl Emulsion betrug 0,001%. Nach einer Einwirkzeit der 8-MOP-Creme von einer Stunde erfolgte unmittelbar danach die Bestrahlung.

Als Bestrahlungsquelle für die Ganzkörperbestrahlung diene das Bestrahlungsgerät Waldmann UV 7001 K (Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland) und für die Teilkörperbestrahlung das Hand- und Fußbestrahlungsgerät Waldmann PUVA 180 und PUVA 200 (Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland).

Das Abdecken des männlichen Genitale und das Tragen der Schutzbrille waren während der Dauer der Bestrahlung unbedingt erforderlich.

Die Anfangsdosis für die PUVA-Bestrahlung betrug 50-70% der MPD bei der systemischen PUVA-Behandlung und 30% der MPD bei der Bade-PUVA-Behandlung. Eine Dosissteigerung fand frühestens 72 Stunden nach Behandlungsbeginn statt, in der Regel wurde die Dosis um 0,2 bis 0,3 J/cm² nach jeder 3. Bestrahlung gesteigert. Die Dosis wurde so lange gesteigert wie es vom Patient toleriert wurde.

Nach der Bestrahlung mussten die Patienten noch 8 Stunden auf konsequenten Sonnenschutz inklusive des Tragens der Schutzbrille achten.

2.2.2 UVA1-Phototherapie

Als Bestrahlungsquelle für die Ganzkörperbestrahlung diente das Bestrahlungsgerät Sellamed 24000 (System Dr.Sellmeier, Gevelsberg, Deutschland) und für die Teilkörperbestrahlung das Bestrahlungsgerät Sellamed 4000 (System Dr. Sellmeier, Gevelsberg, Deutschland). Während der Bestrahlung mussten die Patienten eine Schutzbrille tragen.

Die Anfangsdosis der UVA1-Bestrahlung betrug 10 J/cm² und es wurde jeweils um 10 J/cm² gesteigert. Die Einzeldosis betrug maximal 60 J/cm².

2.2.3 UVB-311-Phototherapie

Als Bestrahlungsquelle diente das Bestrahlungsgerät Waldmann UV 1000, TL 01 (Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland).

Das Tragen einer Schutzbrille war während der Bestrahlung erforderlich. Die Anfangsdosis betrug 70% der MED, in der Regel wurde die Dosis nach jeder zweiten Behandlung um 0,005 bis 0,01 J/cm² gesteigert. Zeigte sich ein stärkeres Erythem, wurde die Dosis nicht gesteigert bzw. wurde die Behandlung ausgesetzt.

2.3 Klinische Evaluation

Das Ansprechverhalten der Phototherapien wurde anhand klinischer Verlaufskontrollen evaluiert. Als vollständiges Ansprechen (complete response, CR) wurde das Verschwinden aller Hautläsionen betrachtet. Unter einem teilweisen Ansprechen (partial response, PR) wurde eine signifikante Verbesserung der Hautveränderungen verstanden. Keine Verbesserung der Haut wurde mit NR (no response) gekennzeichnet.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde durch Dr. Blumenstock vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen unterstützt.

Zur Prüfung des Zusammenhangs von kategorialen Merkmalen wurde bei Vorliegen von Vierfeldertafeln Fisher's exakter Test (Fisher, 1934) und im Falle sonstiger Kontingenztafeln Fisher-Freeman-Halton-Tests (Freeman et Halton, 1951) verwendet. Die Tests wurden unter Zuhilfenahme der Statistik-Software SAS[®], Version 9.1.2 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Behandlungsablauf

Insgesamt wurden 27 Patienten mit akuter und chronischer GvHD mit verschiedenen Formen der Phototherapie behandelt. Das Ziel war eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie sowie eine Verbesserung des Hautbefundes.

Die Phototherapie wurde von allen Patienten gut vertragen, schwere Komplikationen traten keine auf.

Bei Patienten mit akuter GvHD erstreckte sich die Dauer der systemischen PUVA-Behandlung zwischen einem und sechs Monaten und lag im Durchschnitt bei 2,182 Monaten. Bei einem Patient wurde die UVA1-Phototherapie für zwei Monate und bei einem Patient die UVB-311-Phototherapie für einen Monat durchgeführt. Dabei erhielten 11 Patienten eine systemische PUVA-Photochemotherapie, ein Patient wurde mit UVA1 und ein Patient mit UVB-311 bestrahlt. Die Anzahl der Einzelbehandlungen bei der systemischen PUVA-Photochemotherapie schwankte zwischen drei und 119 und lag im Durchschnitt bei 33,6 Einzelbehandlungen, mit 2-3 Einzelbehandlungen pro Woche. Die Anzahl der Einzelbehandlungen bei der UVA1-Phototherapie lag bei 28, bei der UVB-311-Phototherapie bei 33. Die Behandlungen wurden 3-5 mal pro Woche durchgeführt. Die durchschnittliche kumulative Dosis betrug bei der PUVA-Photochemotherapie 75,59 J/cm². Bei der UVA1-Phototherapie betrug die kumulative Dosis 1120 J/cm², bei der UVB-311-Phototherapie 2,08 J/cm².

Bei Patienten mit chronischer GvHD erstreckte sich die Dauer der systemischen PUVA-Behandlung zwischen einem und zwölf Monaten und lag im Durchschnitt bei 3,429 Monaten. Die Bade-PUVA-Behandlung dauerte zwischen elf und 50 Monaten mit einem Mittel von 30,5 Monaten. Bei einem Patienten wurde eine Creme-PUVA-Behandlung für elf Monate durchgeführt. Die Dauer der UVA1-Phototherapie erstreckte sich über einen Zeitraum von einem bis 33 Monaten und lag im Mittel bei zwölf Monaten. Dabei erhielten sieben Patienten eine

systemische PUVA-Photochemotherapie, zwei Patienten eine Bade-PUVA-Behandlung und ein Patient eine Creme-PUVA-Behandlung. Bei vier Patienten wurde eine UVA1-Phototherapie durchgeführt. Die Anzahl der Einzelbehandlungen bei der systemischen Phototherapie schwankte zwischen sechs und 88 und lag im Durchschnitt bei 26,4 Einzelbehandlungen mit 2-3 Einzelbehandlungen pro Woche. Die Anzahl der Einzelbehandlungen bei der Bade-PUVA-Therapie lag zwischen neun und 158 mit einem Mittel von 83,5 Einzelbehandlungen wohingegen die Creme-PUVA-Behandlung 81 Einzelbehandlungen beinhaltete. Demgegenüber lagen die Anzahl der Einzelbehandlungen bei der UVA1-Phototherapie zwischen 30 und 54 mit einem Mittel von 42 Einzelbehandlungen mit einer Frequenz bis zu viermal pro Woche. Die durchschnittliche kumulative Dosis betrug bei der systemischen PUVA-Photochemotherapie 43,56 J/cm², bei der Bade-PUVA-Therapie 326,7 J/cm². Bei der Creme-PUVA-Therapie betrug die kumulative Dosis 296,5 J/cm². Bei der UVA1-Phototherapie lag die mittlere kumulative Dosis bei 2090 J/cm².

3.2 Ergebnisse der verschiedenen Phototherapien bei Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease

3.2.1 Subjektive Beurteilung des Hautbefundes

Für die Auswertung des subjektiven Therapieerfolges wurde die Beurteilung des Hautbefundes durch den behandelten Arzt aufgezeichnet.

Bei den elf Patienten, die mit der systemischen PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, ergab sich folgende Aufteilung. Bei fünf Patienten kam es zum vollständigen Verschwinden der Hautläsionen, bei zwei Patienten wurde eine deutliche Besserung der Hautveränderungen beobachtet und bei vier Patienten konnte keine Verbesserung des Hautbefundes beobachtet werden. Bei dem Patienten, der mit UVA-1 bestrahlt wurde, kam es zum vollständigen Verschwinden der Hautläsionen, wohingegen bei dem mit UVB-311 bestrahlten Patient nur eine partielle Besserung des Hautbefundes festgestellt werden konnte.

3.2.2 Reduktion der immunsuppressiven Therapie

Ziel der Behandlung mit den verschiedenen Formen der Phototherapien war die Reduktion der medikamentösen immunsuppressiven Therapie.

Bei der systemischen PUVA-Photochemotherapie war bei zehn von elf Patienten eine Reduktion der Immunsuppression möglich, ebenso bei den beiden Patienten, die mit UVA-1 beziehungsweise mit UVB-311 bestrahlt wurden. Insgesamt konnte also bei zwölf von 13 Patienten mit akuter GvHD die immunsuppressive Therapie reduziert werden.

Tabelle 15, Reduktion der Immunsuppression bei Patienten mit akuter GvHD

Art der Photo-Therapie	Keine Reduktion	Reduktion	Summe
Systemische PUVA	1 7.69%	10 76.92%	11 84.62%
UVA-1	0 0.00%	1 7.69%	1 7.69%
UVB 311	0 0.00%	1 7.69%	1 7.69%
Summe	1 7.69%	12 92.31%	13 100.00%

3.3 Ergebnisse der verschiedenen Phototherapien bei Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease

3.3.1 Subjektive Beurteilung des Hautbefundes

Für die Auswertung des subjektiven Therapieerfolges wurde die Beurteilung des Hautbefundes durch den behandelten Arzt aufgezeichnet.

Sieben Patienten erhielten eine systemische PUVA-Phototherapie, wobei es bei vier Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Hautveränderungen kam. Bei drei Patienten konnte keine Verbesserung des Hautbefundes festgestellt werden. Bei den beiden Patienten, die mit einer Bade-PUVA-Therapie behandelt wurden, verbesserten sich die Hautläsionen deutlich wie auch bei dem mit einer Creme-PUVA behandelten Patienten. Bei den vier mit UVA-1 bestrahlten Patienten zeigten zwei eine deutliche Besserung der Hautläsionen, wohingegen bei zweien keine Verbesserung zu erkennen war.

3.3.2 Reduktion der immunsuppressiven Therapie

Ziel der Behandlung mit den verschiedenen Formen der Phototherapien war die Reduktion der medikamentösen immunsuppressiven Therapie.

Bei der systemischen PUVA-Phototherapie konnte bei drei von sieben Patienten die immunsuppressive Therapie reduziert werden, ebenso bei einem Patienten, der eine Bade-PUVA-Therapie erhielt. Die Creme-PUVA-Behandlung zog keine Reduktion der Immunsuppression nach sich. Bei den mit UVA-1 bestrahlten Patienten konnte bei zwei Patienten die Immunsuppression reduziert werden, bei zwei Patienten konnte diese nicht reduziert werden. Insgesamt konnte also bei sechs von 14 Patienten mit chronischer GvHD die immunsuppressive Therapie reduziert werden.

Tabelle16, Reduktion der Immunsuppression bei Patienten mit chronischer GvHD

Art der Photo-Therapie	Keine Reduktion	Reduktion	Summe
Systemische PUVA	4 28.57%	3 21.43%	7 50.00%
Bade PUVA	1 7.14%	1 7.14%	2 14.29%
Creme PUVA	1 7.14%	0 0.00%	1 7.14%
UVA-1	2 14.29%	2 14.29%	4 28.57%
Summe	8 57.14%	6 42.86%	14 100.00%

Die Daten wurden in Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten bewertet. Statistische Vergleiche zwischen den Patienten basieren auf exakten Methoden (Fleiss, 1973). Um den Behandlungserfolg zwischen den verschiedenen Bestrahlungsarten zu vergleichen wurde der Fisher`s exakter Test angewandt.

3.4 Ergebnisse der verschiedenen Phototherapien bei Patienten mit akuter und chronischer GvHD

Insgesamt wurden 27 Patienten mit akuter und chronischer GvHD mit verschiedenen Phototherapien behandelt. Ziel war eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie. Bei 18 Patienten war eine Reduktion der Immunsuppression möglich, wohingegen bei neun Patienten die immunsuppressive Medikation nicht reduziert werden konnte.

Tabelle17, Reduktion der Immunsuppression bei den verschiedenen Phototherapien

Art der Photo-Therapie	Keine Reduktion	Reduktion	Summe
Systemische PUVA	5 18.52%	13 48.15%	18 66.67%
Bade PUVA	1 3.70%	1 3.70%	2 7.41%
Creme PUVA	1 3.70%	0 0.00%	1 3.70%
UVA-1	2 7.41%	3 11.11%	5 18.52%
UVB 311	0 0.00%	1 3.70%	1 3.70%
Summe	9 33.33%	18 66.67%	27 100.00%

Es zeigte sich, dass die akute Form der GvHD, unabhängig von der Art der Phototherapie, besser durch eine Phototherapie beeinflusst werden konnte, als die chronische Form der GvHD.

Tabelle 18, Reduktion der Immunsuppression bei akuter und chronischer GvHD unabhängig von der Art der Phototherapie

Art der GvHD	Keine Reduktion	Reduktion	Summe
Akut	1 3.70%	12 44.44%	13 48.15%
Chronisch	8 29.63%	6 22.22%	14 51.85%
Summe	9 33.33%	18 66.67%	27 100.00%

Des weiteren konnte festgestellt werden, dass die systemische PUVA-Phototherapie anderen Therapiemodalitäten überlegen ist, auch hier besonders bei der akuten GvHD.

Tabelle 19, Reduktion der Immunsuppression bei systemischer PUVA Therapie im Vergleich zu anderen Therapieformen

Art der Photo-Therapie	Keine Reduktion	Reduktion	Summe
Systemische PUVA	5 18.52%	13 48.15%	18 66.67%
Andere	4 14.81%	5 18.52%	9 33.33%

Summe	9 33.33%	18 66.67%	27 100.00%
--------------	-------------	--------------	---------------

Tabelle 20, Reduktion der Immunsuppression bei akuter GvHD bei systemischer PUVA Therapie im Vergleich zu anderen Therapieformen

Art der Photo-Therapie	Keine Reduktion	Reduktion	Summe
Systemische PUVA	1 7.69%	10 76.92%	11 84.62%
Andere	0 0.00%	2 15.38%	2 15.38%
Summe	1 7.69%%	12 92.31%	13 100.00%

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die akute Graft-versus-Host Disease besser auf eine Phototherapie, unabhängig von der Art der Phototherapie, anspricht als die chronische Graft-versus-Host Disease.

4. Diskussion

Die akute und chronische Graft-versus-Host Disease der Haut ist eine schwere Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation von HLA-identischen Geschwisterspendern und von HLA-differenten nichtverwandten Spendern.

Derzeit wird bei der akuten und chronischen Graft-versus-Host Disease hauptsächlich die Photochemotherapie (PUVA) angewandt, deren Wirksamkeit auch durch zahlreiche Studien (Hoffner et al, 2009; Leiter et al, 2002) belegt ist. Ebenso existieren verschiedene Studien (Wetzig et al, 2005; Calzavara Pinton et al, 2003) über die erfolgreiche Behandlung der akuten und chronischen GvHD mittels UVA-1-Phototherapie.

Als die wesentlichen Wirkmechanismen der Photochemotherapie werden immunmodulatorische Einflüsse mit Überwiegen der Immunsuppression, die Induktion einer Apoptose und Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels angenommen. Bei der Photochemotherapie trägt wahrscheinlich eine Bremsung der beschleunigten mitotischen Aktivität der Keratinozyten durch Mitosehemmung aufgrund der Ausbildung von Crosslinks zur therapeutischen Wirkung bei. Immunsuppressiv wirken die Depletion und der Funktionsverlust von antigenpräsentierenden Langerhanszellen der Epidermis und dendritischen Zellen der Dermis. Apoptose entsteht nicht nur in den Keratinozyten der Epidermis, sondern auch in den die Dermis oder Epidermis infiltrierenden T-Zellen. Die Photochemotherapie greift auch in den Kollagenstoffwechsel dermalen Fibroblasten ein, dadurch wird die Kollagensynthese durch direkten Einfluss auf die Fibroblasten gebremst und es werden Kollagenasen (Matrix-Metalloproteinasen) induziert, welche das überschüssige Kollagen abbauen. Dies kann die therapeutische Wirkung auf die Sklerodermie der Haut, den Lichen sclerosus et atrophicus und die sklerodermiforme Variante der GvHD erklären.

Das Auftreten einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host Disease erhöhen die Morbidität und Mortalität, besonders hoch sind Morbidität und

Mortalität bei der sklerodermiformen Variante der chronischen Graft-versus-Host Disease mit progressivem Beginn direkt im Anschluss an eine akute Graft-versus-Host Disease (Karrer et al, 2003).

4.1 Therapie durch verschiedene Photo(chemo)therapien bei Patienten mit akuter und chronischer Graft-versus-Host Disease

4.1.1 Photochemotherapien

Bei der PUVA-Therapie unterscheidet man zwischen der systemischen oralen PUVA-Therapie und der topischen PUVA-Therapie.

In den frühen siebziger Jahre wurde erstmals die systemische Photochemotherapie bestehend aus der peroralen Gabe des Photosensibilisators 8-MOP (8-Methoxypsoralen) und nachfolgender UVA-Bestrahlung zur Behandlung der schweren Psoriasis vulgaris eingeführt (Wolff et al, 1975). 1986 wurde dann erstmals die Bade-PUVA-Therapie eingeführt. Ein modifiziertes Verfahren stellt die seit 1998 entwickelte lokale Dusch-PUVA-Therapie dar.

Die Entwicklung der topischen PUVA-Therapien stellte eine gute Alternative zur systemischen PUVA-Therapie dar mit den Vorteilen einer wesentlich geringeren UVA-Belastung bei nebenwirkungsärmerer Anwendbarkeit.

Die UVA1-Phototherapie wurde als erstes bei der atopischen Dermatitis eingesetzt (Krutmann et Schöpf, 1992). Später konnte auch die Wirksamkeit der UVA-1 Phototherapie bei anderen Erkrankungen wie der Urticaria pigmentosa (Stege et al, 1996) oder der zirkumskripten Sklerodermie (Stege et al, 1997) belegt werden.

Bei der UVB-Phototherapie unterscheidet man die Schmalband von der Breitband UVB-Phototherapie. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit der UVB-311 Phototherapie beleuchtet. Eine wesentliche Indikation für die UVB-311

Phototherapie stellt die Behandlung der Psoriasis vulgaris dar. Die UVB-Monotherapie ist die am häufigsten angewandte Phototherapie in der Psoriasisbehandlung. (Beani, 1991).

4.2 Akute und chronische Graft-versus-Host Disease

In der vorliegenden Arbeit wurde beleuchtet, inwieweit die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit akuter und chronischer Graft-versus-Host Disease unter den verschiedenen Phototherapien wie PUVA, UVA-1 und UVB-311 reduziert werden konnte und inwieweit es unter diesen Photochemotherapien zu einer klinischen Verbesserung des Hautbefundes kam. Das Ansprechverhalten der Phototherapien wurde anhand klinischer Verlaufparameter durch einen fachkundigen Arzt evaluiert. Als vollständiges Ansprechen (complete response, CR) wurde das Verschwinden aller Hautläsionen betrachtet. Unter einem teilweisen Ansprechen (partial response, PR) wurde eine signifikante Verbesserung der Hautveränderungen verstanden. Keine Verbesserung der Hautveränderungen wurde mit NR (no response) gekennzeichnet.

Das Patientenkollektiv bestand aus 27 Patienten im Alter von 11 bis 67 Jahren (18 männliche, 9 weibliche) mit teilweise histologisch gesicherter Graft-versus-Host Disease. Hiervon hatten 13 Patienten eine akute GvHD und 14 Patienten eine chronische GvHD, darunter neun Patienten mit der sklerodermiformen und vier mit der lichenoiden Variante. Bei einem Patienten lag eine nicht näher definierte Form der chronischen GvHD vor.

4.2.1 Akute Graft-versus-Host Disease

Betrachtet wurden in dieser Arbeit 13 Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease. Das Geschlechtsverhältnis in unserer Studie lag bei 3:10 (Frauen: Männer). Hiervon wurden 11 Patienten (2 weiblich, 9 männlich) mit einer

systemischen PUVA-Therapie behandelt. Ein Patient erhielt eine UVB-311 Phototherapie sowie eine Patientin eine UVA1-Phototherapie.

Bei 10 Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease konnte durch die systemische PUVA-Therapie eine Reduktion der Immunsuppression erzielt werden, ebenso konnte bei den beiden Patienten, welche mit UVB-311 und UVA-1 Phototherapien therapiert wurden, die immunsuppressive Medikation reduziert werden. Bei einem Patienten konnte trotz systemischer PUVA-Therapie die immunsuppressive Therapie nicht reduziert werden.

Bei fünf der Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease konnte nach Durchführung der systemischen PUVA-Therapie neben der Reduktion der immunsuppressiven Medikation auch eine komplette Remission der Hautläsionen beobachtet werden. Bei zwei Patienten kam es zu einem teilweisen Verschwinden der Hautläsionen bei gleichzeitiger Reduktion der Immunsuppressiva. Jedoch kam es bei vier der Patienten leider zu keiner Veränderung des Hautbefundes, wobei bei drei dieser Patienten die immunsuppressive Therapie reduziert werden konnte, wohingegen bei einem Patienten keine Reduktion der Immunsuppressiva erzielt werden konnte.

Bei der Patientin, welche eine UVA-1-Phototherapie erhielt, kam es zu einem vollständigen Verschwinden der Hautläsionen sowie zu einer Reduktion der immunsuppressiven Medikation.

Bei dem Patienten, der eine UVB 311-Phototherapie erhielt, konnte eine teilweise Remission des Hautbefundes erzielt werden, ebenso konnten die Immunsuppressiva reduziert werden.

4.2.2 Chronische Graft-versus-Host Disease

In dieser Arbeit wurden 14 Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease beobachtet. Das Geschlechtsverhältnis lag bei dieser Studie bei 6:8

(Frauen:Männer). Bei den Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease litten neun Patienten unter der sklerodermiformen und vier Patienten unter der lichenoiden Variante. Bei einem Patienten lag eine nicht näher definierte Form der chronischen Graft-versus-Host Disease vor.

Bei sieben Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease wurde eine systemische PUVA-Therapie durchgeführt. Bei drei dieser Patienten konnte eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie erzielt werden. Bei zwei Patientinnen wurde eine Bade-PUVA-Therapie angewandt, bei einer dieser Patientinnen konnten in Folge der Therapie die Immunsuppressive reduziert werden. Bei dem Patienten, welcher eine Creme-PUVA-Therapie erhielt, konnte die immunsuppressive Medikation leider nicht reduziert werden.

Vier Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease erhielten eine UVA-1-Phototherapie, welche in der Hälfte der Fälle zu einer Reduktion der Immunsuppressiva führte.

Bei vier der Patienten, welche mit einer systemischen PUVA-Therapie behandelt wurden, konnte eine teilweise Verbesserung der Hautläsionen beobachtet werden. Allerdings konnte nur bei drei dieser Patienten auch eine Reduktion der Immunsuppressiva verzeichnet werden. Bei drei Patienten konnte leider keine Verbesserung des Hautbefundes erzielt werden, ebenso konnte bei diesen drei Patienten auch keine Reduktion der immunsuppressiven Therapie verzeichnet werden.

Bei den beiden Patientinnen, welche eine Bade-PUVA-Therapie erhielten, konnte eine teilweise Remission der Hautläsionen beobachtet werden. Die immunsuppressive Medikation konnte bei einer dieser Patientinnen reduziert werden.

Unter der Creme-PUVA-Therapie konnte bei dem Patient bei ausbleibender Reduktion der immunsuppressiven Therapie eine teilweise Besserung der Hautbefunde erzielt werden.

Bei der Hälfte der Patienten konnte nach einer UVA-1-Phototherapie eine teilweise Remission der Hautläsionen gesehen werden, bei diesen zwei Patienten konnte ebenfalls die immunsuppressive Medikation reduziert werden.

4.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Aufgrund der kleinen Fallzahlen unserer Studie, haben alle Zahlenwerte einen rein beschreibenden Charakter, es kann also keine Aussage über die statistische Signifikanz der Werte getroffen werden.

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass alle Therapiemodalitäten (PUVA-Phototherapie, UVA-1 Phototherapie, UVB-311 Phototherapie) bei der akuten Form der Graft-versus-Host Disease ein besseres Ansprechverhalten zeigten als bei der chronischen Form der Graft-versus-Host Disease. Insgesamt konnte bei 92,31% der Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease nach erfolgter Photo(chemo)therapie die immunsuppressive Medikation reduziert werden. Bei 46,15% dieser Patienten kam es zusätzlich zu einer kompletten Remission der Hautläsionen. Bei 23,08% der Patienten zeigte sich eine teilweise Remission des Hautbefundes und bei 30,77% konnte leider keine Verbesserung der Hautläsionen beobachtet werden.

Besonders deutlich wird in unserer Studie, dass vor allem die systemische PUVA-Phototherapie zu einer deutlichen Verbesserung der akuten Graft-versus-Host Disease führt. Hier konnte bei 10 von 11 Patienten (91%) eine Reduktion der Immunsuppressiva erzielt werden. Bei 45,45% dieser Patienten kam es zu einer kompletten, bei 18,18% zu einer partiellen Remission der Hautläsionen. Bei 36,36% konnte keine Verbesserung des Hautbefundes gesehen werden. Allerdings muss hierzu gesagt werden, dass von den 13 Patienten mit akuter Graft-versus-Host Disease 11 Patienten (84,62%) mit einer

systemischen PUVA-Phototherapie behandelt wurden und nur jeweils ein Patient mit einer UVA-1 Phototherapie bzw. UVB-311 Phototherapie.

Das bessere Ansprechen der akuten Form der Graft-versus-Host Disease auf eine systemische PUVA-Phototherapie konnte auch schon in früheren Studien gezeigt werden. So zeigte auch eine Studie von Matsushita et al. aus dem Jahr 2008 eine deutliche Besserung der kutanen Läsionen im Rahmen einer systemischen PUVA-Therapie. Ebenso konnte derselbe Effekt in einer Studie von Furlong et al. aus dem Jahr 2002 beobachtet werden.

Bei der chronischen Graft-versus-Host Disease zeigte diese Studie, dass unter allen Therapiemodalitäten (PUVA-Phototherapie, UVA-1 Phototherapie, UVB-311) nur bei sechs der 14 Patienten (43%) eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden konnte. Bei 64,29% dieser Patienten konnte eine teilweise Remission der Hautläsionen beobachtet werden. Bei 35,71% zeigte sich leider keine Verbesserung des Hautbefundes. Zu einer kompletten Remission kam es bei keinem der Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease.

Speziell bei der systemischen PUVA-Phototherapie, mit welcher sieben Patienten mit chronischer Graft-versus-Host Disease therapiert wurden, konnte nur bei drei Patienten (43%) eine Reduktion der Immunsuppressiva erzielt werden. Bei diesen drei Patienten (42,86%) konnte auch eine teilweise Verbesserung der Hautläsionen gesehen werden.

Auch Leiter et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2002 zeigen, dass nur bei drei der sechs Patienten mit chronischer, sklerodermiformer Graft-versus-Host Disease unter einer Bade-PUVA-Therapie eine komplette Remission der Hautläsionen erreicht werden konnte. Jedoch konnte in dieser Studie bei allen Patienten die immunsuppressive Therapie reduziert werden. In unserer Studie wurde bei zwei Patienten eine Bade-PUVA-Therapie durchgeführt. Bei beiden Patienten konnte eine partielle Remission der Hautläsionen beobachtet werden, jedoch konnte nur bei einem der Patienten die immunsuppressive Therapie reduziert werden.

Insgesamt zeigte sich im Rahmen dieser Arbeit, dass alle Therapiemodalitäten wie systemische PUVA-Therapie, topische PUVA-Therapie, UVA-1 Phototherapie, UVB-311-Phototherapie eine bessere Wirkung (Reduktion der Immunsuppressiva, klinische Besserung des Hautbefundes) bei einer akuten Graft-versus-Host Disease als einer chronischen Graft-versus-Host Disease zeigten.

Ein weitere Limitierung dieser Arbeit, neben den geringen Fallzahlen und der damit verbundenen fehlenden Signifikanz der Werte, stellt die Tatsache dar, dass einzelne Patienten nur sehr kurze Behandlungsdauern (Minimum 3 Behandlungen) aufweisen und wir nicht nachverfolgen konnten, ob eine ambulante Fortführung der Photo(chemo)therapie stattfand. Es kann daher keine Aussage darüber gemacht werden, ob es nach einer eventuellen weiteren ambulanten Weiterbehandlung, doch noch zu einer Besserung des Hautbefundes bzw. zu einer Reduktion der Immunsuppressiva kam. Im Mittel erhielten die Patienten 37,37 Behandlungen.

4.4 Langzeitnebenwirkungen der Photo(chemo)therapien

In der vorliegenden Arbeit konnte auch gesehen werden, dass mit steigender Kumulativdosis der Phototherapie ein besseres Ansprechen der Therapie erzielt werden konnte. Als bedeutende Nebenwirkung ist hierbei das Risiko der Entstehung von Präkanzerosen (aktinische Keratose) und nichtmelanozytären Hauttumoren (Korge et al 2003), insbesondere von spinözellulären Karzinomen nach hohen kumulativen UVA-Dosen (Stern et al, 1998), zu nennen. Umstritten ist die Induktion von Melanomen durch PUVA-Behandlungen (Stern et al., 1997). Da Patienten unter immunsuppressiver Behandlung nach Stammzelltransplantation sowieso eine erhöhte Inzidenz an Hauttumoren haben, sollten diese einen konsequenten UV-Schutz betreiben sowie zusätzlich regelmäßig dermatologisch untersucht werden (Karrer et al, 2001).

4.5 Ausblick

Nach wie vor stellt die akute und chronische Graft-versus-Host Disease eine gefährliche Komplikation mit hoher Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation dar. Obwohl die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation stetig zunimmt, begrenzt die akute und chronische Graft-versus-Host Disease eine breitere Anwendung, so dass weitere Untersuchungen zur Pathogenese der Graft-versus-Host Disease und eventuelle damit verbundene neue Therapieansätze von Nöten sind (Choi et Reddy, 2010).

5. Zusammenfassung

Bei der akuten und chronischen Graft-versus-Host Disease der Haut handelt es sich um eine schwere Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation von HLA-identischen Geschwisterspendern und von HLA-differenten nichtverwandten Spendern. Beide Formen der Graft-versus-Host Disease können zum jetzigen Zeitpunkt nur symptomatisch behandelt werden.

In dieser retrospektiven, nicht randomisierten Studie wurden insgesamt 27 Patienten mit einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host Disease nach allogener Stammzelltransplantation untersucht. Wir führten bei diesen 27 Patienten eine Photo(chemo)therapie mit verschiedenen Wellenlängen durch. Abhängig vom klinischen Hautbefund konnten wir bei einigen Patienten eine Reduktion der systemischen Immunsuppression durchführen.

Insgesamt zeigte sich, dass alle Therapiemodalitäten (systemische PUVA-Phototherapie, topische PUVA-Phototherapie, UVA-1 Phototherapie sowie UVB-311 Phototherapie) bei der akuten Form der Graft-versus-Host Disease ein besseres Ansprechverhalten zeigten als die chronische Form der Graft-versus-Host Disease. Besonders deutlich wird in unserer Studie, dass vor allem die systemische PUVA-Phototherapie zu einer deutlichen Verbesserung der akuten Graft-versus-Host Disease führt, was in einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie sowie Verbesserung der Hautläsionen zu beobachten war. Die gute Wirksamkeit der PUVA-Phototherapie ist bereits in zahlreichen Studien belegt.

Trotz dieser Therapieoption stellt die akute und chronische Graft-versus-Host Disease nach wie vor eine ernstzunehmende Komplikation mit hoher Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation dar. Es bedarf daher weiterer Untersuchungen zur Pathogenese der Graft-versus-Host Disease und eventuelle damit verbundene neue Therapieansätze.

6. Abkürzungsverzeichnis

a GvHD	Akute Graft-versus-Host Disease
AML	Akute myeloische Leukämie
ALD	Adrenoleukodystrophie
APC	Antigenpräsentierende Zellen
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin- Lymphom
c GvHD	Chronische Graft-versus-Host Disease
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CR	Complete Response
CSA	Cyclosporin A
DC	„dendritic cell“, dendritische Zelle
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECP	Extrakorporale Photopherese
G-CSF	Granulozytenstimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-/Makrophagenstimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HLA	„human leucocyte antigen“, humanes Leukozytenantigen
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
IgG-P	IgG-Plasmozytom
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
ML	Mantelzelllymphom
MM	Malignes Melanom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MED	„minimal erythema dose“, minimale Erythemdosis
MPD	Minimale Phototoxizitätsdosis
MTD	„minimal tanning dose“, minimale Bräunungsdosis
MMF	Mycophenolatmofetil
NR	No response
NKC	Natürliche Killerzellen

OMF	Osteomyelofibrose
PR	Partial Response
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Komponente, Hautveränderungen
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PUVA	Psoralen plus UV-A
SAA	Schwere aplastische Anämie
T-ALL	Akute lymphatische Leukämie der T-Zell Linie
Th	T-Helferzellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

7. Literaturverzeichnis

1. Ahmad K, Rogers S, Mc Nicholas PD, Collins P (2007). Narrowband UVB and PUVA in the Treatment of Mycosis Fungoides: A Retrospective Study. *Acta Derm. Venereol.* 87: 413-7
2. Aractingi S, Carosella ED, Gluckman E (1993). Cutaneous manifestations of graft-versus-host reaction. *Ann Dermatol. Venereol.* 125: 620-7
3. Arai S, Vogelsang GB (2000). Management of graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 14:190-204
4. Atkinson K (1990). Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 5: 69-82
5. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola G (2002). Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia Vera. *Br J Dermatol.* 147: 979-981
6. Barnes DWH, Loutit JF (1955). Spleen protection: the cellular hypothesis. In: Bacq ZM (ed) *Radiobiology symposium*. Butterworth, London, pp 134-135
7. Beani JC (1991). Treatment of psoriasis by UVB and PUVA phototherapy. *Rev Pract.* 41: 2177-9
8. Behrens S, Reuther T, von Kobyletzki G, Kastner U, Dierschka T, Kerscher M, Altmeyer P (1998). Bleomycin-induced PSS-like pseudoscleroderma. Case report and review of the literature. *Hautarzt* 49: 725-9
9. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL (2002). Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci.* 26: 205-16
10. Berger CL, Xu AL, Hanton D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL (2001). Induction of human Tumor-loaded dendritic cells. *Int J cancer.* 91: 438-47
11. Berneburg M, Röcken M, Benedix F (2005). Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol.* 85: 98-108
12. Billingham, R.E. (1966). The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 62, 21-78
13. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, Adler KR, Scarborough R, Goldberg SL, Rowley SD (2006). Treatment of extensive chronic graft-versus-host Disease with extracorporeal photochemotherapy. *J Clin Apher.* 21: 181-7
14. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K (2005). Photo-

- therapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 21: 157-65
15. Calzavara Pinton P, Porta F, Izzi T, Venturini M, Capezzer R, Zane C, Notarangelo LD (2003). Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a Treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Haematologica.* 88: 1169-75
 16. Choi S, Reddy P (2010). Graft-versus-host disease. *Panminerva Med.* 52: 111-24
 17. Collin P, Ferguson J (1995). Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol.* 132: 956-63
 18. Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H, Mackie RM (1987). Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy; results of an 8-year-follow-up study. *Br J Dermatol.* 116: 145-152
 19. Craciun LI, Stordeur P, Schandené L, Duvillier H, Bron D, Lambermont M, Goldman M, Dupont E (2002). Increased production of interleukin-10 and Interleukin-1 receptor antagonist after extracorporeal photochemotherapy in Chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 74: 995-1000
 20. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr (1997). Solid cancer after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 336: 897-904
 21. Deeg HJ (1999). Graft-versus-host disease. In: Deeg HJ, Klingemann HG, Phillips GL, van Zant G (eds) *A guide to blood and marrow transplantation*, 3rd edn. Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 127-141
 22. Degitz K, Messer G, Plewig G, Röcken M (1998). Narrow band UVB 311 nm versus broad band UVB. New developments in phototherapy. *Hautarzt.* 49: 795-806
 23. De Lima M, Champlin R (2001). Unrelated donor hematopoietic transplantation. *Rev Clin Exp Hematol.* 5: 100-34
 24. De Misa RF, Azana JM, Harto A, Boixeda P, Moreno R, Ledo A (1994). Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 30: 1037-8
 25. Dirschka T, v. Kobyletzki G, Freitag M (1997). A new treatment modality of localized scleroderma: low-dose UVA 1-phototherapy. *Skin Cancer and UV Radiation.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 455-461

26. Di-Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, Degnan E, Mulford GJ, Scarborough D, Franks AJ Jr, Klainer AS, Bisaccia E (1993). Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 32: 417-21
27. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G (1987). Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med.* 316: 297-303
28. Enk CD, Elad S, Vexler A, Kapelushnik J, Gorodetsky R, Kirschbaum M (1998). Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy. *Bone Marrow Transplant.* 22: 1179-1183
29. Esteban JM, Somlo G (1995). Skin biopsy in allogeneic and autologous bone marrow transplant patients: a histologic and immunohistochemical study and review of the literature. *Mod Pathol.* 8: 59-64
30. Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J (2003). Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. *Expert Opin Pharmacother.* 4: 1525-33
31. Ferrara JL (2007). Novel strategies for the treatment and diagnosis of GvHD. *Best Pract res Clin Haematol.* 20:91-97
32. Ferrara JL (2009). Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors. *J Hematother Stem Cell Res* 9: 299-306
33. Ferrara JL, Cooke KR, Teshima T (2003). The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 78: 181-7
34. Ferrara JL, Deeg HJ (1991). Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 324: 667-674
35. Ferrara JL, Deeg HJ, Burakoff SJ (1997). Graft-versus-host disease, 2nd edn. Marcel Dekker Inc, New York
36. Fesq H, Ring J, Abeck D (2003): Management of polymorphous light eruption: clinical cause, pathogenesis, diagnosis and intervention. *Am J Clin Dermatol.* 4: 399-406
37. Fimiani M, Di Renzo M, Rubegni P (2004). Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 150: 1055-60
38. Fisher RA (1934). Statistical methods for research workers. Edinburgh: Oliver & Boyd
39. Fitzpatrick TB (1988). The validity and practicability of sun reactive skin

- types I through IV. *Arch Dermatol.* 124: 869-871
40. Fleiss JL (1973). *Statistical methods for rates and proportions.* New York: Wiley
41. Foss FM, Gorgun G, Miller KB (2002). Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 29: 719-25
42. Freeman GH, Halton JH (1951). Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika*, 38 (1/2): 141-149
43. Freemer CS, Farmer ER, Corio RL, Altomonte VL, Wagner JE, Vogelsang GB, Santos GW (1994). Lichenoid chronic graft-vs-host disease occurring in a dermatomal distribution. *Arch Dermatol.* 130: 70-2
44. Furlong T, Leisenring W, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Carpenter PA, Deeg HJ, Doney K, Kiem HP, Nash RA, Sanders JE, Witherspoon R, Thompson D, Martin PJ (2002). Psoralen and ultraviolet A irradiation (PUVA) as therapy for steroid-resistant cutaneous acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 8: 206-12
45. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW (2002). Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 47: 191-197
46. Gerber M, Gmeinhardt B, Volc-Platzer B, Kahls P, Greinix H, Knobler R (1997). Complete remission of lichen-planus-like graft-versus-host disease (GvHD) with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Bone Marrow Transplant.* 19: 517-9
47. Gilliam AG, Murphy GF (1997). Cellular pathology of cutaneous graft-versus-host disease. In: Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff SJ, eds. *Graft-vs-host disease*, 2nd edn. New York: Dekker, 291-313
48. Girardi M, Schechner J, Glusac E, Berger C, Edelson R (2002). Trans-immunization and the evolution of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci.* 26: 181-90
49. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease In human recipients of marrow from HLA-matched siblings donors. *Transplantation.* 18: 295-304
50. Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM, Girolomoni G (2003). Medium-versus-high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 49: 679-84

51. Godar DE (1999). UVA 1 Radiation mediates singlet-oxygen and superoxide anion production which trigger two different final apoptotic pathways: the S and P site of mitochondria. *J Invest Dermatol.* 112: 3-12
52. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE (1993). Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extra-corporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 28: 122-4
53. Gorgun G, Miller KB, Foss FM (2002). Immunologic mechanisms of extra-corporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 100: 941-7
54. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, Gratwohl A, Vogelsang GB, van Houwelingen HC, van Rood JJ (1996). Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 334: 281-5
55. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schöpf E, Henz BM, Krutmann J (1996). High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB-therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 107: 419-22
56. Grewe M, Gyufko K, Krutmann J (1995). Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A radiation. *J Invest Dermatol.* 104: 3-6
57. Grimm J, Zeller W, Zander AR (1998). Soluble interleukin-2 receptor serum levels after allogeneic bone marrow transplantation as marker for GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 21: 29-32
58. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlober P, Peter RU, Kerscher M (2000). Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA 1 phototherapy. *J Am Arch Dermatol.* 42: 134-136
59. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D, Kaufmann R, Podda M (2002). Narrowband UV-B Phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. *Transplant.* 74: 1631-1634
60. Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, Mc Nutt NS, Kerscher M (1997). Induction of intestinal collagenase(MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet.* 350: 1295-6
61. Gruss CJ, von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC, Lininger J, Reuther T, Kerscher M, Altmeyer P (2001). Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photoderamtol Photoimmunol Photomed.* 17: 149-

155

62. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J (1999). Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944. Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 141: 497-501
63. Hausermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann BC, Tichelli A, Itin P, Gratwohl A (2008). Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 216: 287-304.
64. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E (1981). Oral 8-Methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA Study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet.* 1: 853-7
65. Herbst RA, Vogelbruch M, Ehnis A, Kiehl P, Kapp A, Weiss J (2000). Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol.* 142: 574-5
66. Heymer B (2002). Clinical and diagnostic pathology of graft-versus-host disease. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
67. Hölzle E, Hofmann C, Plewig G (1980). PUVA-treatment for solar urticaria and persistent light reaction. *Arch Dermatol Res.* 269: 87-91
68. Hölzle E, Rowold J, Plewig G (1992). Aktinische Prurigo. *Hautarzt.* 43: 278-282
69. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P (1999). Narrowband (311 nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 135: 1377-1380
70. Hoffner MV, Carrizosa Esquivel A, Pulpillo Ruiz A, Herrera Saval A, Conejo-Mir J, Camacho FM (2009). Two cases of cutaneous chronic graft-versus-host disease in treatment with psoralen plus ultraviolet-A bath photochemotherapy. *J Drugs Dermatol.* 8: 1027-9
71. Holler E, Ertl B, Hintermeier-Knabe R, Roncarolo MG, Eissner G, Mayer F, Fraunberger P, Behrends U, Pfannes W, Kolb HJ, Wilmanns W (1997). Inflammatory reactions induced by pretransplant conditioning – a alternative target of acute GvHD and complications following allogeneic bone marrow transplantation? *Leuk lymphoma* 25: 217-24
72. Holler E, Kolb HJ, Eissner G, Wilmanns W (1998). Cytokines in GvHD and GvL. *Bone marrow Transplant [Suppl 4]* 22: S3-6
73. Holler E, Kolb HJ, Hintermaier-Knabe R (1993). Role of tumor necrosis

- factor alpha in acute graft-versus-host disease and complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 25: 1234-1236
74. Holler E, Kolb HJ, Möller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, Lehmacher W, Ruckdeschel G, Gleixner B, Riedner C, et al (1990). Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood.* 75: 1011-6
75. Horn TD, Zahurak ML, Atkins D, Solomon AR, Vogelsang GB (1997). Lichen planus-like histopathologic characteristics in the cutaneous graft-versus-host reaction. Prognostic significance independent of time course after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 133: 961-5
76. Hsu MM, Yang CC (2003). Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol.* 149: 888-889
77. Ibbotson SH, Farr PM (1999). The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema. *J Invest Dermatol.* 113: 346-50
78. Jacobson DA, Vogelsang GB (2002). Novel pharmacotherapeutic approaches to prevention and treatment of GvHD. *Drugs.* 62: 879-89
79. Janin A, Socie G, Devergie A, Aractingi S, Esperou H, Verola O, Gluckman E (1994). Fasciitis in chronic graft-versus-host disease. A clinicopathologic Study of 14 cases. *Ann Intern Med.* 120: 993-8
80. Jaschke E, Hönigsmann H (1981). Hydroa vacciniforme-action spectrum. UV-tolerance following photochemotherapy. *Hautarzt.* 32: 350-353
81. Jiang YZ, Kanfer EJ, Macdonald D, Cullis JO, Goldman JM, Barrett AJ (1991). Graft-versus-leukaemia following allogeneic bone marrow transplantation: emergence of cytotoxic T lymphocytes reacting to host leukaemia cells. *Bone Marrow Transplant.* 8: 253 -8
82. Johnson ML, Farmer ER (1998). Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 38: 281-5
83. Karow/Lang, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2006
84. Karrer S (2003). Graft-versus-host disease der Haut. *Hautarzt* 54: 465-80
85. Karrer S, Holler E, Szeimies RM (2001). Kutane Manifestation der Graft-versus-Host-Reaktion. *Med Klein* 96: 457-466
86. van de Kerkhof PC, de Rooij MJ (1997). Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and

- cyclosporin A treatment response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol.* 136: 275-8
87. Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M (1995). Treatment of localized scleroderma by UVA 1 phototherapy. *Lancet.* 246: 1166
88. Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M (1996). PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. *Arch. Dermatol.* 132: 1280-1282
89. Kerscher M, Plewig G, Lehmann P (1994). PUVA-Bad Therapie mit 8-Methoxypsoralen zur Behandlung von palmoplantaren Dermatosen. *H+G.* 69: 110-112
90. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, Dirschka T, Altmeyer P (1998). Low-dose UVA phototherapy for Treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 38: 21-6
91. Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M (1995). PUVA –bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol.* 131: 1210-1211
92. Klein J, Sato A (2000). The HLA-System. First of two parts. Review article. *The New England Journal of Medicine* 343:702-709
93. Klingbiel T, Schlegel PG (1998). GvHD: overview on pathophysiology, incidence, clinical and biological features. *Bone Marrow Transplant.* [Suppl 2] 21: S45-S49
94. Knobler RM, Graninger W, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F, Smolen JS (1992). Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Arthritis Rheum.* 35: 319-24
95. von Kobyletzki G, Kreuter JA, Nordmeier R, Stücker M, Altmeyer P (2000). Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA 1 cold light phototherapy. *Dermatology.* 201: 76-7
96. Korge B (2003). Erhöhtes Hautkrebsrisiko auch 20 Jahre nach systemischer PUVA-Therapie. *Hautarzt.* 54: 1139-1140
97. Kreuter A, Gambichler T, Auermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, Jansen T, Altmeyer P, von Kobyletzki G (2002). Low-dose Ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 46: 251-5
98. Krutmann J (1997). High-dose ultraviolet A1 (UVA1) phototherapy: does it work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 13: 78-81
99. Krutmann J, Diepgen N, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Söhnichsen N,

- Czech W, Kapp A, Stege H, Grewe M, Schöpf E (1998). High-dose UVA1 Therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 38: 589-93
100. Krutmann J, Morita A, Elmets A (2001). Mechanisms of photo(chemo)-therapy. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, eds. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods.* Berlin: Springer. 56-59
101. Krutmann J, Schöpf E (1992). High-dose-UVA 1 phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 176: 120-122
102. Krutmann J, Stege H, Morita A (2001). Ultraviolet A 1 phototherapy: indications and mode of action. In: eds. *Phototherapy and Photodiagnostic Methods.* Berlin: Springer-Verlag. 161-176
103. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, Carabasi MH, Gale RP, Giralt S, Hale GA, Ilhan O, Mc Carthy PL, Socie G, Verdonck LF, Weisdorf DJ, Horowitz MM (2002). Severity of chronic graft-versus-host Disease association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 100: 406-14
104. Leiter U, Kaskel P, Krähn G, Gottlöber P, Bunjes D, Peter RU, Kerscher M (2002). Psoralen plus ultraviolet A-bath phototherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 18: 183-90
105. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED (1974). Histopathology of graft-vs-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplant Proc.* 6: 367-71
106. Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H, Schäfer UW (1997). Transplantation of hematopoietic stem cells I: Definitions, principle indications, complications. *Med Klin.* 92: 480-91
107. Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H, Schäfer UW (1997). Transplantation of hematopoietic stem cells II: Indications for transplantation of hematopoietic stem cells after myeloablative therapy. *Med Klin.* 92: 534-45
108. Lowsky R, Lipton J, Fyles G, Minden M, Meharchand J, Tejpar I, Atkins H, Sutcliffe S, Messner H (1994). Secondary malignancies after bone marrow Transplantation in adults. *J Clin Oncol.* 12: 2187-92
109. Lycka BA, Kaye VN (1988). Acute follicular graft-vs-host disease. *Arch Dermatol.* 124: 1442

110. Mahnke N, Medve-Koenigs K, Megahed M, Neumann NJ (2003). Medium-dose UV-A1 phototherapy. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis. *Hautarzt*. 54: 364-6
111. Malanos D, Stern RS (2007). Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 57: 231-237
112. Malawista SE, Trock DH, Edelson RL (1991). Treatment of rheumatoid arthritis by extracorporeal photochemotherapy. A pilot study. *Arthritis Rheum*. 34: 646-54
113. Mang R, Krutmann J (2005). UVA-1 Phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 21: 103-8
114. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, Horn TD, Freemer CS, Grant J, Vogelsang GB (1999). Etrexinate therapy for refractory sclerodermatous Chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 93: 66-70
115. Marcil I, Stern RS (2001). Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 358: 1042-5
116. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, Beatty PG, Doney K, Mc Donald GB, Sanders JE et al. (1990). A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 76: 1464-72
117. Martino R, Romero P, Subira M, Bellido M, Altes A, Sureda A, Brunet S, Badell I, Cubells J, Sierra J (1999). Comparison of the classic Glicksberg criteria and the IBMTR Severità Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *International Bone Marrow Transplantation Registry. Bone Marrow Transplant*. 24: 283-7
118. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, Fujimoto M, Yamazaki H, Sato S, Takehara K (2008). A case of acute cutaneous graft-versus-host Disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 216: 64-7
119. Mattson MR (2007). Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin. J Oncol Nurs*. 11: 325-8
120. Mc Grath H, Martinez-Osuna P, Lee FA (1996). Ultraviolet-A1 (340 nm) irradiation therapy in systemic lupus erythematoses. *Lupus*. 5: 269-74
121. Menillo SA, Goldberg SL, Mc Kieman P, Pecora AL (2001). Intraoral psoralen ultraviolet A irradiation (PUVA) treatment of refractory oral

- chronic graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 28: 807-8
122. Morita A, Krutmann J (2000). Ultraviolet A radiation-induced apoptosis. *Methods Enzymol.* 319: 302-9
123. Muchenberger S, Schöpf E, Simon JC (1997). Phototherapy with UVA-1 for generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 133: 1605
124. Murphy Gf, Lavker RM, Whitaker D, Korngold R (1991). Cytotoxic folliculitis in GvHD. Evidence of follicular stem cell injury and recovery. *J Cutan Pathol.* 18: 309-14
125. Nestel FP, Price KS, Seemayer TA, Lapp WS (1992). Macrophage priming and lipopolysaccharide-triggered release of tumor necrosis factor alpha during graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 175: 405-13
126. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, Mc Gregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P (2005). Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science.* 309: 1871-4
127. Ohashi Y, Minegishi M, Fujie H, Tsuchiya S, Konno T (1997). Successful treatment of steroid-resistant severe acute GvHD with 24-h continuous infusion of FK506. *Bone Marrow Transplant.* 19: 625-7
128. Owsianowski M, Garbe C, Ramaker J, Orfanos CE, Gollnick H (1996). Therapeutische Erfahrungen mit der Extrakorporalen Photopherese. Technisches Vorgehen, Überwachung und klinische Ergebnisse bei 41 Hautkranken. *Hautarzt.* 47: 114-123
129. Parkman R (1991). Graft-versus-host disease. *Annu Rev Med.* 42: 189-97
130. Piguet PF, Grau GE, Allet B, Vassalli P (1987). Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 166: 1280-9
131. Pinton PC, Capezzeri R, Zane C, De Pantifilis G (2002). Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol.* 47: 410-4
132. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T, Morita A, Krutmann J (1999). Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 41: 47-50
133. Plewig G, Hölzle E, Lehmann P (1986). Phototherapy for photodermatoses. *Curr Probl Dermatol.* 15: 254-64

134. Polderman MC, Govaert JC, Le Cessie S, Pavel S (2003). A double blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 28: 584-7
135. Polderman MC, Huizinga TW, Le Cessie S, Pavel (2001). UVA-1 cold light treatment of SLE. A double blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis.* 60: 112-5
136. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP (2001). Chronic graft-versus-host disease: Clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant.* 28: 121-9
137. Reinauer S, Lehmann P, Plewig G, Heyll A, Söhngen D, Hölzle E (1993). Photochemotherapie (PUVA) der akuten Graft-versus-Host Erkrankung. *Hautarzt.* 44: 708-712
138. Röcken M, Kerscher m, Volkenandt M, Plewig G (1995). Balneophototherapy. *Hautarzt.* 46: 437-50
139. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socie G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM (1997). IBMTR severity Index for Grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 97: 855-64
140. Sale GE, Beauchamp M (1993). Parafollicular hair bulge in human GvHD: a stem cell-rich primary target. *Bone Marrow Transplant.* 11: 223-225
141. Saurat JH (1981). Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Int J Dermatol.* 20: 249-56
142. Sawada H, Isogai Z, Morita A (2003). Altered decortin expression of systemic sclerosis by UVA 1 (340-400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases. *BMC Dermatol.* 3:2
143. Schaller M, Romiti R, Wallenberg A, Prinz B, Woerle B (2001). Improvement of cutaneous manifestations in POEMS syndrome after UVA 1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 45: 969-970
144. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW (2001). Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 44: 999-1003
145. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N, Truelove EL, Sale GE, Buckner CD, Storb R (1984). Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Arch Intern Med.* 144: 888-92
146. Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Weiden PL, Sullivan K,

- Gallucci B, Thomas ED, Storb R (1978). Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol.* 91: 545-70
147. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Trichelle A, Ljungman P, Mc Cann SR, Frickhofen N, Van't Veer-Korthof E, Gluckman E (1993). Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med.* 329: 1152-7
148. Ständer H, Schiller M, Schwarz T (2002). UVA 1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 46: 799-800
149. Sperlman LJ, Robertson JM, Strutton GM, Weedon D (1994). Pityriasis rosea-like eruption after bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 31: 348-51
150. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, Boedeker R, Diepgen T, Dierks K, Goerz G, Ruzicka T, Krutmann J (1997). High-dose UVA 1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 36: 938-44
151. Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J (1997). Cream-PUVA-Photochemotherapy. *Hautarzt.* 48: 89-93
152. Stege H, Schöpf E, Ruzicka T, Krutmann J (1996). High-dose UVA 1 for urticaria pigmentosa. *Lancet.* 347: 64
153. Stern RS (2007). Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis. *N Engl J Med.* 357: 682-90
154. Stern RS, Lunder EJ (1998). Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (Psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A metaanalysis. *Arch Dermatol.* 134: 1582-1585
155. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH (1997). Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 336: 1041-1045
156. Storb R, Prentice RL, Bucker CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg JE, Doney K, Hansen JA, Mason M, Sanders JE, Singer J, Sullivan KM, Withespoon RP, Thomas ED (1983). Graft-versus-host disease and survival in patients With aplastic anemia by marrow graft from HLA-identical siblings. Beneficial effect of protective environment. *N Engl J Med.* 308: 302-7
157. Sullivan KM (1999). Graft-versus-host disease. In: Thomas ED, Blume KG, Jorman SJ (eds) *Hematopoietic cell transplantation*, 2nd edn. Blackwell Science Inc, Malden pp 515-536

158. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, Sale G, Martin P, Witherspoon R, Appelbaum F (1986). Hyperacute graft-vs-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 67: 1172-5
159. Tabbara IA (1996). Allogeneic bone marrow transplantation: acute and late complications. *Anticancer Res*. 16: 1019-26
160. Takeda H, Mitsuhashi Y, Kondo S, Kato Y, Tajima K (1997). Toxic epidermal necrolysis possibly linked of hyperacute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Dermatol*. 24: 635-41
161. Tambur AR, Ortegel JW, Morales A, Klingemann H, Gebel HM, Tharp MD (2000). Extracorporeal photopheresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis. *Transplant Proc*. 32: 747-8
162. Tanaka D, Tanaka A (1992). Cutaneous manifestations and pathophysiology of hyperacute graft-versus-host disease. *Nishinohon J Dermatol*. 54: 232-5
163. Teshima T, Ferrara JL (2002). Understanding the alloresponse: new approaches to graft-versus-host disease prevention. *Semin Hematol* 39: 15-22
164. Thomas ED (1994). The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1990. Bone marrow transplantation- past, present and future. *Scand J Immunol*. 39: 339-45
165. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Bucker CD (1975): Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med*. 292: 895-902
166. Tsoi MS, Storb R, Jones E, Weiden PL, Shulman H, Witherspoon R, Atkinson K, Thomas ED (1978). Deposition of IgM and complement at the Dermoepidermal junction in acute and chronic graft-vs-host disease in man. *J Immunol*. 120: 1485-92
167. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Hönigsmann H, Tanew A (2001). High-dose versus medium-dose UVA 1 phototherapy for patients with Severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 45: 503-7
168. Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C, Bagol M, Kuentz M, Wechsler J, Vernant JP (1990). Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 23: 870-5
169. Vogelsang GB (2001). How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 97: 1196-1201

170. Vogelsang GB, Arai S (2001). Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. *Bone Marrow Transplant.* 27: 1255-62
171. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM, Wingard JR (1992). Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 326: 1055-8
172. Volc-Platzer B (1992). Graft-versus-host disease. *Hautarzt.* 43: 669-677
173. Wallenfang K, Stadler R (2001). Association between UVA 1 and PUVA bath therapy and development of malignant melanoma. *Hautarzt.* 52: 705-7
174. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudenau P, Krueger JG (1999). Suberythemogenic narrowband UVB is markedly more effective than Conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 40: 893-900
175. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS (2001). Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 44: 837-46
176. Watanabe T, Kajiume T, Abe T, Kawano Y, Iwai A, Iwai T, Takaue Y, Kuroda Y (2000). Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in children with hematologic malignancies from HLA-matched siblings. *Med Pediatr Oncol.* 34: 171-6
177. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M (2004). No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venerol.* 84: 370-4
178. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Hegenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK (2005). Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA 1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant.* 35: 515-9
179. White JM, Creamer D, du Vivier AW, Pagliuca A, Ho AY, Devereux S, Salisbury JR, Mufti GJ (2007). Sclerodermatous graft-versus-host disease: Clinical spectrum and therapeutic challenges. *Br J Dermatol.* 156: 1032-8
180. Wiesmann A, Weller A, Lischka G, Klingebiel T, Kanz L, Einsele H (1999). Treatment of acute graft-versus-host disease with PUVA (psoralen and ultraviolet irradiation): results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 23: 151-5

181. Wilson BB, Lockman DW (1994). Linear lichenoid graft-vs-host disease. Arch Dermatol. 130: 1206-8
182. Wlascheck M, Heinen G, Poswig A, Schwarz A, Krieg T, Scharffetter-Kochanek K (1994). UVA-induced autocrine stimulation of fibroblasts derived collagenase/MMP 1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. Photobiol. 59: 550-556
183. Wolff K, Hönigsmann H, Gschart F, Konrad K (1975). Photochemotherapy of psoriasis: clinical experiences with 152 patients (author's transl). Dtsch Med Wochenschr. 100: 2471-7
184. Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB (1994). Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. Blood. 83: 2360-7
185. Yoo EK, Rook AH, Elenitas R, Gasparro FP, Vowels BR (1996). Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: Relevance to mechanism of therapeutic action. J Invest Dermatol. 107: 235-242
186. Zane C, Leali C, Airo P, De Panfilis G, Pinton PC (2001). "High-dose" UVA 1 therapy of widespread plaque-type, nodular and erythrodermic mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 44: 629-33

Danksagung

Die Dissertation wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie der Universität Tübingen durchgeführt.

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Berneburg bedanken, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Mein besonderer Dank geht an meinen Betreuer Dr. med. Oliver Weber, der mit seiner Betreuung und seinem Engagement den größten Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat.

Für die biometrische Betreuung bedanke ich mich ganz herzlich bei Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Dr. med. Christoph Gonser und Frau Dr. med. Öznur Bostanci.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Mutter Magdalene Geist, die mich während meines Studiums stets in jeder Hinsicht unterstützt hat, von Herzen bedanken.

Lebenslauf

Name: Sabine Höhne, geb. Geist
Geburtsdatum: 03.07.1980
Geburtsort: Backnang
Familienstand: verheiratet

Schulbildung: 1987 – 1991
Grundschule, Sulzbach/Murr
1991 – 2000
Heinrich-von-Zügel-Gymnasium, Murrhardt
Abschluss: Abitur, Note 1,8

Studium: 04/2001 bis 05/2008
Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls
Universität in Tübingen
Ärztliche Vorprüfung: 10.09.2003
Ärztliche Prüfung: 20.05.2008

Famulaturen: 01.03.2004 – 31.03.2004
in der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses
Backnang

09.08.2004 – 07.09.2004
in einer chirurgischen Praxis in Backnang

12.09.2005 – 12.10.2005
in der Universitätskinderklinik Tübingen

06.03.2006 – 03.04.2006
in der Kinderklinik des Diakoniekrankenhauses
Schwäbisch Hall

Praktisches Jahr: 28.08.2006 – 29.07.2007 im Klinikum Esslingen
1. Tertial: Chirurgie

2. Tertial: Innere Medizin

3. Tertial: Wahlfach Pädiatrie

Berufliche Tätigkeit: seit 1. Oktober 2008 Assistenzärztin in der
Medizinischen Klinik der Rems-Murr-Klinik
Schorndorf