

Untersuchungen zu Veränderungen im Einsatz
phototherapeutischer Modalitäten von 1986 – 2010 am
Universitätsklinikum Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schmidt, Sophia Romy Caroline

2015

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Berneburg

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Ghoreschi

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Photo(chemo)therapie	1
1.2 Physikalische Grundlagen der Phototherapie	2
1.3 Phototherapeutische Modalitäten	4
1.3.1 UVA und UVA1-Phototherapie	4
1.3.1.1 Wirkmechanismus von UVA und UVA1	5
1.3.1.2 Indikationen der UVA und UVA1-Phototherapie	6
1.3.1.3 Nebenwirkungen der UVA und UVA1-Phototherapie	7
1.3.2 Photochemotherapie (PUVA)	7
1.3.2.1 Wirkmechanismus von PUVA	9
1.3.2.2 Indikationen der PUVA	10
1.3.2.3 Nebenwirkungen der PUVA	11
1.3.3 UVB und UVB-311-nm Phototherapie	12
1.3.3.1 Wirkmechanismus von UVB und UVB-311-nm	13
1.3.3.2 Indikationen der UVB und UVB-311-nm-Phototherapie	13
1.3.3.3 Nebenwirkungen der UVB und UVB-311-nm-Phototherapie	14
1.4 Kontraindikationen	15
1.5 Phototherapie an der Universitäts-Hautklinik Tübingen	16
1.6 Zielsetzung der Arbeit	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	20
2.2 Auswahlkriterien	21
2.3 Erhobene Daten	23
2.4 Allgemeine Durchführung der Therapieformen	24
2.4.1 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der UVB und UVB-311-nm-Phototherapie in Tübingen	24
2.4.2 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der UVA	

Inhaltsverzeichnis

und UVA1-Phototherapie in Tübingen	25
2.4.3 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der PUVA- Photochemotherapie in Tübingen	26
2.5 Statistik	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Häufigkeiten der Diagnosen	30
3.2 Wahl der Therapieform	32
3.2.1 Häufigkeiten der ersten Therapiemodalität	32
3.2.2 Häufigkeiten der zweiten Therapiemodalität	33
3.3 Entwicklungen von 1986-2010 bei der Wahl der Therapieformen	34
3.3.1 Entwicklungen von 1986-2010 bei der Wahl der ersten Therapieform	34
3.3.2 Entwicklungen von 1986-2010 bei der Wahl der zweiten Therapieform	38
3.4 Wahl der Therapieform in Bezug auf die Diagnose	39
3.4.1 Wahl der Therapieform bei Psoriasis	39
3.4.2 Wahl der Therapieform bei atopischer Dermatitis	40
3.4.3 Wahl der Therapieform bei Prurigo	40
3.4.4 Wahl der Therapieform bei Vitiligo	41
3.4.5 Wahl der Therapieform bei Mycosis fungoides	42
3.4.6 Wahl der Therapieform bei Psoriasis palmoplantaris	42
3.4.7 Wahl der Therapieform bei dyshidrosiformen Hand- und Fußekzem	43
3.4.8 Wahl der Therapieform bei weiteren Diagnosen	44
3.5 Anzahl der Sitzungen	45
3.5.1 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVA	45
3.5.2 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVA1	45
3.5.3 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVB	46
3.5.4 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit systemischer PUVA	46
3.5.5 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit Bad PUVA	47
3.5.6 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit Creme PUVA	48
3.5.7 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVB-311-nm	48
3.6 Kumulative Dosen der ersten Therapiemodalität	49
3.6.1 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVA	49
3.6.2 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVA1	49
3.6.3 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB	50

Inhaltsverzeichnis

3.6.4 Kumulative Dosen bei Therapie mit systemischer PUVA	50
3.6.5 Kumulative Dosen bei Therapie mit Bad PUVA	51
3.6.6 Kumulative Dosen bei Therapie mit Creme PUVA	52
3.6.7 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB-311-nm	52
3.7 Kumulative Dosen der zweiten Therapiemodalität	53
3.7.1 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB als zweiter Therapiemodalität	53
4 Diskussion	54
4.1 Betrachtung der Ergebnisse	55
4.1.1 Häufigkeiten der Diagnosen	55
4.1.2 Entwicklungen bei der Wahl der Therapieformen	56
4.1.3 Entwicklungen bei der Anzahl der Sitzungen	61
4.1.4 Entwicklungen bei den kumulativen Dosen der einzelnen Modalitäten	62
4.2 Schlussfolgerungen und Ausblick	63
5 Zusammenfassung	66
6 Erklärung zum Eigenanteil	68
7 Danksagung	69
8 Lebenslauf	70
9 Literaturverzeichnis	71

Abkürzungsverzeichnis

5-MOP	5-Methoxypsoralen
8-MOP	8-Methoxypsoralen
Abb.	Abbildung
Bad-PUVA	Photochemotherapie durch Applikation von Psoralen mittels einer Badeanwendung plus UVA
bzw.	beziehungsweise
chron.	chronisch
cm ²	Quadratcentimeter
Creme-PUVA	Photochemotherapie durch Applikation von Psoralen mittels einer Cremeanwendung plus UVA
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
dyshidr. Hand- und Fußekzem	Dyshidrosiformes Hand- und Fußekzem
et al.	et alteri, und andere
ggf.	gegebenen falls
GvHD	Graft-versus-Host Disease
h	hour, Stunde
ID-Nummer	Identifikations-Nummer
IL	Interleukin
J/cm ²	Joule pro Quadratcentimeter
m	männlich
Max.	Maximal
MED	“minimal erythema dose”, minimale Erythemdosis
ml	Milliliter
mm	Millimeter

Abkürzungsverzeichnis

n	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
PUVA	Photochemotherapie mit Psoralen plus UVA
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
s.	siehe
sys. PUVA	Photochemotherapie mit systemischer Gabe von Psoralen plus UVA
Tab.	Tabelle
Tbl.	Tablette
TNF	Tumornekrosefaktor
UVA	Ultraviolettstrahlung A (320-400 nm)
UVA1	Ultraviolettstrahlung A1 (340–400 nm)
UVB	Ultraviolettstrahlung B (280–320 nm)
UVC	Ultraviolettstrahlung C (200–280 nm)
UVB-311-nm	Ultraviolettstrahlung B (311nm)
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Photo(chemo)therapie

Bereits in der Antike wurde der positive Effekt der Sonnenstrahlung auf diverse Hautkrankheiten beobachtet und gezielt als Heliotherapie eingesetzt[1]. Vor über 3000 Jahren gab es sowohl in Ägypten als auch in Indien schon Behandlungen, bei denen Vitiligo-Patienten mit photosensibilisierenden Pflanzenextrakten eingerieben und dem Sonnenlicht ausgesetzt wurden[2]. Aus diesem Ansatz heraus entwickelte sich durch zahlreiche empirische Studien, sowie durch Grundlagenforschung und technische Errungenschaften des 20. Jahrhunderts die moderne Photo(chemo)therapie. Sie stellt auch heute noch eine wichtige Therapieform der Dermatologie dar.

Das Fundament dieser Entwicklung zur heutigen Form der Photo(chemo)therapie wurde zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts von Niels Finzen gelegt, der kutane Tuberkulose mit natürlicher UV-Strahlung therapierte und dafür den Nobelpreis der Medizin erhielt [3]. Weitere Vorreiter waren Goeckerman, der ebenfalls Sonnenlicht zur Therapie von Psoriasis vulgaris einsetzte und Willibald Gebhard, der bereits 1898 in seinem Buch *Die Heilkraft des Lichtes* Indikationen und Methoden für die Phototherapie beschrieb [4].

Mitte des 20. Jahrhunderts gelang es aus den bis dahin gängigen Pflanzenextrakten die photosensibilisierenden Wirkstoffe (Furocumarine) zu isolieren und diese synthetisch herzustellen [5]. Das auch heute noch in Deutschland am häufigsten zur Photochemotherapie eingesetzte Furocumarin 8-Methoxypsoralen (8-MOP) wurde erstmals 1953 von Lerner et al. zur gleichmäßigen Photosensibilisierung der gesamten Körperoberfläche oral verabreicht [6].

Der große Durchbruch der Phototherapie nahm Mitte der 70er Jahre mit der Entwicklung von leistungsstarken Bestrahlungs- und Dosimetriegegeräten seinen

Einleitung

Anfang. Von nun an konnte UVA- statt Sonnenstrahlung in kontrollierten Dosen verwendet werden. Aus dieser Zeit stammen auch die ersten systematischen Untersuchungen von Wolff und Fitzpatrick, die zeigen konnten, dass Psoriasis durch systemische Gabe von Photosensibilatoren in Kombination mit UVA-Bestrahlung deutlich gebessert wird [7, 8]. Diese Erfolge in der Photochemotherapie bewirkten eine schnelle Durchsetzung dieser Behandlungsform für Psoriasis und eine ausgiebige Forschung während der folgenden Jahrzehnte auf diesem Gebiet, sodass weitere Photomodalitäten eingeführt und das Indikationsspektrum stark erweitert werden konnte.

So stellten zum Beispiel Mutzhas et al [9] 1981 einen UVA1- Hochdruckstrahler vor, verwendet damals vorwiegend zur Phototestung und Photoprovokation bei Lichtdermatosen [10]. Von Krutmann und Schöpf wurde dann 1992 die Therapie des atopischen Ekzems mit hohen Dosen von UVA1 eingeführt [11].

Heute hat die Photo(chemo)therapie ein sehr großes Anwendungsspektrum und stellt eine wesentliche Säule in der Behandlung durch Dermatologen dar. In der Regel kommen die Modalitäten UVA1, UVB, Breitband-UVA/UVB-Kombinationstherapie, UVB-311-nm sowie systemische und topische PUVA zum Einsatz.

1.2 Physikalische Grundlagen der Phototherapie

Die optische Strahlung gliedert sich in verschiedene Wellenlängenbereiche, die vom Menschen unterschiedlich wahrgenommen werden und unterschiedliche Effekte auf die Haut ausüben. Insgesamt umfasst sie Wellenlängen von 200 nm bis etwa 1mm.

Der Bereich von Wellenlängen zwischen 200 und 400 nm wird als Ultraviolett-Strahlung (UV-Strahlung) bezeichnet und hat den größten Anteil an der photobiologischen Wirkung von Licht [1]. Sichtbares Licht umfasst Wellenlängen von 400 bis 800 nm und hat nur geringe photobiologische Auswirkungen, die bis heute nicht abschließend geklärt sind.

Einleitung

Zudem existiert Infrarot-Strahlung, die Wellenlängen von 800 nm bis 1 mm einschließt. Infrarot führt zur Erwärmung der Haut; weitere biologische Wirkungen von Infrarotstrahlung und sichtbarem Licht sind Gegenstand der derzeitigen Forschung [12].

Die UV-Strahlung wiederum gliedert sich ebenfalls in Unterbereiche, die sich in ihren spezifischen Auswirkungen auf die Haut unterscheiden.

Tabelle 1: Einteilung der UV-Strahlung

Wellenbereich	Abkürzung	Wellenlänge
Kurzwelliges UV	UV-C	≤ 280 nm
Mittelwelliges UV	UV-B	280–320 nm
	UVB-311-nm	311 nm
Langwelliges UV	UVA	320–400 nm
	UV-A1	340–400 nm

Quelle der Tabelle 1 [1]

Die Wirkung der UV-Strahlung steht in direktem Zusammenhang mit ihrem Energiegehalt. Im Allgemeinen gilt der Grundsatz, dass Strahlung mit abnehmender Wellenlänge an Energie zunimmt.

Kurzwellige UVC-Strahlung mit ≤ 280 nm ist hochenergetisch, nimmt aber aus biologischer Sicht eine untergeordnete Rolle ein, da sie durch die Ozonschicht der Stratosphäre abgefiltert wird [13]. Sie findet auch in der Phototherapie - aufgrund ihrer geringen Eindringtiefe in die Haut - keine Anwendung, wird aber für in vitro Untersuchungen (zur Provokation von UV-induzierten DNA-Veränderungen) häufig verwendet [12].

Mittelwellige UV-B-Strahlung (280-320 nm) hingegen wird nur zum Teil durch die Ozonschicht abgefiltert und kann so eine natürliche biologische Wirkung entfalten [13].

Einleitung

Die Wellenlängen erreichen zu etwa 35-40% das Stratum basale der Epidermis und werden hier hauptsächlich von Komponenten wie Keratinozyten, Melanin und Langerhanszellen absorbiert [14]. Etwa 15% der Strahlen erreichen die Dermis. Einer der natürlichen biologischen Effekte der UVB-Strahlung ist beispielsweise Sonnenbrand oder Bräunung der Haut.

Langwellige UVA-Strahlung mit Wellenlängen von 320-400 nm kann Fensterglas durchdringen und ist in etwa 1000-fach energieärmer als UVB-Strahlung. Sie ist ebenfalls in der Lage, die Epidermis zu durchdringen, wird zum größten Teil in der Dermis absorbiert und löst unter anderem oxidativen Stress aus [13].

1.3 Phototherapeutische Modalitäten

1.3.1 UVA und UVA1-Phototherapie

Zu Beginn der Phototherapie wurde das gesamte UVA-Spektrum zur Phototherapie verwendet. Zudem wurde Breitband-UVA auch lange Zeit in Kombination mit UVB zur Therapie der atopischen Dermatitis eingesetzt, da Studien ein besseres Ansprechverhalten als bei Monotherapie zeigten [15, 16].

Seit der Einführung der UVA1- Hochdosisstrahler 1981 gewann diese Therapieform zunehmend an Bedeutung. Mit dieser neuen Therapiemodalität konnten nun auch bisher therapierefraktäre Krankheitsbilder wie die Graft-versus-Host Disease oder sklerosierende Hautkrankheiten gebessert werden [17].

Als UVA1 wird der langwellige, energiearme Anteil, mit Wellenlängen von 340 - 400 nm, der UVA-Strahlung bezeichnet [18]. Bei der Phototherapie mit UVA1 können drei verschiedene Formen unterschieden werden; sie unterteilt sich in die Hochdosis UVA1-Bestrahlung mit Dosen bis zu 130 J/cm² [18], Mitteldosis UVA1-Bestrahlung mit Dosen zwischen 30 und 50 J/cm² und die Niedrigdosis-Bestrahlung mit Dosen von bis zu 30 J/cm².

Einleitung

1.3.1.1 Wirkmechanismus von UVA und UVA1

Die übergeordneten Mechanismen der Photo- und Photochemotherapie im Allgemeinen sind Induktion von DNA-Schäden, Apoptose und eine immunomodulatorische Wirkung mit Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels [19].

Das Zusammenspiel all dieser UV-induzierten Abläufe ist entscheidend für die molekulare und zelluläre Wirkung; ihre Ausprägung und Intensität sind dabei abhängig von der jeweiligen Wellenlänge. Allerdings ist bis heute nicht im Detail geklärt, wie diese Mechanismen zeitlich und kausal untereinander zusammenhängen und in welchen Zellen sie welche Rolle spielen [12].

Die UVA-Phototherapie im Speziellen löst im Gewebe oxidativen Stress aus, hervorgerufen durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie Thyminglykole oder 8-oxo- Guanosine [20]. Diese wiederum verursachen irreversible DNA-Schäden. Überschreiten die DNA-Schäden ein für die UV-exponierten Zellen tolerables Maß, wird Apoptose induziert [21]. Da die UVA-Strahlung aufgrund ihrer größeren Eindringtiefe auch die Dermis erreicht, kann sie neben Fibroblasten, dermalen dendritischen Zellen und Endothelzellen auch die Haut infiltrierende Entzündungszellen wie T-Lymphozyten, Mastzellen und neutrophile Granulozyten beeinflussen [22, 23].

UVA ist in der Lage, über Beeinflussung dermalen Fibroblasten wirksam in den Kollagenstoffwechsel einzugreifen. Die Kollagensynthese wird erstens durch direkten Einfluss auf die Fibroblasten gebremst, und zweitens induziert UVA eine Hochregulierung der Expression von Kollagenasen, welche das überschüssige Kollagen abbauen [24]. Diese Vorgänge, in Kombination mit einer möglichen Immunsuppression, führen zu einer reduzierten Infiltration der Haut durch Entzündungszellen und einer verstärkten Kollagendegradierung. Dies kann die positive Wirkung auf sklerosierende Erkrankungen der Haut erklären [25]. Die Reduktion der T-Zellen ist Ursache für die Zerstörung des Tumorinfiltrates bei Mycosis fungoides und für die Reduktion des entzündlichen Infiltrates bei Psoriasis und atopischer Dermatitis [26, 27].

Einleitung

1.3.1.2 Indikationen der UVA und UVA1- Phototheapie

Hauptanwendungsbereich der UVA-Phototherapie (in Kombination mit UVB als zweiter Therapieform) war lange Zeit die atopische Dermatitis [28, 29]. Außerdem wurde die kombinierte Therapie von UVA- und UVB-Bestrahlung ebenfalls zur Behandlung von Schuppenflechte eingesetzt [30].

UVA1 hingegen wird heute bei kutanem T-Zell-Lymphom vom Typ der Mycosis fungoides [31, 32], dyshydrotischen Handekzemen [33] und chronischer sklerodermiformer GvHD [34, 35] angewendet. Es hat sich ebenfalls bei weiteren T-Zell-vermittelten Hauterkrankungen wie kutaner Sarkoidose [36], Pityriasis lichenoides [37], Granuloma anulare [38] und Mucinosis follicularis [39] bewährt.

Zudem wird UVA1 bei Bindegewebserkrankungen wie der systemischen Sklerodermie oder Morphea [40-43] eingesetzt. Weitere Anwendungsgebiete sind Urticaria pigmentosa [44], extragenitaler Lichen sclerosus [45] und medikamenteninduzierte Pseudosklerodermie [46].

Eine Therapie der Psoriasis vulgaris mit Mitteldosis UVA1 zeigte keine nennenswerte Wirksamkeit [47, 48]. Für die atopische Dermatitis konnte eine Überlegenheit von UVB-311-nm gegenüber UVA1 gezeigt werden [49].

Einleitung

1.3.1.3 Nebenwirkungen der UVA bzw. UVA1-Phototherapie

Im Allgemeinen ist die Bestrahlung mit UVA oder UVA1 als eine nebenwirkungsarme Therapieform zu betrachten.

Akut auftretende Effekte

Als häufigste akute Nebenwirkung der UVA bzw. UVA1-Therapie wird eine sonnenbrandähnliche Erythembildung durch die kombinierte Einwirkung von UV-, Licht- und Infrarot-Strahlung beobachtet. Zudem besteht die Möglichkeit einer Hyperpigmentierung und Provokation einer polymorphen Lichtdermatose oder Herpes simplex [10]. Sie tritt hauptsächlich bei der Anwendung der Hochdosis UVA1-Bestrahlung auf.

Langzeiteffekte

Die Langzeitrisiken der UVA1-Therapie sind teilweise noch spekulativ; als gesichert gilt eine vorzeitige Hautalterung. Darüber hinaus wird ein erhöhtes Hautkrebsrisiko kontrovers diskutiert[50, 51].

1.3.2 Photochemotherapie (PUVA)

Die Photochemotherapie stellt eine Kombination aus systemischer oder topischer Applikation von Psoralen mit anschließender UVA-Bestrahlung dar.

Obwohl bereits Mitte der 70er Jahre von Fischer et al. eine Form der Bade-PUVA vorgestellt wurde [52], fand die topische Gabe der Psoralene anfänglich keine große Beachtung. Die überzeugende Wirksamkeit der systemischen PUVA schien weitere Behandlungsmethoden zunächst überflüssig zu machen. Erst Mitte der 80er Jahre wurden wieder verstärkt topische Formen der PUVA angewendet, da man eine Therapieform ohne die teilweise starken Nebenwirkungen und Einschränkungen der Patienten durch die systemische PUVA zu finden hoffte.

Einleitung

Studien konnten zeigen, dass die Bad-PUVA diesen Anforderungen gerecht wird, bei gleicher Effektivität deutlich weniger unerwünschte Effekte mit sich bringt und die Lebensqualität der Patienten weniger einschränkt [53-55]. Das Meiden von Sonnenexposition und Tragen einer Schutzbrille für bis zu 24 Stunden nach der Bestrahlung wird aufgrund der nur kurz andauernden Photosensibilisierung überflüssig [56, 57]. Zudem ist die Photosensibilisierung der Haut durch Bad-PUVA wesentlich stärker, sodass geringere UVA-Dosen bei der Bestrahlung benötigt werden, und die kumulativen Dosen lediglich 10-25% der kumulativen Dosen der systemischen PUVA betragen [53, 58]. Die systemische Aufnahme des Photosensibilisators bei topischer Anwendung ist sehr gering; deshalb betragen die Serumspiegel lediglich in etwa 4% der sonst therapeutisch benötigten Konzentrationen ($< 4 \text{ ng/ml}$) [59]. Diese niedrigen Serumspiegel führen zu einem Wegfall der systemischen Nebenwirkungen [59-62]. Es zeigt sich, dass seit Mitte der 80er Jahre die klassische systemische PUVA vielfach durch die Bad-PUVA ersetzt wurde [53, 54, 58, 63-65].

Allerdings muss für die Bad-PUVA-Behandlung auch ein relativ großer zeitlicher und logistischer Aufwand betrieben werden, der hohe Kosten anfallen lässt. Dieses Problem sollte durch die Einführung der Creme-PUVA-Behandlung gelöst werden. Man strebte zudem an, durch diese Form der topischen Gabe auch gezielt kleinflächige, umschriebene Erkrankungen therapieren zu können, wohingegen die Bad-PUVA-Therapie nur die Möglichkeit der Ganz- oder Teilkörperbäder, wie Hand- und Fußbäder, bietet. Es stellte sich heraus, dass bei der Creme-Anwendung eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs nicht gewährleistet werden konnte und zum Teil starke Nebenwirkungen und erhöhte 8-MOP-Plasmakonzentrationen auftraten [66-70].

Die Creme-PUVA-Behandlung in dieser Form konnte sich nicht dauerhaft durchsetzen; allerdings erzielten einige Studien seit Mitte der 90er Jahre auf diesem Gebiet mit veränderten Konzentrationen und anderen Trägermedien gute Erfolge [71-73].

Trotz unbestrittener Vorteile, wie z.B. dem Fehlen systemischer Nebenwirkungen oder niedriger kumulativer UVA-Dosen, wird die Durchführung

Einleitung

der Bad-PUVA-Photochemotherapie in der dermatologischen Praxis durch die, mit dem Badevorgang verknüpften räumlichen und personellen Anforderungen, erschwert und daher eher von dermatologischen Kliniken angeboten.

1.3.2.1 Wirkungsmechanismus von PUVA

Wie auch bei der UVA1-Bestrahlung, erreicht die Strahlung bei der PUVA-Therapie sowohl epidermale als auch dermale Strukturen und entfaltet hier ihre Wirksamkeit [12, 23, 31]. In erster Linie handelt es sich hierbei ebenfalls um antiproliferative Effekte, PUVA-induzierte Apoptose und insbesondere eine immunmodulatorische Wirkung [19].

Über die Effekte der reinen UVA1-Therapie hinaus führt die Verwendung eines Photosensibilisators zusammen mit nachfolgender UVA-Bestrahlung dazu, dass der Photosensibilisator zwischen den DNA-Strängen der bestrahlten Zelle interkaliert, und die UVA-Strahlung beide Stränge durch Crosslinkbildung kovalent verbindet [20]. Die Crosslinkbildung behindert die Neosynthese der DNA und somit die Zellteilung der Keratinozyten der Epidermis; hieraus folgt eine transiente Hemmung der Zellproliferation [74-78].

Mit steigender Zahl an DNA- Schäden kommt es schließlich zur Ausbildung zytotoxischer bzw. apoptotischer Prozesse [79]. In hohem Maße scheinen vor allem die gewebeinfiltrierenden T-Lymphozyten in der Epidermis und Dermis auf eine photochemotherapeutisch induzierte Apoptose anzusprechen [27, 80]. Dies kann die Erfolge der PUVA-Therapie bei primär T-Zell vermittelten Diagnosen wie atopischer Dermatitis, Psoriasis und kutanem T-Zelllymphom erklären. Wie genau diese Mechanismen zur T-Zellapoptose führen ist bis heute nicht abschließend gesichert.

Als wesentliche immunregulatorische Mechanismen werden die Freisetzung löslicher Mediatoren und die Beeinträchtigung der Expression von Adhäsionsmolekülen betrachtet. Beide Theorien sind noch spekulativ. Gesichert ist aber, dass bei erfolgreicher PUVA-Therapie eine Reduktion der Expression des interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 (ICAM-1) auf der Oberfläche von

Einleitung

epidermalen Keratinozyten erfolgt [81]. Eine gesteigerte Expression von ICAM-1 gilt als charakteristisch für viele entzündliche Dermatosen wie Psoriasis und atopische Dermatitis [82]. Zudem konnten Studien eine deutliche Suppression der Immunzellen, wie z. B. Langerhans-Zellen [83, 84] und T-Lymphozyten [65, 85], durch PUVA-Therapie nachweisen.

1.3.2.2 Indikationen der PUVA

Die Hauptindikationsbereiche der PUVA-Therapie sind mittelschwere und schwere Formen der Psoriasis vulgaris [86] sowie atopische Dermatitis und Mycosis fungoides [87-89]. Zudem wird eine Vielzahl weiterer Diagnosen [90-98] ebenfalls mit Psoralen und UVA therapiert. Tabelle 2 zeigt die häufigsten Indikationen für die Photochemotherapie.

Tabelle 2: Die häufigsten Indikationen für die Photochemotherapie

Diagnose	PUVA oral	PUVA- Vollbad	PUVA-Hand-, Fuß-Bad
Psoriasis vulgaris	+	+	
Palmoplantare Psoriasis			+
Atopisches Ekzem	+	+	
Dyshidrosiformes und hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem			+
Parapsoriasis en plaques	+	+	
Mycosis fungoides	+	+	
Lymphomatoide Papulose	+	+	
Morphea	+	+	
Akute und chronische (sklerodermiforme) GvHD	+	+	
Lichen ruber planus	+	+	+
Photodermatosen Polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria, chronische aktinische Dermatitis, Hydroa vacciniformia, aktinische Prurigo	+		

Quelle der Tabelle 2: [1]

Einleitung

1.3.2.3 Nebenwirkungen der PUVA

Akut auftretende Effekte

Die am häufigsten beschriebene akute Nebenwirkung ist die phototoxische Reaktion, die sich durch ein Erythem darstellt. In seltenen Fällen kann bei höheren UV-Dosen auch eine Blasenbildung infolge einer Lockerung der dermoepidermalen Grenzzone bei starker mechanischer Belastung beobachtet werden [99]. Die Ausprägung des Erythems hängt vom Hauttyp, der krankheitsbedingten Empfindlichkeit der Haut, der Wellenlänge, der UV-Dosis und der Psoralenkonzentration ab [52, 53, 61, 100, 101]. Normalerweise ist eine kurze Behandlungspause oder langsamere Dosissteigerung ausreichend um diesen Effekt deutlich zu bessern. Phototoxische Reaktionen sind nur selten der zwingende Grund für einen Therapieabbruch.

Weitere unerwünschte Wirkungen können die Induktion einer polymorphen Lichtdermatose, PUVA-Juckreiz, Provokation eines Lupus erythematodes und Follikulitiden sein [102].

Darüber hinaus erfolgt eine Pigmentierung der mit PUVA behandelten Haut, die Monate bis Jahre persistieren kann und dunkler als nach einer UVB-Behandlung erscheint [103].

Langzeiteffekte

In der Literatur wird ein erhöhtes Hautkrebsrisiko als bedeutsamster unerwünschter Langzeiteffekt diskutiert. Die angegebenen Daten zum PUVA induzierten Karzinomrisiko weichen zwar stark voneinander ab, legen jedoch nahe, dass das Hautkrebsrisiko ab einer gewissen kumulativen UVA-Dosis steigt [104-109]. Insbesondere das erhöhte Risiko der Entwicklung eines Stachelzellkarzinoms nach systemischer Hochdosis-Photochemotherapie gilt als erwiesen [105, 108, 110-112]. Die Diskussion, ob bei dieser Therapieform ebenfalls ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms vorliegt, wird bis heute kontrovers geführt [105, 109]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei der heutigen Handhabung der PUVA-Therapie das

Einleitung

Karzinomrisiko aufgrund sorgfältigerer Patientenselektion, verbesserter Kontrollen mit nur selten auftretenden phototoxischen Reaktionen und der Vermeidung von Erhaltungstherapien, wahrscheinlich wesentlich geringer ist, als manche ältere Studien vermuten lassen.

Für die topische PUVA-Therapie konnten erste Studien ein erhöhtes Langzeitrisko für Hautkrebs ausschließen [105, 113].

Als weitere chronische Nebenwirkungen einer Photochemotherapie können aktinische Schäden, UV-induzierte Lentigines und eine lichtinduzierte Hautalterung auftreten [107, 114].

Systemische Effekte

Die mögliche systemische Toxizität bei der oralen PUVA-Therapie äußert sich durch Übelkeit, gelegentliche Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl und wird durch den Photosensibilisator verursacht. Das Auftreten von Übelkeit kann durch Verwendung von 5-MOP anstelle von 8-MOP vermieden werden. Da sich Psoralen auch in der Tunica media bulbi und in der Linse der Augen einlagern, kommt es bei fehlendem Augenschutz möglicherweise zur Bildung eines Katarakt [55]. Wird der Augenschutz jedoch konsequent durchgeführt, besteht kein erhöhtes Kataraktrisiko [115].

1.3.3 UVB und UVB-311-nm Phototherapie

Die mittelwellige UVB-Strahlung mit Wellenlängen von 280 bis 320 nm ist eine zuverlässige Therapiemöglichkeit zur Behandlung zahlreicher entzündlicher Hautkrankheiten. Studien aus den späten 70er und frühen 80er Jahren zeigten, dass längerwellige UVB-Strahlung im Bereich von 311 nm (Schmalband-UVB-Therapie oder UVB-311-nm-Therapie genannt) in der Behandlung der Psoriasis die besten therapeutischen Effekte bei gleichzeitig niedrigster erythematogener Wirkung aufweist [116, 117]. Diese Weiterentwicklung der UVB-Breitbandtherapie ist im Vergleich bei vielen Indikationen überlegen und etablierte sich für viele weitere Erkrankungen als Phototherapie der ersten Wahl [13].

Einleitung

1.3.3.1 Wirkungsmechanismus von UVB und UVB-311-nm

Sowohl Breitband-UVB als auch UVB-311-nm weisen ähnliche Effekte auf. Es wird angenommen, dass der immunsuppressive Effekt durch UVB-311-nm größer ist [118]. Im Bereich des UVB-Spektrums beobachtet man vor allem direkt induzierte DNA-Schäden, wobei CPDs die zahlenmäßig größte Fraktion darstellen [12]. Konsequenz ist auch hier ab einer kritischen Menge, die Induktion von Apoptose in bestrahlten Zellen [21]; dabei sprechen (wie bei der Photochemotherapie) vor allem die gewebeinfiltrierenden T-Lymphozyten auf eine phototherapeutisch induzierte Apoptose an [27, 80]. Darüber hinaus kann UVB-Strahlung auch direkt Apoptose-assoziierte Moleküle wie CD95 (Fas), Tumornekrosefaktor (TNF) und TRAIL Rezeptoren aktivieren und darüber Apoptose induzieren [119-123]. Zusätzlich kann UVB-Strahlung oxidativen Stress und somit reaktive Sauerstoffspezies erzeugen [120], die ebenfalls zur Apoptoseinduktion führen [121-123].

Die immunomodulatorische Wirkung von UVB beruht auf der Freisetzung von sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen durch bestrahlte Keratinozyten der Epidermis [19]. Hierbei sind für die Phototherapie von allem die anti-inflammatorischen Zytokine IL-10 und IL-4 von besonderem Interesse. Sie lösen neben ihrer direkten immunsuppressiven Wirkung einen immunomodulatorischen Shift von einem Th1 zu einem Th2 geprägten Milieu aus [124]. Studien ergaben, dass IL-10 durch UV-B sowohl *in vitro* als auch *in vivo* induziert wird, und dass UV-B die Zahl IL-4 produzierender Zellen innerhalb von Tagen bis Wochen deutlich ansteigen lässt [125].

1.3.3.2 Indikationen der UVB- Phototherapie und der UVB-311-nm-Phototherapie

Hauptanwendungsgebiete der UVB-311-nm-Phototherapie sind neben der Psoriasis die atopische Dermatitis, Pruritus, Parapsoriasis und Frühstadien der Mycosis fungoides [12]. Vergleichende Studien belegen die Überlegenheit der

Einleitung

UVB-311-nm-Therapie für die Psoriasis [126], das atopische Ekzem [127, 128], die Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose [124] und die Behandlung der Vitiligo [129].

Weitere Indikationen [130-133] für Breitband-UVB und UVB-311-nm können aus Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Wesentliche Indikationen zur UV-B-Phototherapie

Indikation	UV-B-Breitband	UV-B-311 nm
Psoriasis	+	++
Atopische Dermatitis	+	++
Pruritus	+	+
Prurigo	+	+
Parapsoriasis en plaques	+	+
Mycosis fungoides (patch Stadium)	+	+
Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose	+	++
Vitiligo	--	++
Pityriasis lichenoides	+	0
Lymphomatoide Papulose	+	0
Seborrhoische Dermatitis	+	+
HIV-assoziierte pruritische Eruptionen	+	0

+ empfehlenswert, ++ überlegen, - gering wirksam, 0 keine Erfahrungsberichte

Quelle der Tabelle 3: [20]

1.3.3.3 Nebenwirkungen der UVB und UVB-311-nm Phototherapie

Akut auftretende Effekte

Sowohl Breitband-UVB als auch UVB-311-nm können eine Erythembildung nach der Behandlung auslösen [134]. Das Maximum der Hautrötung tritt dabei 8-24 Stunden nach der Bestrahlung auf. Allerdings ist ein dezentes Erythem nicht als unerwünschter Effekt einzustufen, da dies die Effektivität der Therapie im Vergleich zu vorsichtigerer Dosissteigerung positiv beeinflusst.

Einleitung

Als schwerwiegendste akute Nebenwirkung kann eine großflächige Verbrennung auftreten [135].

Langzeiteffekte

Da bisher keine spezifischen Langzeitnebenwirkungen für UVB-311-nm nachgewiesen wurden, nimmt man grundsätzlich an, dass in diesem Bereich zwischen UVB-Breitbandspektrum und UVB-311-nm keine wesentlichen Unterschiede vorliegen [13].

Auch bei UVB-Breitband und UVB-311-nm wurden in der Vergangenheit Langzeitnebenwirkungen wie lichtinduzierte Hautalterung (Photoaging) und erhöhtes Hautkrebsrisiko diskutiert. Heute herrscht die allgemeine Meinung, dass UVB und UVB-311-nm kein gesteigertes Risiko zur Entwicklung von Hautkrebs mit sich bringen [136]. Es wurde bislang weder eine sichere Erhöhung des Risikos für Basalzellkarzinome noch für spinozelluläre Karzinome bei UVB-Breitbandbehandlung beobachtet [137, 138]. Neuere Studien bestätigen dies auch für die UVB-311-nm- Therapie [138-140] und widerlegen somit theoretische Überlegungen, die für UVB-311-nm-Behandlung ein um 50% erhöhtes Karzinomrisiko vermuten [141].

1.4 Kontraindikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen der Phototherapie zählen Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko wie zum Beispiel Xeroderma pigmentosum, Cockayne-Syndrom oder das Bloom-Syndrom [1]. Ebenfalls absolut kontraindiziert ist die Phototherapie bei Krankheiten, die durch Licht provoziert oder verschlechtert werden können, wie z.B. Lupus erythematodes oder auch die polymorphe Lichtdermatose [142]. Darüber hinaus müssen bei Patienten mit Krampfleiden, malignen Hauttumoren in der Vorgeschichte oder mit schweren aktinischen Hautschäden besondere Vorsichtsmaßnahmen wie strenge Indikationsstellung, engmaschige Kontrollen und modifizierte Behandlungsschemata ergriffen werden [1].

Einleitung

Ebenso ist mit Patienten, die bereits photosensibilisierende Medikamente zu sich nehmen oder unter erhöhter Lichtempfindlichkeit leiden zu verfahren.

Neben den bereits genannten absoluten Kontraindikationen gibt es für die Photochemotherapie einige Einschränkungen, die beachtet werden sollten, sofern die Erkrankung ihre Anwendung nicht unbedingt notwendig macht. So sollte z.B. eine systemische PUVA-Therapie während der Schwangerschaft oder Stillzeit, wenn möglich, vermieden werden [1]. Auch schwere Beeinträchtigungen der Leber- und Nierenfunktion können unter Umständen relative Kontraindikationen darstellen, da es bei Beeinträchtigung von Metabolismus und Ausscheidung zu Dosierungsproblemen und schweren phototoxischen Reaktionen kommen kann [142].

1.5 Phototherapie an der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Die phototherapeutische Abteilung des im Jahre 1922 gegründeten Universitäts-Hautklinikums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen bestand beim Aufkommen der Phototherapie Mitte der 70er Jahre lediglich aus ein oder zwei kleineren Lichtquellen. Erste handschriftliche Patientenakten zur Dokumentation der Therapie stammen aus dem Jahr 1984. In diesem Jahr wurden 88 männliche und 52 weibliche Patienten erfasst. Im Jahr 2010 wurden 195 männliche und 192 weibliche Patienten in der phototherapeutischen Abteilung dokumentiert.

Nach Anschaffung der ersten UVA-Kabine 1977 vergrößerte sich die Abteilung im Laufe der nächsten Jahre stetig. Weitere Kabinen sowie zwei kleinere Handgeräte kamen hinzu.

Aufgrund des gestiegenen Patientenaufkommens und des gewachsenen Platzbedarfs erfolgte im Jahre 1994 ein Umzug in neue Räumlichkeiten innerhalb der Hautklinik; hier ist die phototherapeutische Abteilung bis heute angesiedelt.

Einleitung

Im Zuge des Umzugs und im Jahre 2005 wurden neue Bestrahlungsgeräte installiert, die bis heute im Einsatz sind.

Heute umfasst die Ausstattung der Phototherapeutischen Abteilung folgende Therapiemöglichkeiten:

UVA 1: Sellamed 24000

UVA 1 Teilkörper: Sellamed 4000

UVA/UVB: Waldmann 7001K

UVA: Waldmann 3003

UVA Teilkörper: Waldmann PUVA 180/200

UVB-311-nm: Waldmann UV 1000 TL01

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die Photo(chemo)therapie ist eine seit Jahren anerkannte und erfolgreiche Form der Therapie bei zahlreichen, sehr unterschiedlichen Hautkrankheiten und stellt eine wesentliche Säule in der Behandlung durch Dermatologen dar.

Seit Beginn der 70er Jahre haben zahlreiche Studien dazu beigetragen, dass der ursprüngliche Anwendungsbereich stark erweitert wurde und neue Therapieformen etabliert werden konnten.

Trotz der großen Erfolge der Therapie darf nicht außer Acht gelassen werden, dass diese Therapie für die Patienten sehr zeitaufwendig und mit einigen Nebenwirkungen wie einem möglichen erhöhten Hautkrebsrisiko und lichtinduzierter Hautalterung verbunden ist.

Die Gewichtung besagter Nebenwirkungen wird seit Jahren kontrovers diskutiert [143]. Welche klinische Relevanz tierexperimentelle Befunde zur tumorinduzierenden Potenz therapeutisch angewandeter UV-Strahlen besitzen, ist umstritten[144]. Ein weiterer Aspekt ist die im Laufe der Jahre veränderte Handhabung und strengere Patientenselektion, die nahelegen, dass ältere prospektive Studien das Risiko möglicherweise höher beurteilt haben, als es heutzutage tatsächlich ist.

Faktoren, die für die Beurteilung der Risiken von Bedeutung sind, sind unter anderem die gewählte Therapiemodalität, die Anzahl der Sitzungen und die kumulativen Dosen.

Um die Weiterentwicklung der Photo(chemo)therapie und ihre Auswirkungen auf die für den Patienten negativen Aspekte der Therapie besser verstehen zu können, wurde in dieser retrospektiven Studie untersucht, wie sich ebendiese Faktoren im Laufe der Jahre verändert haben.

Anhand der erhobenen Daten haben wir uns zusätzlich die Frage gestellt, ob sich eine Aussage zu den Veränderungen der kumulativen Dosen treffen lässt. Dabei fiel auf, dass bei dieser Betrachtungsweise in einigen Unterkategorien nur 2 bis 3 Patienten vorliegen. Diese Daten sind somit nicht statistisch

Zielsetzung der Arbeit

abgesichert und kritisch zu beurteilen sind. Dennoch wurde auch dieser Aspekt untersucht und ausgewertet.

Im Einzelnen stellten sich uns folgende Fragen:

- Zu welchem Zeitpunkt wurden neue Therapieformen eingeführt, bzw. gängige Methoden nicht mehr angewendet?
- Werden bei gleicher Diagnose andere Therapieformen gewählt oder nicht?
- Nimmt die Anzahl der Sitzungen für die jeweilige Modalität ab oder nicht?
- Nehmen die kumulativen Dosen der einzelnen Modalitäten ab oder nicht?

2 Material und Methoden

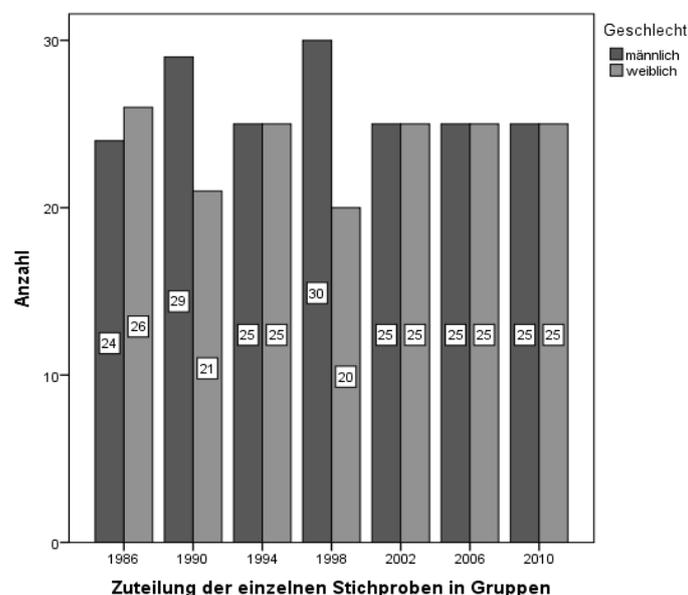
Die Erhebung und Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte retrospektiv und anonymisiert und deshalb ohne separaten Auftrag der Ethik-Kommission Tübingen (s. Promotionsordnung)

2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Patienten der vorliegenden retrospektiven Studie wurden in der phototherapeutischen Abteilung des Universitätshautklinikums Tübingen zwischen 1986 und 2010 behandelt.

Aus dem Patientenstamm der Jahre 1986, 1990, 1994, 1998, 2002, 2006 und 2010 wurde jeweils eine Gruppe von Patienten als Stichprobe ausgewählt und deren Daten aus handschriftlich geführten Akten tabellarisch erhoben. Jede dieser Stichproben beinhaltet 50 Patienten, die anhand alphabetischer Sortierung ausgewählt wurden und im Verhältnis der Aufteilung der Geschlechter des gesamten Kollektivs des jeweiligen Jahres entsprechen.

Insgesamt liegen 350 Patienten vor, von denen 167 weiblichen und 183 männlichen Geschlechts sind.

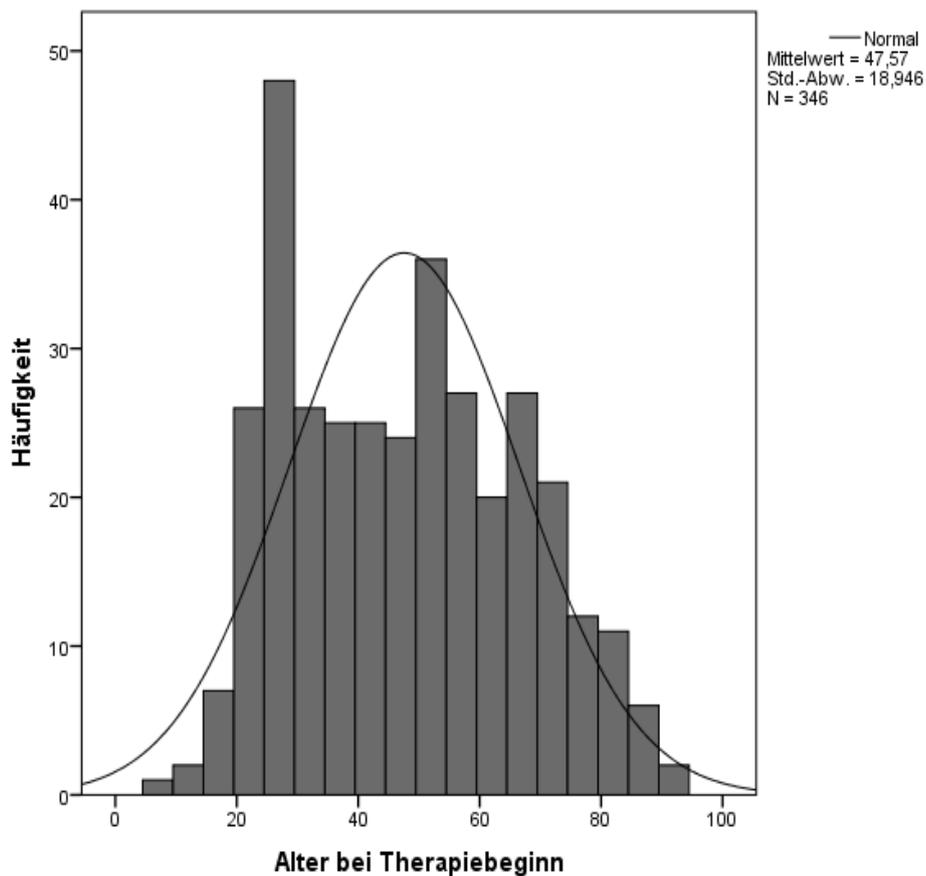


Material und Methoden

Das Alter der Patienten reicht von 7 bis 92 Jahren; das Mittel lag bei 47,5 Jahren.

Bei 4 Patienten konnte den Akten keine Altersangabe entnommen werden.

Abb. 1: Altersverteilung der Patienten bei Therapiebeginn.



2.2 Auswahlkriterien

Um eine vergleichbare Grundlage zu schaffen, wurden die Patienten anhand einiger Vorgaben aus dem Kollektiv ausgewählt.

Bei allen Patienten musste klar ersichtlich sein, dass die Therapie in einem der Jahre 1986, 1990, 1994, 1998, 2002, 2006, 2010 erstmals begonnen wurde.

Material und Methoden

Bei einer fortlaufenden, zeitlich absehbaren Therapie über einen Jahreswechsel hinweg (z.B. Therapie von November 1986 – Mai 1987), wurden die Daten aus beiden Jahren zusammen genommen betrachtet.

Generell gesehen war die Zielsetzung dieser Studie nicht das Vergleichen einzelner Patienten und deren Genesung, sondern die Betrachtung der Wahl und Ausführung der Therapie. Aus diesem Grund wurde bei jedem Patienten jeweils der Abschnitt der Therapie bis zur ersten Unterbrechung betrachtet, gleichgültig wie lange die Unterbrechung dauerte.

Da manche Erkrankungen sehr selten (oder heute gar nicht mehr) therapiert werden, erfolgte eine Beschränkung auf die häufigsten/relevanten Diagnosen.

Tabelle 4 zeigt die Auswahl der erhobenen und aussortierten Diagnosen.

Tabelle 4: Für die Arbeit erhobene und aussortierte Diagnosen

<i>Erhobene Diagnosen</i>	<i>Aussortierte Diagnosen</i>
Psoriasis	Akne
Parapsoriasis	Alopecia areata
Psoriasis Palmoplantaris	Alopecia totalis
Atopische Dermatitis	Druckurticaria
Polymorphe Lichtdermatose	Erythrodermie
Prurigo	Exanthem
Pityriasis lichenoides chron.	Halogenakne
Granuloma anulare	Keratosis follicularis
Urticaria pigmentosa	Keratosis lichenoides
Morphea	Morbus Brocq
Lymphom	Morbus Behcet
Mycosis fungoides	Pityriasis rosea
Vitiligo	Polycythämie vera
Lichen ruber	Saborrhoe
Zirkumskripte Sklerodermie	Sarkoidose
GvHD	Ulcus curis
Dishydr. Hand- und Fußekzem	

Es wurden zudem nur Patienten in die Studie aufgenommen, die eine Mindestanzahl von 5 Sitzungen aufwiesen, da bei einer geringeren Anzahl von Sitzungen eine adäquate Therapie fraglich ist. Das Vorliegen eines

Material und Methoden

Therapieabbruchs bei Fällen mit weniger Sitzungen ist als wahrscheinlich anzunehmen.

Darüber hinaus wurden alle Patientenakten aussortiert, bei denen die Angabe der Strahlungs-dosis nicht in J/cm^2 erfolgt war. Von heutigem Standpunkt aus kann nicht mehr beurteilt werden, wie die Einstellungen der Geräte genau vorgenommen wurden.

1.1 Erhobene Daten

Zur Erstellung der Tabelle wurden einige patientenbezogene Informationen wie Alter und Geschlecht erhoben, die unabhängig von der angewendeten Therapiemodalität verglichen werden können. Zudem wurden die Anzahl der Sitzungen und auch die kumulativen Dosen für jede Modalität einzeln betrachtet.

Die einzelnen Datensätze stellen sich wie folgt dar:

ID-Nummer: Jedem Patienten wurde chronologisch nach Jahr der Ersttherapie, Geschlecht und alphabetischer Sortierung der Akten eine Identifikations-Nummer zugeteilt

Geschlecht: m/w

Alter bei Therapiebeginn: in Jahren

Diagnose: s. Tab. 4

Therapieform: UVA / UVB / UVB-311-nm / systemische PUVA / Bade-PUVA / Creme-PUVA

Anzahl der Sitzungen

Kumulative Dosis: in J/cm^2

2.3 Allgemeine Durchführung der Therapieformen

Im Detail kann vom heutigen Standpunkt aus keine genaue Aussage zum Hergang der Therapie bei allen Patienten zu allen Zeiten gemacht werden.

Allerdings wurde am Universitätsklinikum Tübingen stets gemäß den geltenden Leitlinien zur Phototherapie behandelt. Es folgt eine Beschreibung der heutigen Behandlungsabläufe.

Bei allen Modalitäten wird zum Schutz der Augen eine Brille zur Absorption von UVA- und UVB-Strahlen bis 400nm getragen. Bei der PUVA-Therapie erfolgt zusätzlich eine Abdeckung der männlichen Genitalien während der Bestrahlung[145]. Indikationsstellung und engmaschige Kontrollen werden stets vom therapiesteuernden Arzt durchgeführt.

2.3.1 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der UVB und UVB-311-nm Phototherapie in Tübingen

Abhängig vom Hauttyp des Patienten oder in seltenen Fällen nach Bestimmung der individuellen minimalen Erythemdosis (MED) anhand einer sog. UVB-Lichttreppe, wird die Therapie mit 70% der MED begonnen. Im Allgemeinen wird jeder Patient 3-5-mal pro Woche bestrahlt, wobei prinzipiell in jeder Sitzung eine Steigerung der Dosis möglich ist [143].

Je nach Ausprägung des Erythems, das in der vorausgegangenen Sitzung provoziert wurde, beträgt die Steigerung 10-30% der letzten Bestrahlungsdosis (in der Regel entspricht das 0,005-0,01 J/cm²). Ziel ist das Bewahren eines gerade noch erkennbaren Erythems; wird dieser Grad überschritten, so ist in der nächsten Sitzung von einer Steigerung abzusehen.

Die UVB-311-nm –Therapie wird mit dem Bestrahlungsgerät Waldmann UV 1000, TL 01 (Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland) durchgeführt. Bestrahlungen mit Breitband-UVB erfolgen mit dem Gerät Waldmann 7001K(Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland).

Material und Methoden

Tabelle 5 zeigt das in Tübingen gängige Behandlungsschema für UVB und UVB-311-nm Therapien.

Tabelle 5: Behandlungsschema für UVB und UVB-311-nm

Schritt 1	Beginn der Therapie	Erste Dosis	Standarddosis nach Hauttyp oder 70 % der MED
Schritt 2	Folgende Behandlung drei bis sechsmal pro Woche	Kein Erythem	Steigerung um 30%
		Minimales Erythem	Steigerung um 20% (15% nach zwei Behandlungen)
		Persistierendes asymptomatisches Erythem	Keine Steigerung
		Schmerzhafes Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung	Keine Bestrahlung bis zum Abklingen der Symptome
Schritt 3	Wiederaufnahme der Therapie	Nach Abklingen der Symptome	Reduktion der letzten Dosis um 50 %, weiter Steigerungen um 10 %

Quelle der Tabelle 5: [1]

2.3.2 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der UVA- und UVA1-Phototherapie in Tübingen

Im Gegensatz zur UVB- und UVB-311-nm-Phototherapie ist bei Bestrahlung mit UVA nur selten ein Erythem zu beobachten. Somit wird in der Regel die Anfangsdosis auf den Hauttyp des Patienten bezogen mit 5-10 J/cm² festgelegt und je nach Hautbild in Schritten von 5-10 J/cm² auf ca.30 J/cm² gesteigert [143]. Ist diese Dosis erreicht werden die Patienten mit gleichbleibender Dosis bis zum Abheilen ihrer Erkrankung bestrahlt. Hier erfolgt die Terminierung der Patienten 3-5-mal pro Woche. Es besteht auch die Möglichkeit einer kombinierten Therapie von Breitband UVA und UVB. Hierbei richtet sich die Durchführung der Therapie nach der UVB-Strahlung, da dieses aufgrund seiner kürzeren Wellenlänge als der limitierende Faktor gilt [146].

Material und Methoden

Die Therapie mit UVA1 erfolgt nach Ausschluss von Photodermatosen und der Ermittlung der individuellen MED und MTD entweder als niedrig dosierte UVA1-Therapie mit einem Dosisbereich von 10-12 J/cm², als mitteldosierte Therapie mit einem Dosisbereich von 30-50 J/cm² oder als hoch dosierte UVA1-Therapie (Dosisbereich von 130 J/cm²) [143].

Je nach Ausdehnung und Lokalisation der betroffenen Areale erfolgt die Therapie mittels einer Teil- oder Ganzkörperbestrahlungseinheit. Für die Ganzkörperbestrahlung mit UVA wird das Bestrahlungsgerät Waldmann 3003 verwendet; die Kombinationstherapie wird mit dem Gerät Waldmann 7001K durchgeführt (Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland).

Ganzkörperbestrahlungen mit UVA1 werden mit dem Bestrahlungsgerät Sellamed 24000 (System Dr. Sellmeier, Gavelberg, Deutschland) durchgeführt. Als Bestrahlungsquelle für eine UVA1-Teilkörperbestrahlung dient das Gerät Sellamed 4000 (System Dr. Sellmeier, Gavelberg, Deutschland).

2.3.3 Allgemeine Richtlinien zur Durchführung der PUVA-Photochemotherapie in Tübingen

Die Photochemotherapie wird nach systemischer und topischer Gabe der Psoralene unterteilt. Bei topischer Gabe wird weiter zwischen Creme-Anwendungen, Voll- und Teilbädern unterschieden. In allen Anwendungsbereichen wird in unterschiedlichen Konzentrationen bevorzugt 8-Methoxypsoralen (Meladinine® Tbl., Oxsooralen® Flüssigkapseln) als Photosensibilisator verwendet [147].

Tabelle 6 zeigt die am Universitätsklinikum Tübingen angewendeten gewichtsadaptierten Konzentrationen.

Material und Methoden

Tabelle 6: Gewichtsadaptierte Konzentrationen der Photosensibilisatoren

Verfahren	Photosensibilisator	Dosis oder Konzentration
Systemische PUVA	8-Methoxypsoralen (8-MOP)	0,6 mg/kg KG
Bad-PUVA	8-Methoxypsoralen (8-MOP)	0,5–1,0 mg/l
Creme-PUVA	8-Methoxypsoralen (8-MOP)	0,005-0.0006 % in geeigneten Grundlagen wie Unguentum Cordes mit 30% H ₂ O (DAB 9) oder Cold Cream Naturel™

Quelle der Tabelle 6: [1]

Die orale Einnahme von 8-MOP als Flüssigkapseln erfolgt eine Stunde vor der Behandlung; in Tablettenform wird der Photosensibilisator 2 Stunden vor der Behandlung verabreicht.

Um die gewünschte Konzentration von 8-MOP in Badewasser bei der Bad-PUVA-Therapie zu erhalten, wird eine alkoholische Stammlösung verwendet. Es wird eine Badedauer von 20 Minuten bei 37 Grad Celsius warmem Wasser angestrebt [143].

Direkt im Anschluss wird das gebadete Hautareal mit UVA bestrahlt, da die Sensibilisierung der Haut rasch abnimmt und bereits nach 2 Stunden kaum mehr nachweisbar ist [58].

8-MOP in Creme-Form muss nach dem Auftragen 1 Stunde einwirken. Danach wird ebenfalls direkt bestrahlt [73].

Die Erstdosis wird hierbei mittels MPD bestimmt; von da an erfolgt die Bestrahlung 2-4 mal pro Woche. Die Steigerung erfolgt individuell, je nach Ansprechen der Hautkrankheit und der Empfindlichkeit des Patienten gegenüber der Therapie. Angestrebt wird dabei ein dezentes Erythem. Übliche Steigerungen liegen bei systemischer PUVA bei 0,5-1 J/cm², bei topischer PUVA bei 0,3-0,5 J/cm² [20].

Die PUVA-Patienten der Universität Tübingen werden, wenn möglich, montags, dienstags, donnerstags und freitags behandelt. Mittwoch, Samstag und Sonntag dienen als Ruhe- und Beobachtungstage um überschießende

Material und Methoden

Reaktionen durch Kumulation, aufgrund der stark verzögerten phototoxischen Reaktion, zu vermeiden [101, 148].

Nach der Bestrahlung bei systemischer Gabe der Psoralene müssen die Patienten für mindestens 8, maximal 24 Stunden konsequenten Sonnenschutz betreiben und auch die Augen mittels der angefertigten Schutzbrille schützen. Die Durchführung der Ganzkörpertherapie erfolgt mit dem Bestrahlungsgerät Waldmann UV 7001 K (Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland). Bei einer Teilkörperbestrahlung wird das Hand- und Fußbestrahlungsgerät Waldmann PUVA 180 und PUVA 200 derselben Herstellerfirma verwendet. Tabelle 7 stellt das gängige Behandlungsschema der PUVA-Therapie der Universität Tübingen dar.

Tabelle 7: Behandlungsschema für die PUVA-Therapie

Verfahren			PUVA oral	PUVA-Bad
Schritt 1	Bestimmung der 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
		Persistierendes asymptomatisches Erythem	Keine Steigerung	Keine Steigerung
		Schmerzhafes 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%

Quelle der Tabelle 7: [1]

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung sowie die Festlegungskriterien zur Auswahl der Stichproben wurde durch Dr. Meisner vom Institut für Medizinischen Biometrie der Universität Tübingen unterstützt.

Die erhobenen Daten wurden gesammelt in die Statistik-Software IBM SPSS Version 21 eingespeist. Unter Zuhilfenahme dieses Programmes erfolgten die Bearbeitung der Daten und sämtliche Berechnungen sowie die Erstellung der meisten Schaubilder und Box Plots. Zusätzlich wurden einige Tabellen und Schaubilder in Excel erstellt.

Da viele der Datensätze nicht der Gauß'schen Normalverteilung entsprechen, werden in diesen Fällen zusätzlich zum Median jeweils das Maximum, das Minimum sowie die Perzentilen 25 und 75 angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeiten der Diagnosen

Im Patientenkollektiv aller Stichproben (350 Patienten) waren 121 Patienten (34,6%) an Psoriasis erkrankt, 95 Patienten (27,2%) litten an atopischer Dermatitis. 25 Patienten (7,1%) wurden wegen einer Prurigoerkrankung behandelt und weitere 17 Patienten (4,9%) wegen Vitiligo.

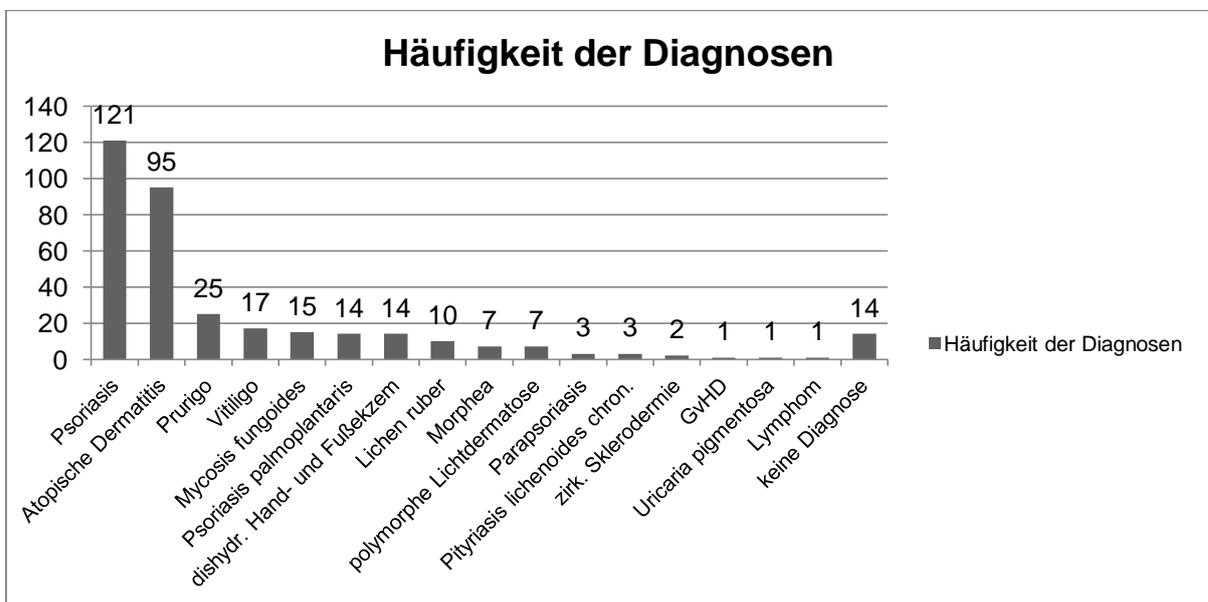
Hinzu kamen 15 Patienten (4,3%) mit Mycosis Fungoides, 14 Patienten (4%) mit Psoriasis Palmoplantaris, 14 Patienten (4%) mit dishydr. Hand- und Fußekzemen, 10 Patienten (2,9%) mit Lichen ruber und weitere 7 Patienten (2%) waren an Morphea erkrankt.

Ebenfalls 7 mal (2%) wurde eine polymorphe Lichtdermatose diagnostiziert.

Alle weiteren Diagnosen kamen bei weniger als 1% der Patienten vor und können Abbildung 2 entnommen werden.

Bei 14 Patienten (4%) konnte den handschriftlichen Akten keine Diagnose entnommen werden.

Abb. 2: Häufigkeiten der erhobenen Diagnosen innerhalb des Patientenkollektivs



Ergebnisse

Bei Betrachtung der Verteilung der Häufigkeiten der Diagnosen auf die einzelnen Stichproben wird deutlich, dass die Anzahl der Psoriasiserkrankungen relativ gleich geblieben ist, wohingegen die Anzahl der Patienten mit atopischer Dermatitis im Laufe der Jahre kontinuierlich abgenommen hat.

Ebenso nahm in unserem Patientenkollektiv die Anzahl an Vitiligo-Patienten pro Stichprobe ab. Die Anzahl der Prurigo-Patienten pro Stichprobe nahm indes leicht zu.

Über die Entwicklung der Häufigkeit der anderen Diagnosen lässt sich aufgrund der geringen Anzahl der betroffenen Patienten nur schwer eine Aussage machen. Der Vollständigkeit halber sind die Häufigkeiten aller Diagnosen innerhalb der einzelnen Stichproben in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Häufigkeiten der Diagnosen innerhalb der Stichproben

	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>1986</i>	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>1990</i>	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>1994</i>	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>1998</i>	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>2002</i>	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>2006</i>	<i>n</i> <i>Fälle</i> <i>2010</i>
<i>Psoriasis</i>	12	22	19	19	14	16	19
<i>Atopische Dermatitis</i>	20	12	15	15	12	12	9
<i>Prurigo</i>	2	2	3	3	5	5	5
<i>Vitiligo</i>	6	4	1	1	2	1	2
<i>Mycosis fungoides</i>	1	1	2	4	3	1	3
<i>Psoriasis palmoplantaris</i>	0	0	4	2	2	4	2
<i>Dishydr. Hand- und Fußekzem</i>	0	1	1	1	6	2	3
<i>Lichen ruber</i>	1	0	1	2	1	2	3
<i>Morphea</i>	0	0	0	1	2	3	1

Ergebnisse

polymorphe Lichtdermatose	2	3	1	1	0	0	0
Parapsoriasis	0	1	1	0	1	0	0
Pityriasis lichenoides chron.	0	0	0	1	0	2	0
Zirk. Sklerodermie	0	0	0	0	0	2	0
GvHD	0	0	0	0	1	0	0
Lymphom	0	0	0	0	1	0	0
Uricaria pigmentosa	1	0	0	0	0	0	0
keine Diagnose	5	4	2	0	0	0	3

3.2 Wahl der Therapieform

Von 350 im Zeitraum vom 1986 bis 2010 untersuchten Patienten wurden 259 Patienten (74%) mit nur einer Therapiemodalität bestrahlt. 91 Patienten (26%) erhielten zusätzlich zur ersten Therapieform eine Behandlung mit einer weiteren Modalität.

3.2.1 Häufigkeiten der ersten Therapiemodalität

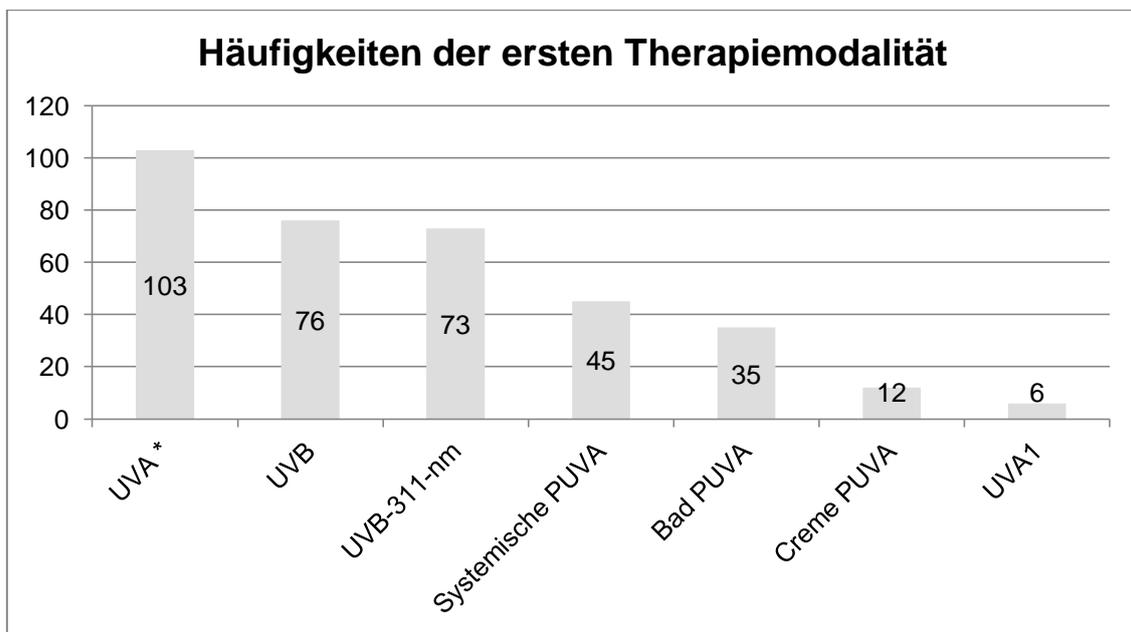
Aus dem Gesamtkollektiv der 350 Patienten wurden 103 Patienten (29,4%) mit UVA therapiert. 85 dieser 103 Patienten erhielten zusätzlich eine Behandlung mit UVB als zweiter Therapiemodalität (UVA/UVB-Kombinationstherapie). Weitere 76 Patienten (21,7%) erhielten eine Therapie mit UVB als erste Therapieform.

Ergebnisse

Zudem wurden 73 Patienten (20,9%) mit UVB-311-nm, 45 Patienten (12,9%) mit systemischer PUVA, 35 Patienten (10%) mit Bad-PUVA und 12 Patienten (3,4%) mit Creme-PUVA therapiert. 6 Patienten (1,7%) wurden mit UVA1 behandelt.

Schaubild 3 zeigt die Verteilung der Modalitäten auf einen Blick.

Abb. 3: Häufigkeiten der ersten Therapiemodalitäten



*85 davon UVA/UVB-Kombinationstherapie

3.2.2 Häufigkeiten der zweiten Therapiemodalität

85 Patienten aus dem Kollektiv der 91 Patienten, die zusätzlich zur ersten Therapieform mit einer zweiten Modalität therapiert wurden, erhielten eine Therapie mit UVB. Bei diesen Patienten handelt es sich um eine UVA/UVB-Kombinationstherapie.

Lediglich bei jeweils zwei Patienten wurden als zweite Therapiemodalität systemische PUVA und Bad-PUVA verwendet. Zudem erhielt jeweils ein Patient als zweite Therapieform UVA oder UVB-311-nm.

3.3 Entwicklungen von 1986-2010 bei der Wahl der Therapieformen

3.3.1 Entwicklungen von 1986-2010 bei der Wahl der ersten Therapieform

Betrachtet man die Häufigkeiten der ersten Therapiemodalitäten im Verlauf der einzelnen Stichproben von 1986 bis 2010, fällt auf, dass die Anwendung von UVA als erster Therapiemodalität, stark abgenommen hat. Waren es in der Stichprobe von 1986 noch 28 von 50 untersuchten Patienten (davon in 19 Fällen UVA/UVB-Kombinationstherapie), so wurde in der Stichprobe von 2010 lediglich ein Patient mit UVA/UVB-Kombinationstherapie und ein Patient mit UVA1 als erster Therapiemodalität verzeichnet.

Breitband UVB gewinnt in den Stichproben der 90er Jahre an Bedeutung, kommt aber in den Stichproben von 2006 und 2010 nicht als erste Therapiemodalität vor.

Die Anzahl der Patienten, bei denen systemische PUVA als erste Therapieform gewählt wurde, nimmt im Laufe der Jahre leicht ab. Es sind aber in allen Stichproben 5 oder mehr Patienten vorhanden.

Bad-PUVA wird zum ersten Mal in der Stichprobe von 1994 als erste Therapiemodalität aufgeführt und gewinnt von da an stetig an Bedeutung. In der Stichprobe von 2010 sind 13 Patienten mit Bad-PUVA-Therapie enthalten.

Lediglich in den Stichproben von 1998 (4 Patienten) und 2002 (8 Patienten) wurde Creme PUVA als erste Therapieform eingesetzt.

Obwohl UVB-311-nm erst ab den Stichproben von 2002 als erste Therapiemodalität aufgeführt ist, stellt es 2010 mit 30 von 50 untersuchten Patienten die häufigste Wahl dar.

Ab der Stichprobe von 2006 wird auch UVA1 verwendet. Die Fallzahl ist jedoch gering (2006: 5 Patienten; 2010: 1 Patient).

Ergebnisse

Abb. 4-9 stellen die Anzahl der Patienten, die mit der jeweiligen Therapiemodalität im Verlauf der Stichproben behandelt wurden dar.

Abb.4:

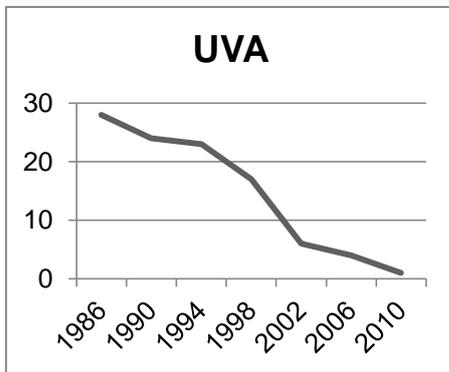


Abb. 5:

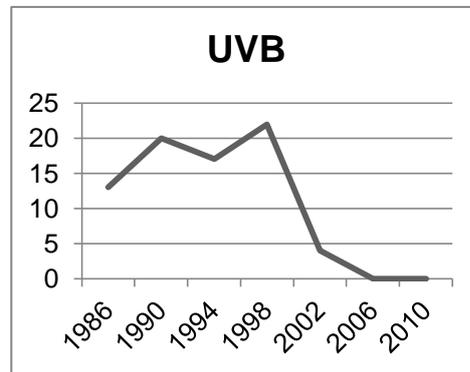


Abb. 6:

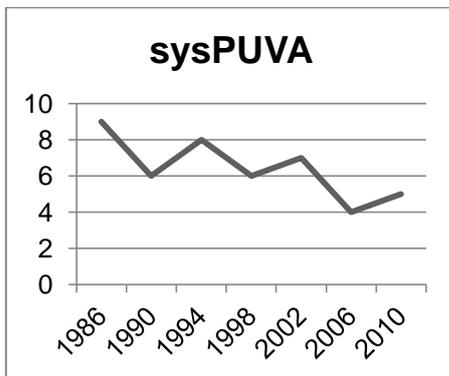


Abb. 7

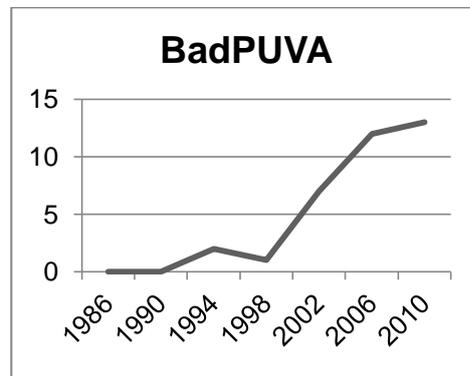


Abb. 8:

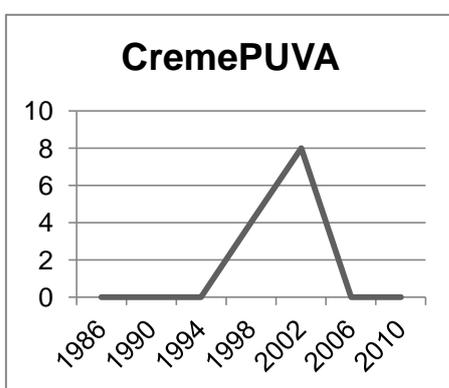
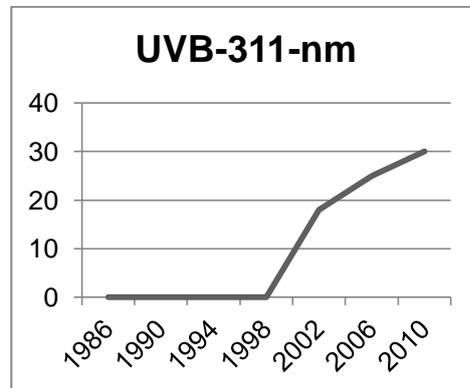


Abb. 9:



Ergebnisse

Abb. 10:

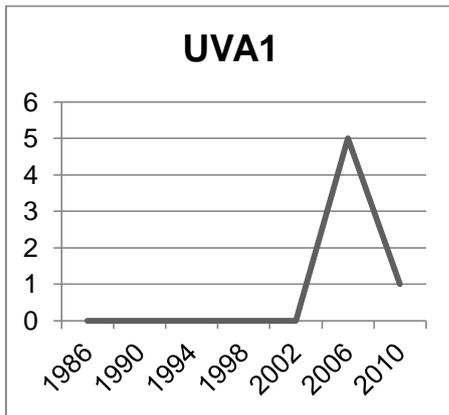
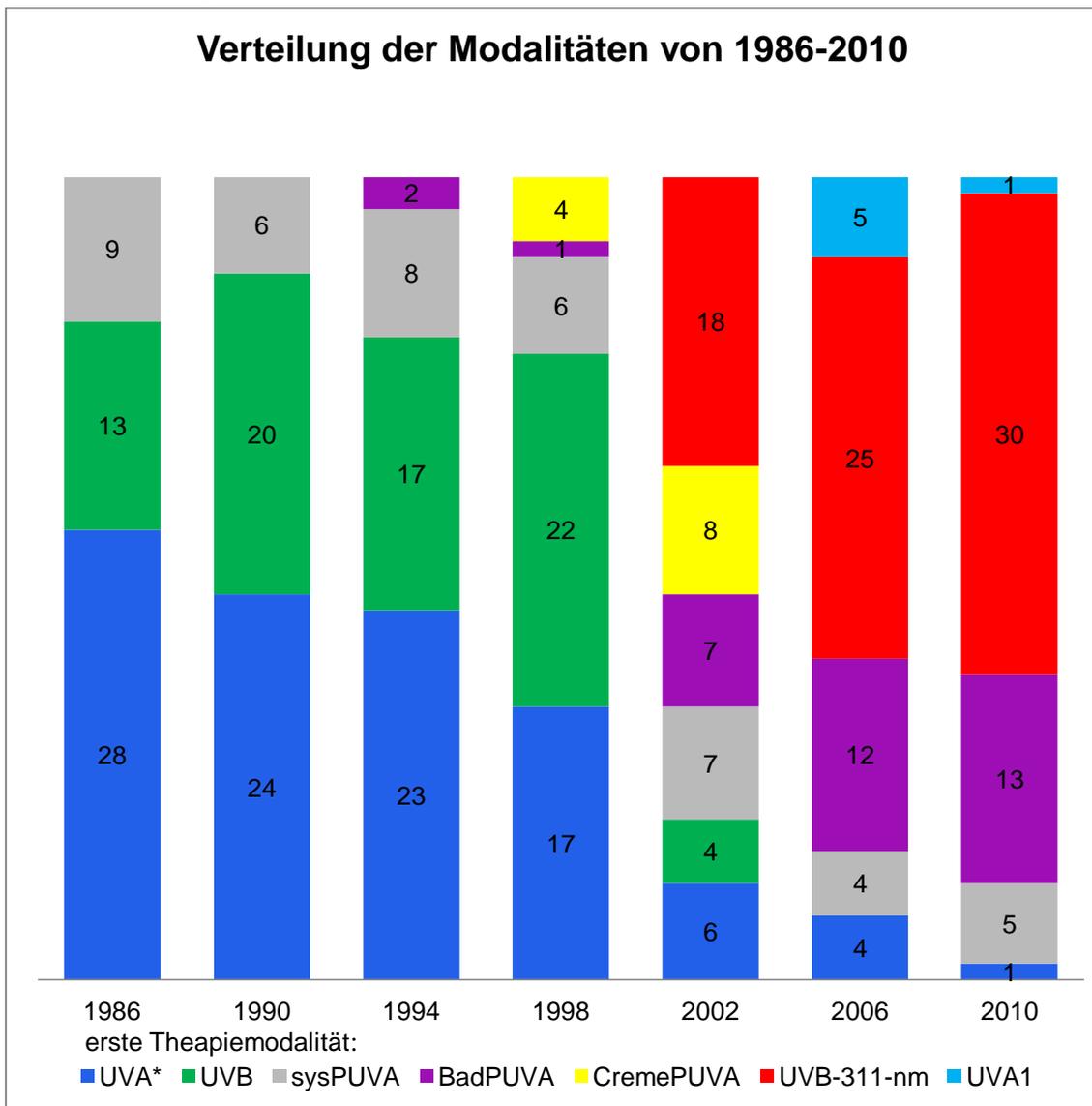


Abbildung 11 stellt die Verteilung der ersten Therapiemodalitäten zueinander von 1986-2010 dar.

Ergebnisse

Abb.11: Verteilung der Modalitäten von 1986-2010



*Anzahl der Patienten die zusätzlich eine Therapie mit UVB als zweiter Therapieform im Sinne einer UVA/UVB-Kombinationstherapie erhielten: 1986:19; 1990:19; 1994:20; 1998:16; 2002:6; 2006:4; 2010:1

Anhand der Abb. 11 wird deutlich, dass beim Kollektiv der Patienten der Stichproben von 1986 und 1990 ausschließlich mit UVA, UVB und systemischer PUVA therapiert wurde. In der Stichprobe von 1994 treten erstmals zusätzlich zu diesen Modalitäten 2 Patienten, die mit Bad-PUVA therapiert werden, auf.

In den Stichproben von 1998 und 2002 sind fast alle gängigen Therapiemodalitäten vorhanden. Ab der Stichprobe von 2002 wird der Einsatz von UVB-311-nm verzeichnet.

Ergebnisse

In den Stichproben von 2006 und 2010 wurden die Therapiemodalitäten UVB und CremePUVA nicht mehr angewendet. Dafür hielt die Therapieform UVA1 Einzug.

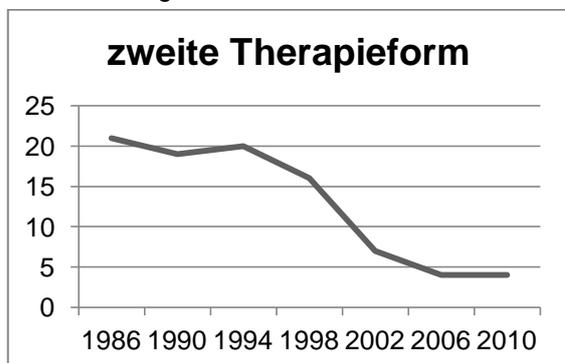
3.3.2 Entwicklungen von 1986-2010 bei der Wahl der zweiten Therapieform

Wie bereits im Abschnitt 3.2.2 erwähnt, erhielten 91 Patienten eine Behandlung mit einer zusätzlichen zweiten Therapieform. Hierbei wurde bei 85 Patienten als zweite Therpiemodalität UVB im Sinne einer UVA/UVB-Kombinationstherapie verwendet.

Betrachtet man die Patienten pro Stichprobe, bei denen eine zweite Therapiemodalität verwendet wurde, wird ersichtlich, dass die Anzahl von 1986 bis 2010 deutlich abnimmt. Waren es in der Stichprobe von 1986 noch 21 Patienten, so wurden 2010 nur noch 4 Patienten mit einer zweiten Therapiemodalität bestrahlt.

Abbildung 12 stellt die Anzahl der Patienten, bei denen eine zweite Therapieform im Verlauf der Stichproben angewendet wurde, dar.

Abb.12: Häufigkeit der Wahl einer zweiten Therapieform



Die mit Abstand am häufigsten vertretene Erkrankung in diesem Patientenkollektiv ist die atopische Dermatitis (insgesamt 61 Fälle bei 91 Patienten). Zusätzlich gab es einige Patienten mit polymorpher Lichtdermatose

Ergebnisse

(6 Patienten), Prurigo (11 Patienten), Vitiligo (3 Patienten), Psoriasis (5 Patienten) und dishydr. Hand- und Fußekzem (2 Patienten); in 3 Fällen konnte den Akten keine Diagnose entnommen werden.

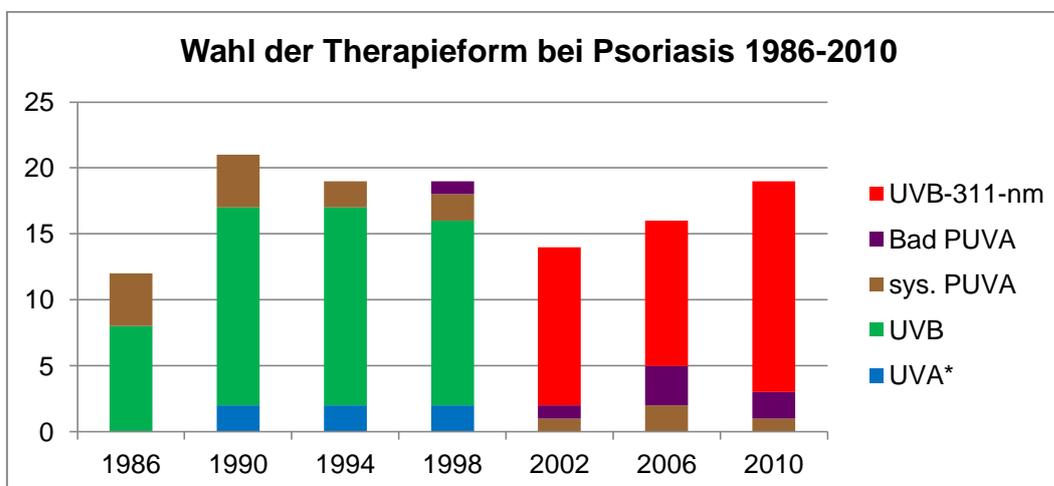
Bei diesen Diagnosen traten lediglich leichte Schwankungen in der Häufigkeit der Wahl einer zweiten Therapieform auf. Die Fälle von atopischer Dermatitis hingegen gingen stark zurück (1986: 17 Patienten, 1990: 11 Patienten, 1994: 14 Patienten, 1998: 12 Patienten, 2002: 5 Patienten, 2006: 1 Patient, 2010: 1 Patient)

3.4 Wahl der Therapieform in Bezug auf die Diagnose

3.4.1 Wahl der Therapieform bei Psoriasis

War in den Stichproben der Jahre 1986-1998 eindeutig UVB die erste Wahl bei Psoriasis, so wurde es ab 2006 vollständig durch UVB-311-nm ersetzt. Gleichermäßen kam UVA bzw. die UVA/UVB-Kombinationstherapie ab 1998 nicht mehr als erste Therapiemodalität vor. Stattdessen wird seit 1998 auch Bad-PUVA als erste Therapieform eingesetzt.

Abb. 13: Wahl der Therapieform bei Psoriasis 1986-2010



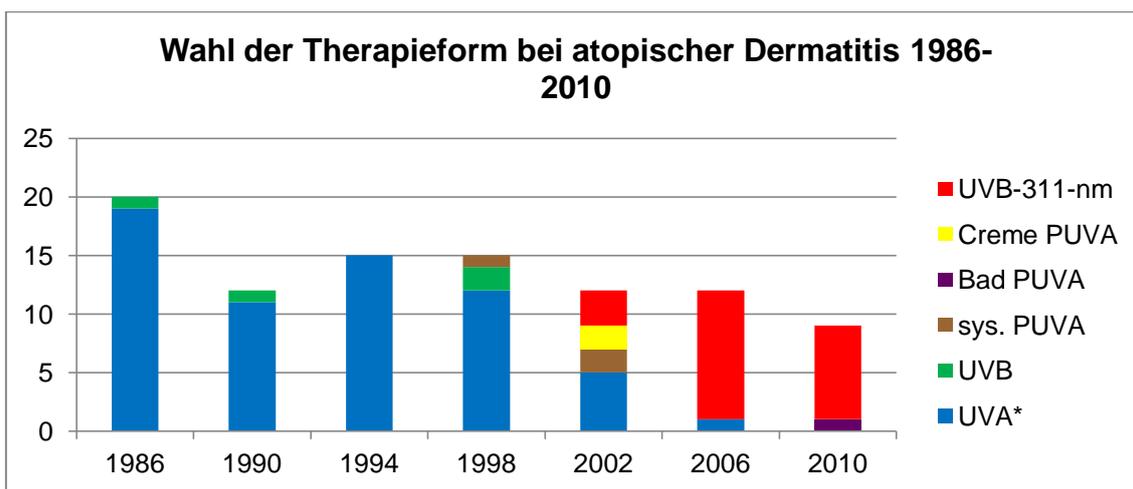
* Anzahl der Patienten die zusätzlich UVB als 2 Therapieform erhielten: 1990:0; 1994:1; 1998:1

Ergebnisse

3.4.2 Wahl der Therapieform bei atopischer Dermatitis

In den Stichproben von 1986-1998 ist UVA in Kombination mit UVB als zweiter Therapieform die am häufigsten verordnete Therapiemodalität bei atopischer Dermatitis. Ab der Stichprobe von 2002 kommen weitere Therapieformen dazu. Auch hier löst UVB-311-nm ab 2006 die bis dahin herkömmliche Wahl der Therapie ab.

Abb. 14: Wahl der Therapieform bei atopischer Dermatitis 1986-2010



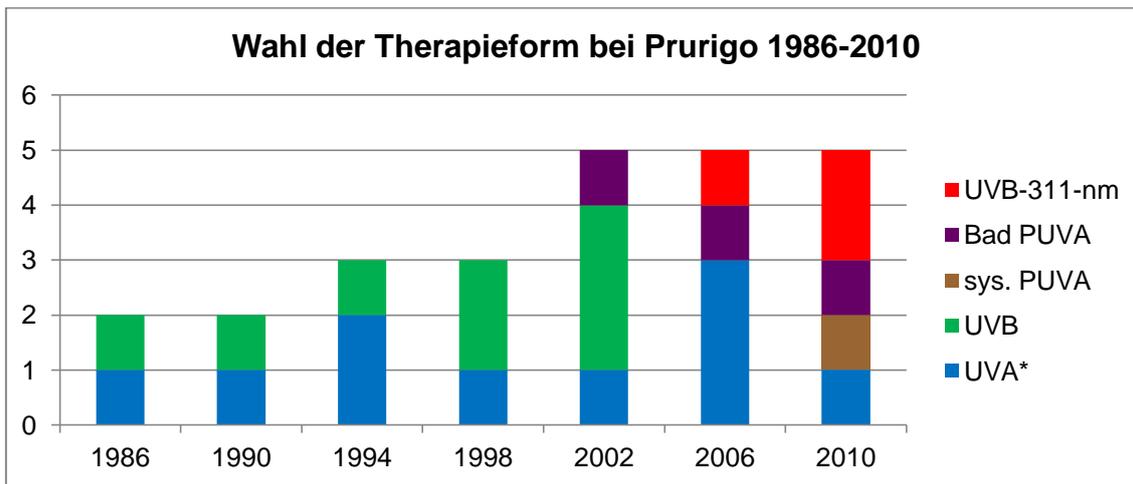
*Anzahl der Patienten die zusätzlich UVB als 2 Therapieform erhielten: 1986:15; 1990:11; 1994:15; 1998:12; 2002:5; 2006:1;

3.4.3 Wahl der Therapieform bei Prurigo

Bis 1998 wurden in etwa gleich viele Patienten, die von Prurigo betroffen waren, mit UVA (im Sinne einer UVA/UVB-Kombinationstherapie) und Breitband-UVB als erster Therapieform therapiert. Ab 2006 kommen allerdings keine Patienten, die mit UVB therapiert wurden, vor. Es scheint, dass diese Therapieform durch UVB-311-nm ersetzt wurde. Zudem findet ab 2002 Bad-PUVA Einzug als erste Therapieform bei Prurigo.

Ergebnisse

Abb. 15: Wahl der Therapieform bei Prurigo 1986-2010

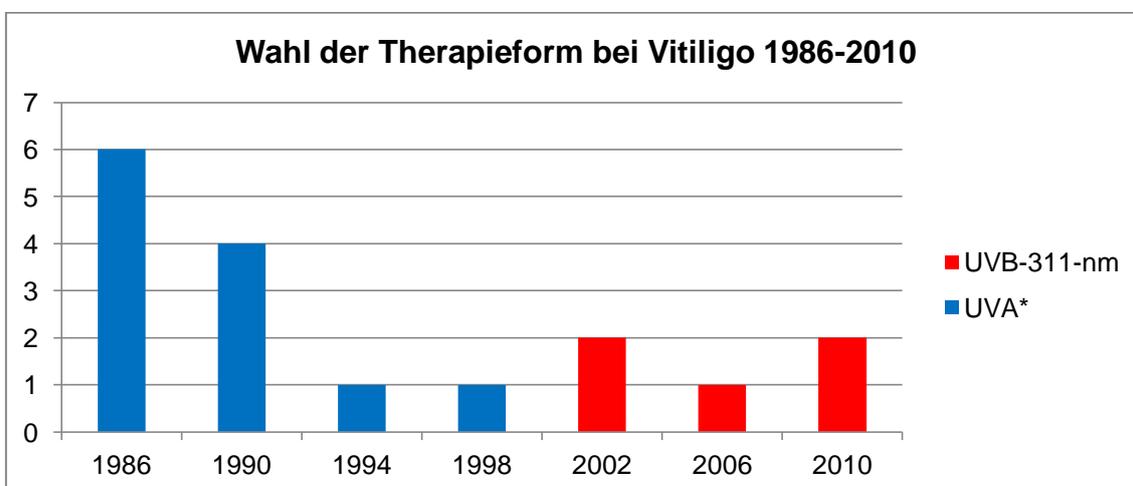


* Anzahl der Patienten die zusätzlich UVB als 2 Therapieform erhielten: 1986:1; 1990:1; 1994:2; 1998:1; 2002:1; 2006:3; 2010:1

3.4.4 Wahl der Therapieform bei Vitiligo

Alle in dieser Studie betrachteten Fälle von Vitiligo wurden bis einschließlich 1998 mit UVA bzw. UVA/UVB-Kombinationstherapie therapiert. Danach erfolgte eine komplette Umstellung auf UVB-311-nm als Therapieform der Wahl bei Vitiligo.

Abb. 16: Wahl der Therapieform bei Vitiligo 1986-2010



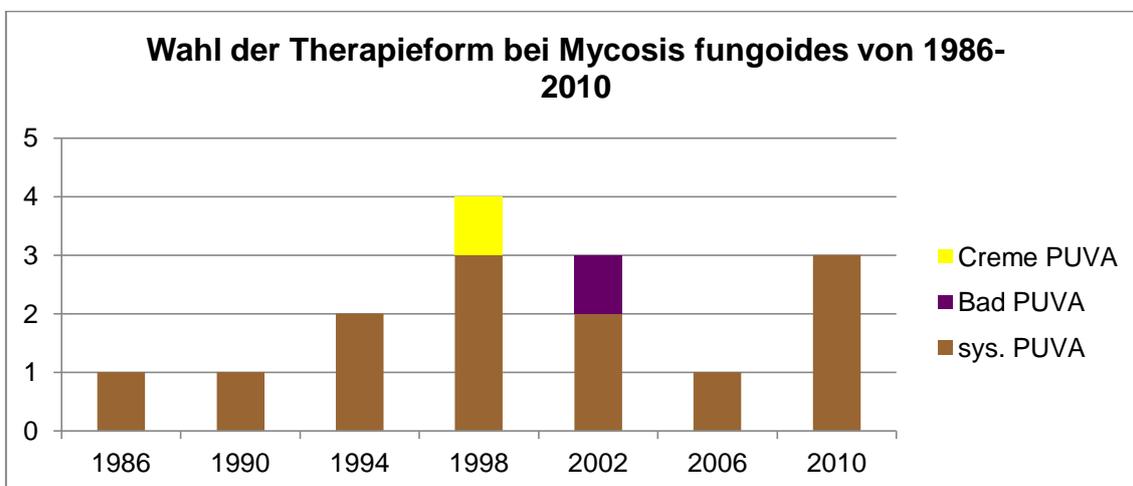
*Anzahl der Patienten die zusätzlich UVB als 2 Therapieform erhielten: 1986:0; 1990:2; 1994:0; 1998:1

Ergebnisse

3.4.5 Wahl der Therapieform bei Mycosis fungoides

Bis auf jeweils einen Patienten in den Stichproben von 1998 und 2002 wurden alle erhobenen Fälle von Mycosis fungoides mit systemischer PUVA therapiert. Hier hat kein Wandel stattgefunden.

Abb. 17: Wahl der Therapieform bei Mycosis fungoides von 1986-2010

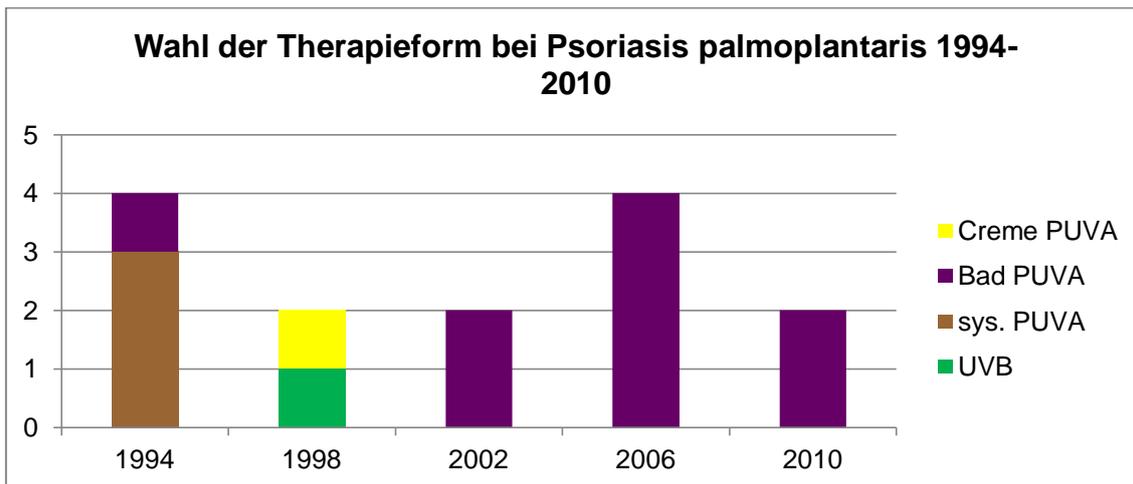


3.4.6 Wahl der Therapieform bei Psoriasis palmoplantaris

In den Stichproben von 1986 und 1990 waren keine Patienten mit Psoriasis palmoplantaris vorhanden. 1994 und 1998 fanden verschiedene Therapieformen (u.a Creme-PUVA, UVB und systemische PUVA) Anwendung. Ab 2002 war allerdings Bad-PUVA die einzige angewendete Therapieform bei allen erhobenen Patienten.

Ergebnisse

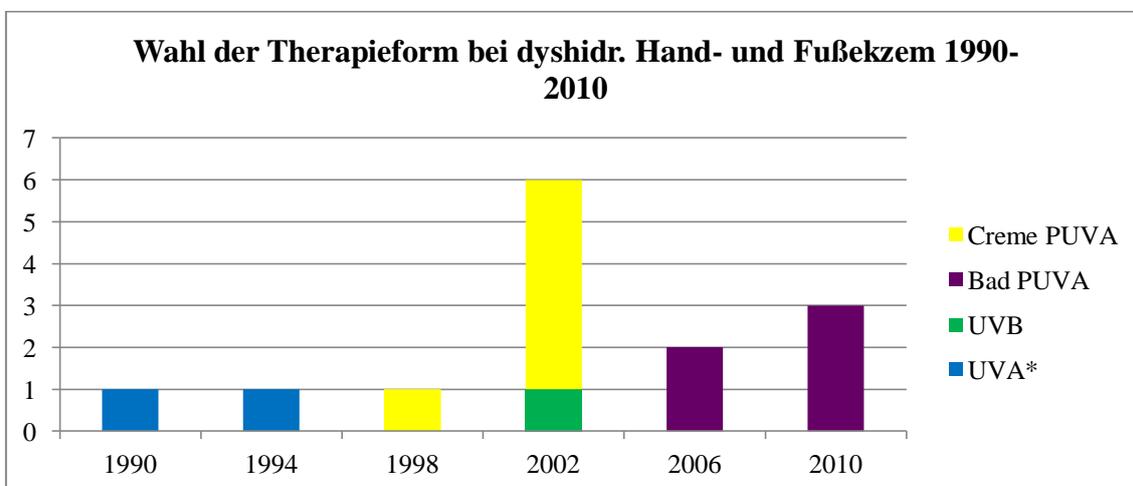
Abb. 18: Wahl der Therapieform bei Psoriasis palmoplantaris 1994-2010



3.4.7 Wahl der Therapieform bei dyshidrosiformen Hand- und Fußekzem

Bei der Therapiewahl bei dyshidr. Hand- und Fußekzem findet im Laufe der Jahre ein häufiger Wechsel statt. Zu Beginn der Untersuchungen scheint eine UVA/UVB-Kombinationstherapie die standardisierte Wahl zu sein. 1998 und 2002 hingegen werden fast alle Patienten mit Creme-PUVA behandelt. In den Stichproben von 2006 und 2010 wird allerdings nur noch Bad-PUVA als erste Therapieform eingesetzt.

Abb. 19: Wahl der Therapieform bei dyshidr. Hand- und Fußekzem 1990-2010



*Anzahl der Patienten die zusätzlich UVB als 2 Therapieform erhielten: 1990:1; 1994:1

3.4.8 Wahl der Therapie bei weiteren Diagnosen

In der Stichprobe von 1986 war ein Patient mit Lichen ruber vorhanden, der mit sys. PUVA therapiert wurde. Die Patienten der Stichproben von 1994 bis 2002 wurden mit UVB therapiert. Alle später vorkommenden Patienten erhielten eine Therapie mit Bad-PUVA.

Die Diagnose Morphea tritt erstmals in der Stichprobe von 1998 auf. Dort wurde ein Patient mit Creme-PUVA therapiert. In der darauf folgenden Stichprobe erhielt jeweils ein Patient eine Therapie mit Bad- oder Creme-PUVA. Patienten der Stichproben von 2006 und 2010 wurden in Gänze mit UVA1 therapiert.

Alle in den Stichproben enthaltenen Patienten mit polymorpher Lichtdermatose wurden mit UVA therapiert. 6 der 7 Patienten erhielten zusätzlich eine Behandlung mit UVB als zweiter Therapieform im Sinne einer UVA/UVB-Kombinationstherapie.

Bei allen weiteren Diagnosen fällt eine Beschreibung der Veränderungen bei der Wahl der Therapie aufgrund der niedrigen Fallzahlen schwer. Der Vollständigkeit halber sind sie trotzdem aufgeführt.

Parapsoriasis wurde 1990 ein Mal mit UVB, 1994 ein Mal mit Bad-PUVA und 2002 ein Mal mit sys. PUVA therapiert. 1998 wurde ein Patient mit Pityriasis lichenoides chron. mit UVB behandelt, 2006 jeweils ein Patient mit sys. PUVA oder UVB-311-nm. Alle Patienten, die an zirk. Sklerodermie erkrankt waren, wurden mit UVA1 therapiert.

Der in der Stichprobe von 2002 aufgetretene Patient mit GvHD erhielt eine Behandlung mit sys. PUVA. Ebenso wurde bei der Uricaria pigmentosa der Stichprobe von 1986 verfahren. Der in der Stichprobe von 2002 vorkommende Patient mit Lymphom erhielt eine Therapie mit Bad PUVA.

3.5 Anzahl der Sitzungen

3.5.1 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVA

Tabelle 9 zeigt bei Betrachtung des Medians einen deutlichen Rückgang der Anzahl der Sitzungen. Bis zum Jahr 2010 beträgt der Rückgang der medianen Sitzungszahlen 60 %. Es ist hinzuzufügen, dass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl (2010 lediglich 1 Patient) nur beschreibenden Charakter haben kann.

Tabelle 9: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVA von 1986-2010

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
1986 (28 Fälle)	15	5	9	20	31
1990 (24 Fälle)	15	5	9	29	59
1994 (23 Fälle)	9	5	7	14	34
1998 (17 Fälle)	10	2	8	13	29
2002 (6 Fälle)	9	5	5	12	37
2006 (4 Fälle)	9	6	6	9	26
2010 (1 Fall)	6	6	6	6	6

3.5.2 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVA1

Da lediglich in den Stichproben von 2006 und 2010 und nur in sehr geringer Fallzahl Patienten mit UVA1 als erster Therapieform erhoben werden konnten, kann keine eindeutige Aussage über die Entwicklungen der Anzahl der Sitzungen getroffen werden.

Ergebnisse

Tabelle 10: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVA1 von 1986-2010

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
2006 (5 Fälle)	26	6	7	40	63
2010 (1 Fall)	88	88	88	88	88

3.5.3 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVB

Betrachtet man die Anzahl der Sitzungen bei einer Therapie mit UVB so wird ersichtlich, dass hier ein deutlicher Rückgang stattgefunden hat. Von 1986-2002 hat sich die mediane Anzahl der Sitzungen mehr als halbiert (Rückgang um 56,3 %). Aus späteren Jahrgängen liegen keine Daten vor.

Tabelle 11: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVB von 1986-2002

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
1986 (13 Fälle)	16	6	11	18	26
1990 (20 Fälle)	15	5	9	26	47
1994 (17 Fälle)	13	5	9	17	49
1998 (22 Fälle)	12	5	7	27	56
2002 (4 Fälle)	7	5	6	9	9

3.5.4 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit systemischer PUVA

Die mediane Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit systemischer Photochemotherapie unterliegt von 1986-2010 leichten Schwankungen, nimmt aber insgesamt betrachtet ab (Rückgang um 27,3 %). Ebenso nehmen die Höchstwerte - nach einem anfänglichen Anstieg - ab.

Ergebnisse

Tabelle 12: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit systemischer PUVA von 1986-2010

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
1986 (9 Fälle)	11	6	9	17	27
1990 (6 Fälle)	17	7	12	25	34
1994 (8 Fälle)	15	7	11	23	48
1998 (6 Fälle)	10	7	8	11	13
2002 (7 Fälle)	7	5	6	10	43
2006 (4 Fälle)	14	6	8	20	20
2010 (5 Fälle)	8	5	5	10	17

3.5.5 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit Bad-PUVA

Tabelle 13 macht deutlich, dass die Anzahl der Sitzungen bei Bad-PUVA-Therapie seit den ersten Fällen von 1994 bis 2010 deutlich gesunken ist, wobei gleichzeitig eine Zunahme der maximalen Anzahl zu verzeichnen ist. Der Rückgang der medianen Anzahl der Sitzungen beträgt 71,4 %.

Tabelle 13: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit Bad PUVA von 1986-2010

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
1994 (2 Fälle)	28	9	9	25	46
1998 (1 Fall)	25	25	25	25	25
2002 (7 Fälle)	6	5	5	11	13
2006 (12 Fälle)	11	5	6	29	50
2010 (13 Fälle)	8	5	6	33	57

3.5.6 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit Creme PUVA

Bei Therapie mit Creme-Photochemotherapie können lediglich Fälle aus den Stichproben von 1998 und 2002 verglichen werden, da aus den anderen Jahrgängen keine Daten vorliegen. Bei diesem Vergleich hat die mediane Anzahl der Sitzungen deutlich abgenommen (Rückgang um 61,9 %). Minimale und maximale Werte bleiben nahezu unverändert.

Tabelle 14: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit Creme PUVA von 1986-2010

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
1998 (4 Fälle)	21	6	13	33	43
2002 (8 Fälle)	8	6	7	13	41

3.5.7 Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVB-311-nm

Obwohl die maximale Anzahl der Sitzungen in den Stichproben von 2002 bis 2010 deutlich zunahm, ist im Median ein Rückgang zu verzeichnen. Der Rückgang beläuft sich auf 28,57 %. In früheren Stichproben kamen keine Fälle vor, bei denen UVB-311-nm als erste Therapiemodalität verwendet wurde.

Tabelle 15: Anzahl der Sitzungen bei Therapie mit UVB-311-nm von 1986-2010

	Median	Minimum	Perzentil 25	Perzentil 75	Maximum
2002 (18 Fälle)	14	6	9	24	60
2006 (25 Fälle)	8	5	6	13	121
2010 (30 Fälle)	10	5	7	23	167

3.6 Kumulative Dosen der ersten Therapiemodalität

3.6.1 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVA

Wie schon in Abschnitt 3.5.1 deutlich wurde, ist das Ergebnis der Stichprobe von 2010 aufgrund der geringen Fallzahl nicht repräsentativ. Trotzdem wird bei Betrachtung der Entwicklung der medianen kumulativen Dosen von 1986 bis 2010 ein deutlicher Rückgang erkennbar. Die Abnahme beträgt 72,8%.

Tabelle 16: Kumulative Dosen bei Therapie mit UVA von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
1986 (28 Fälle)	172,5	42,5	89,5	327,25	565
1990 (24 Fälle)	150,5	0,59	52,5	401	1050
1994 (23 Fälle)	75,5	12,37	46,5	131,5	304
1998 (17 Fälle)	80,5	0,52	55	133	321
2002 (6 Fälle)	66,25	20	32,5	114,5	264
2006 (4 Fälle)	57,5	45	45	70	230
2010 (1 Fälle)	42,2	42,5	42,5	42,5	42,5

3.6.2 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVA1

Aufgrund der geringen Fallzahl kann leider keine Aussage über die Entwicklung der Kumulativen Dosen bei UVA1 getroffen werden. Der Vollständigkeit halber werden die Daten trotzdem in Tabelle 17 aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 17: Kumulative Dosen bei Therapie mit UVA1 von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
2006 (5 Fälle)	1310	210	240	1860	3480
2010 (1 Fall)	5550	5550	5550	5550	5550

3.6.3 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB

Bei Betrachtung der kumulativen Dosen der UVB-Phototherapie von 1986 – 2002 wird deutlich, dass nach einem zwischenzeitlichen Anstieg letztendlich ein Rückgang um 61,6 % stattgefunden hat. Auch die maximalen Werte sind im Jahr 2002 deutlich geringer als bei früheren Stichproben. In den Stichproben von 2006 und 2010 waren keine Fälle von UVB-Therapie mehr enthalten.

Tabelle 18: Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
1986 (13 Fälle)	0,86	0,21	0,56	1,93	23
1990 (20 Fälle)	1,38	0,13	0,44	3,21	82,5
1994 (17 Fälle)	2,19	0,21	0,53	4,99	23,62
1998 (22 Fälle)	2,33	0,13	0,65	11,5	40,79
2002 (4 Fälle)	0,33	0,22	0,27	0,65	0,95

3.6.4 Kumulative Dosen bei Therapie mit systemischer PUVA

Bei den von uns erhobenen Daten nehmen die kumulativen Dosen ebenfalls bei der systemischen Photochemotherapie ab. Es ist ein deutlicher Rückgang von 63,7 % zu verzeichnen. Auch die minimalen und maximalen Werte nehmen ab.

Ergebnisse

Tabelle 19: Kumulative Dosen bei Therapie mit systemischer PUVA von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
1986 (9 Fälle)	19	3,5	17	49,7	78
1990 (6 Fälle)	24,15	9,2	11,5	45,5	181
1994 (8 Fälle)	23,25	2,6	7,75	74	128,5
1998 (6 Fälle)	13	3,5	5	14,5	14,5
2002 (7 Fälle)	3,6	1,6	1,8	12,2	89,2
2006 (4 Fälle)	12,65	2,4	4,8	22,1	26,1
2010 (5 Fälle)	6,9	2,7	4	7,4	14,9

3.6.5 Kumulative Dosen bei Therapie mit Bad PUVA

Bei Untersuchung der kumulativen Dosen von 1994 bis 2010, ist auffällig, dass trotz eines deutlichen Anstiegs der maximalen Werte ein drastischer Rückgang bei den medianen Werten von 73,5 J/cm² (1994) auf 5,6 J/cm² (2010) stattgefunden hat. Dies entspricht einem Rückgang von 92,4% und stellt damit die größte Änderung bei unseren Daten dar.

Tabelle 20: Kumulative Dosen bei Therapie mit Bad PUVA von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
1994 (2 Fälle)	73,5	12,5	12,5	134,5	134,5
1998 (1 Fall)	44,5	44,5	44,5	44,5	44,5
2002 (7 Fälle)	4,8	1,1	1,4	6,4	25
2006 (12 Fälle)	7	2,75	4,88	44,8	212,15
2010 (13 Fälle)	5,6	1,9	2,75	72,5	337,9

3.6.6 Kumulative Dosen bei Therapie mit Creme PUVA

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die eine Creme-PUVA-Therapie erhalten haben, können lediglich die Jahrgänge 1998 und 2002 verglichen werden. Bei diesem Vergleich ist ein Rückgang um 89,7 % zu verzeichnen. Die minimalen Werte nehmen ebenfalls ab, wohingegen die maximalen Werte nahezu unverändert bleiben.

Tabelle 21: Kumulative Dosen bei Therapie mit Creme PUVA von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
1998 (4 Fälle)	71,5	7,5	23,75	149,5	196
2002 (8 Fälle)	7,35	3,6	5,3	21,25	195,5

3.6.7 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB-311-nm

Bei Gegenüberstellung der medianen kumulativen Dosen der Stichproben von 2002, 2006, 2010 wird auch bei einer Therapie mit UVB-311-nm eine Abnahme ersichtlich. Allerdings ist der Rückgang um 32,4 % nicht ganz so ausgeprägt wie bei anderen Therapiemodalitäten. Die maximalen Werte hingegen steigen seit 2002 deutlich an.

Tabelle 22: Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB-311-nm von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
2002 (18 Fälle)	6,86	1,6	3,78	15,75	75,91
2006 (25 Fälle)	3,65	1,82	2,87	7,71	134,16
2010 (30 Fälle)	4,64	1,71	2,88	11,97	195,71

3.7 Kumulative Dosen der zweiten Therapiemodalität

Aufgrund der geringen Fallzahl anderer Therapiemodalitäten wäre kein repräsentativer Vergleich der kumulativen Dosen möglich gewesen. Wir haben deshalb lediglich die Ergebnisse für UVB als zweite Therapiemodalität aufgeführt.

3.7.1 Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB als zweiter Therapiemodalität

Die kumulativen Dosen bei Therapie mit UVB als zweiter Modalität unterliegen einigen Schwankungen, die insgesamt einem leichten Anstieg entsprechen. Rein rechnerisch ist der mediane Wert von 2010 um 6,25 % kleiner als der Ausgangswert von 1986. Allerdings liegt im Jahr 2010 lediglich ein Fall vor, sodass dieser Wert nicht als repräsentativ betrachtet werden kann.

Tabelle 23: Kumulative Dosen bei Therapie mit UVB als zweiter Therapiemodalität von 1986-2010

	Median (J/cm²)	Minimum (J/cm²)	Perzentil 25 (J/cm²)	Perzentil 75 (J/cm²)	Maximum (J/cm²)
1986 (19 Fälle)	0,16	0,05	0,08	0,74	1,5
1990 (19 Fälle)	0,42	0,06	0,08	0,84	2,76
1994 (20 Fälle)	0,21	0,05	0,10	0,43	1,82
1998 (16 Fälle)	0,17	0,03	0,11	0,37	1,8
2002 (6 Fälle)	0,27	0,08	0,13	0,47	2,5
2006 (4 Fälle)	0,26	0,15	0,17	0,87	1,41
2010 (1 Fall)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

4 Diskussion

Die Photo(chemo)therapie hat sich in den letzten hundert Jahren ausgehend von empirischen Beobachtungen, hin zu einer sicheren und wirkungsvollen Therapieoption in der Dermatologie entwickelt. Auch wenn einige Wirkmechanismen bis heute nicht abschließend geklärt sind, konnte eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit für ein breites Anwendungsspektrum belegen.

In der Literatur bestehen bei der Beurteilung der Größenordnung des Risikos große Differenzen und unterschiedliche Studien sind zu stark abweichenden Ergebnissen gekommen [30, 136, 143, 144, 149]. Einigkeit besteht hingegen bei der Annahme, dass die Risiken bei großen Kumulativen Dosen oder einer Therapie mit systemischer PUVA zunehmen, bei niedrigeren Dosen oder topischer Gabe der Psoralen hingegen abnehmen[144].

Zudem stellt die Photo(chemo)therapie für viele Patienten aufgrund der hohen Anzahl an benötigten Sitzungen eine große zeitliche Belastung dar, und die notwendige Meidung von Sonnenlicht nach einer systemischen PUVA-Therapie ist ein Einschnitt in den täglichen Ablauf [63].

Seit Beginn der Phototherapie hat die Entwicklung neuer Therapiekonzepte und Behandlungsmethoden wie z.B. die topische Gabe von Psoralen dazu beigetragen, die Behandlung sicherer und einfacher zu machen. Aber auch bei der Handhabung sowie Indikationsstellung der Photo(chemo)therapie fanden Wandlungen statt.

Diese retrospektive Studie beschäftigt sich damit, in wieweit theoretische Überlegungen, Studienergebnisse und Konzepte Eingang in die Handhabung in der Praxis gefunden haben und sich in der Anzahl der Sitzungen der Patienten oder der Wahl der Therapie niederschlagen.

Ein konsequenter Einsatz von risikosenkenden Maßnahmen im klinischen Alltag würde sich unter anderem in einer Abnahme der kumulativen Dosen und einer

Diskussion

Entwicklung hin zur verstärkten Anwendung schonender Therapiemodalitäten wie UVB-311-nm oder Bad-PUVA niederschlagen. Eine Verringerung der Anzahl der Sitzungen würde ebenfalls mit einer Abnahme der kumulativen Dosen einhergehen sowie den Patientenkomfort steigern. Die Vergleiche dieser Parameter erlauben eine Beurteilung der Risikoentwicklung im Laufe der Jahre.

4.1 Betrachtung der Ergebnisse

Aufgrund der in einigen Untergruppen geringen Fallzahl dieser retrospektiven Studie, haben alle Zahlenwerte einen beschreibenden Charakter; es kann keine Aussage über die statistische Signifikanz der vorliegenden Ergebnisse getroffen werden.

4.1.1 Häufigkeiten der Diagnosen

Beschrieb Gebhardt 1898 noch Lupus vulgaris, Akne, Syphilis, Lepra, Psoriasis und Prurigo als die wichtigsten Indikationen der Phototherapie[150], zeigt sich uns heute eine andere Verteilung der häufigsten Diagnosen. Lediglich Psoriasis und Prurigo werden auch heute noch erfolgreich mit UV-Strahlung therapiert.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs aller Stichproben wird deutlich, dass die Diagnose Psoriasis (121 von 350 Patienten) mit Abstand am häufigsten gestellt wurde. Ähnliche Ergebnisse verzeichnen auch andere Studien für die Therapie mit PUVA und UVB [151, 152]. Die zweithäufigste Diagnose stellt mit 95 Patienten die atopische Dermatitis dar. Es liegen insgesamt 25 Patienten mit der Diagnose Prurigo vor. Alle weiteren Diagnosen wurden weniger als 20 Mal gestellt.

Bei Aufschlüsselung der Patienten auf die einzelnen Stichproben wird deutlich, dass die Anzahl der Psoriasispatienten im Laufe der Jahre zwar leichten Schwankungen unterliegt, aber insgesamt leicht ansteigt (1986:12Patienten; 2010:19 Patienten), wohingegen die Anzahl der Patienten mit atopischer Dermatitis zurück geht (1986: 20Patienten; 2010: 9Patienten). Dieser Rückgang ist nicht auf einen Rückgang der Erkrankung an sich zurückzuführen

Diskussion

- Studien belegen, dass die Häufigkeit der atopischen Dermatitis in den letzten 30 Jahren deutlich zugenommen hat [153]. Die mögliche Ursache könnte vielmehr die vermehrte Therapie mit topischen Kortikoiden, oralen Kortikoiden oder Immunmodulatoren wie Cyclosporin anstelle der Phototherapie sein. Diese Therapieformen konnten teilweise eine schnellere Heilung erzielen und sind für die Patienten mit weniger zeitlichem und logistischem Aufwand verbunden [154].

Des Weiteren hat die Anzahl der Vitiligopatienten innerhalb der verglichenen Stichproben abgenommen (1986: 6Patienten; 2010: 2Patienten). Die Anzahl der Prurigo-Fälle nimmt hingegen leicht zu (1986: 2Patienten, 2010: 5Patienten).

4.1.2 Entwicklungen bei der Wahl der Therapieformen

Zusammenfassend zeigt die Interpretation der Ergebnisse (s.auch Abb. 4), dass im untersuchten Zeitraum große Neuerungen Einzug in die Durchführung der Phototherapie in Tübingen gehalten haben. Eine große Weiterentwicklung stellte hierbei die Einführung von neuen und selectiveren UV-Spektren dar, die zu größerer Effektivität und Sicherheit der Therapie beitrug. Im Besonderen ist die Einführung der Bad PUVA, der UVB-311-nm-Therapie und der UVA1-Therapie zu erwähnen.

Einführung UVA1:

Wie bereits in Abschnitt 1.3.1 beschrieben, wurde in den Anfängen der Phototherapie das gesamte UVA-Spektrum zur Phototherapie verwendet. Seit der Einführung der UVA1- Hochdosisstrahler 1981 gewann diese Therapieform zunehmend an Bedeutung und löste das bisher verwendete Breitband-UVA in einigen Bereichen ab. Zudem wurde mit Einführung von UVA1 das Indikationsspektrum der Phototherapie stark erweitert, da auch bisher therapierefraktäre Krankheitsbilder nun mit UV-Strahlung gebessert werden konnten (Quelle UVA1-Phototherapy). Breitband-UVA fand aber vielerorts

Diskussion

weiterhin Verwendung in der Kombinationstherapie mit UVB als zweiter Therapiemodalität.

Als UVA1 wird der langwellige, energiearme Anteil, mit Wellenlängen von 340 - 400 nm, der UVA-Strahlung bezeichnet [18]. Verschiedene Studien konnten belegen, dass eine Mitteldosis UVA1-Bestrahlung mit Dosen zwischen 30 und 50 J/cm² der anfänglich bevorzugten Hochdosis UVA1-Bestrahlung vorzuziehen ist, da bei besserer Verträglichkeit ähnliche Effekte auftraten [29, 155-157].

Diese technische Neuerung wurde erst 2005 mit der Anschaffung eines UVA1-Strahlungsgeräts am Universitätsklinikum Tübingen eingeführt. In unserem Patientenkollektiv wurde nur eine kleine Gruppe an Patienten in den Stichproben von 2006 und 2010 mit UVA1 behandelt; diese gibt somit kaum Aufschlüsse über mögliche Veränderungen. Anstelle der erwarteten Abnahme der kumulativen Dosis ist von 2006 zu 2010 sogar ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Die kleine Fallzahl kann der Auswahl der für die Studie erhobenen und aussortierten Diagnosen geschuldet sein.

Obwohl anfänglich viele Studien auch für die atopische Dermatitis ein gutes Ansprechverhalten auf UVA1 dokumentierten [128, 158-160], wurde dies in Tübingen nicht praktiziert. Zum Zeitpunkt der Anschaffung der UVA1-Röhre, hatte eine Studie bereits die Überlegenheit von UVB-311-nm gegenüber UVA1 bei atopischer Dermatitis bewiesen [49]. In den von uns ausgewerteten Daten erhielten lediglich Patienten mit Morphea oder zirkumskripte Sklerodermie eine Behandlung mit UVA1. Bei diesen Diagnosen ersetzte UVA1 die in früheren Stichproben angewendete topische PUVA-Therapie.

Auch in anderen Bereichen der UVA-Therapie fanden große Wandlungen statt. Wie Abbildung 11 und Abschnitt 3.3.2 zeigen, ist die Anzahl der UVA/UVB-Kombinationstherapie-Patienten ab der Stichprobe von 2002 stark rückläufig (1986: 19Patienten; 2002: 6Patienten; 2010: 1Patient). Da die atopische Dermatitis die Hauptindikation dieser Therapieform darstellt, ist diese Abnahme zum einen dem allgemeinen Rückgang der Patienten mit atopischer Dermatitis in unserem Kollektiv zuzuschreiben. Zum Anderen wurde die UVA/UVB-Kombinationstherapie weitgehend durch UVB-311-nm abgelöst (s. Abb.14)

Diskussion

Einführung der Bad-PUVA:

Viele Studien belegen, dass die Bad-PUVA-Therapie erfolgreich als eine alternative Therapieoption Einzug in das Behandlungsspektrum der Phototherapie gefunden hat und bei Fehlen von systemischen Nebenwirkungen und geringeren kumulativen UVA-Dosen die orale PUVA-Therapie vielfach ersetzen konnte [53, 54, 63-65, 161].

Diese Entwicklung zeigt sich auch in unseren Daten. Mit dem Umzug in neue Räumlichkeiten und Anschaffung neuer Geräte 1994 wurde auch am Universitätshautklinikum Tübingen die Bad-PUVA-Therapie eingeführt. Eine verstärkte Anwendung dieser Therapieform bei verschiedenen Diagnosen wurde aber erst seit der Stichprobe von 2002 praktiziert (1994: 2 Patienten; 1998: 1 Patient; 2002: 7 Patienten; 2006: 12 Patienten; 2010: 13 Patienten).

Die Forschung konnte zeigen, dass aus pharmakologischer Sicht die topische PUVA-Therapie der systemischen überlegen ist [162]. So werden hier im Vergleich zur systemischen Therapie gleichmäßigere Gewebespiegel von 8-MOP erreicht [163] und somit eine gleichmäßige und sichere Photosensibilisierung ermöglicht [59-62, 164]. Aufgrund der lokalen Anwendung direkt auf dem Zielorgan Haut kann eine ausreichende Photosensibilisierung bei sehr niedrigen 8-MOP-Serumspiegel erreicht werden, was das Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen erklärt. Ein weiterer Vorteil besteht in den deutlich geringeren kumulativen Dosen, die zur Behandlung notwendig sind. So werden z. B. zur Therapie von Psoriasis nur 20-50% der kumulativen Dosen benötigt, die bei einer systemischen Therapie angewendet werden [162]. Die rasche Abnahme der Photosensibilisierung nach bis zu 3 Stunden führt dazu, dass der langfristige Sonnenschutz unterbleiben kann [56, 165]. Hinzu kommt, dass für die Bade PUVA-Therapie keine erhöhte Inzidenz von Hautkarzinomen vorliegt [113].

Diese deutlichen Vorteile haben am Universitätsklinikum Tübingen teilweise zur Ablösung anderer phototherapeutischer Modalitäten wie systemischer PUVA oder UVA/UVB-Kombinationstherapie durch Bade PUVA geführt und somit

Diskussion

sicherlich zur Abnahme der Negativauswirkungen auf die Patienten beigetragen. Im Besonderen bei den Diagnosen Psoriasis palmoplantaris und dyshidr. Hand-und Fußekzem wird in unserem Patientenkollektiv ab 2002 bzw. 2006 das Verfahren bevorzugt anstelle der früher gewählten Therapieformen eingesetzt.

Trotz der bereits erwähnten Vorteile stellt die Durchführung der Bad PUVA einen erheblichen räumlichen, logistischen und personellen Aufwand dar und bleibt in der Anwendung auf an den Extremitäten gelegene Hautveränderungen beschränkt, da eine selektive Photosensibilisierung stammnaher Herde nicht durchführbar ist [142].

Um diesen Problemen Abhilfe zu schaffen, wurden in der Vergangenheit vielfach lokal applizierte Creme- oder Gel-Methoden zur Photosensibilisierung beschrieben und durchgeführt [71-73, 166-168] die zum Teil eine sehr gute Ansprechrate bei vollständiger Vermeidung einer systemischen Photosensibilisierung zeigen konnten.

Anhand der in dieser Studie erhobenen Patientendaten wird jedoch ersichtlich, dass diese Creme-Anwendungen zwar in den Stichproben von 1998 und 2002 auch in Tübingen durchgeführt wurden, sich langfristig aber nicht als präferierte Therapieform durchsetzen konnten und auch in späteren Stichproben keine Anwendung mehr fanden.

Als Grund hierfür sind die Schwierigkeiten bei der Herstellung eines Trägermediums mit gleichmäßiger 8-MOP-Wirkstoffverteilung und die dadurch auftretenden, nicht vorhersagbaren phototoxischen Reaktionen anzuführen. Verschiedene Studien zeigten, dass zum Teil starke Nebenwirkungen und erhöhte 8-MOP-Plasmakonzentrationen auftraten [66-70, 169]. Des Weiteren ist die geringe Stabilität des Wirkstoffs in verschiedenen Trägermedien als möglicher limitierender Faktor anzuführen [170]. Auch die lokalisierte Hyperpigmentierung stellt einen Nachteil der Creme-PUVA-Therapie dar [162].

Diskussion

Einführung UVB311:

Aus der vorliegenden Studie wird ersichtlich, dass zu Beginn der Datenerhebung bei der Behandlung mit UVB-Strahlung ausschließlich Breitband-UVB angewendet wurde. Diese Strahlung hat ein Wellenlängenspektrum von 280-320 nm und fand erfolgreich Anwendung bei einer Vielzahl von Hauterkrankungen wie Psoriasis, Prurigo und der atopischen Dermatitis. Eine Beschränkung der Anwendbarkeit wurde aufgrund akuter und chronischer Nebenwirkungen wie Erythembildung und dem langfristig möglichen kanzerogenen Risiko diskutiert.

Mit der Entwicklung neuer UVB-Strahler mit eingeschränktem Emissionsspektrum im langwelligen Bereich (UVB-311nm) [171] konnte bei vielen Krankheitsbildern eine verbesserte Ratio von therapeutischer zu erythematogener Wirkung gegenüber Breitband-UVB festgestellt werden [19]. Tabelle 3, S. 14 zeigt ebenfalls die Überlegenheit der UVB-311nm- Therapie gegenüber der Breitband-UVB-Therapie für viele verschiedene Diagnosen.

Wie die erhobenen Daten zeigen, schlugen sich diese wissenschaftlichen Erkenntnisse auch in der Wahl der Therapieform am Universitätsklinikum Tübingen nieder. So wurden zum Beispiel alle erhobenen Patienten mit Vitiligoerkrankung ab der Stichprobe von 2002 mit UVB-311-nm anstelle des bis dahin verwendeten UVA bzw. der UVA/UVB-Kombinationstherapie therapiert. Ebenso wurde UVB-311-nm ab der Stichprobe von 2002 bei Psoriasispatienten statt des bis dato verwendeten Breitband-UVB eingesetzt. Auch bei anderen Krankheitsbildern wie atopischer Dermatitis und Prurigo konnte es bis dahin gängige Therapieformen wie die UVA/UVB-Kombinationstherapie ablösen. In der Stichprobe von 2010 stellt UVB-311-nm mit 30 von 50 untersuchten Fällen, die häufigste Wahl dar. Breitband-UVA, Breitband-UVB und CremePUVA hingegen sind in den Stichproben von 2006 und 2010 nicht mehr angewendet worden.

Zusammenfassend betrachtet haben diese Wandlungen hin zu noch risikoärmeren Therapieformen mit Sicherheit einen Betrag zur Minimierung der für die Patienten negativen Aspekte beigetragen.

Diskussion

Es bleibt zu beachten, dass die Einführung aller Therapieformen und die damit verbundenen Wandlungen in der Therapie zeitlich nicht nur durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse beeinflusst werden, sondern auch durch den Zeitpunkt des Erwerbs neuer Geräte an der Universitätshautklinik Tübingen und die jeweils herrschende Lehrmeinung bedingt sind.

4.1.3 Entwicklungen bei der Anzahl der Sitzungen

Bei Betrachtung der Entwicklung der medianen Anzahl der Sitzungen für die jeweiligen Therapiemodalitäten wird deutlich, dass auch hier ein starker Wandel von 1986 zu 2010 stattgefunden hat.

Für alle Modalitäten ist bei den von uns erhobenen Daten ein deutlicher Rückgang der medianen Sitzungsanzahl innerhalb der Stichproben zu verzeichnen (UVA: 60%; UVB: 56,3%; systemische PUVA: 27,3%; Bad PUVA: 71,4%; Creme PUVA: 61,9%; UVB-311-nm: 28,7%). Lediglich die mediane Anzahl der Sitzungen bei UVA1 steigt deutlich an (2006: 26 Sitzungen; 2010: 88 Sitzungen). Allerdings ist zu beachten, dass die Stichprobe von 2010 auch nur die Daten eines einzelnen UVA1-Patienten enthält.

Obwohl diese Ergebnisse rein beschreibenden Charakter haben zeigen sie doch eine eindeutige Tendenz auf.

Mögliche Erklärung dieser Entwicklung könnten ebenfalls neuere wissenschaftliche Erkenntnisse sein, die Einzug in den Behandlungsalltag gefunden haben. Wurde den Patienten in den Anfängen der Phototherapie bei Erscheinungsfreiheit eine weiterführende Erhaltungstherapie empfohlen, gilt dies heute als obsolet, da eine Studie von 2009 zeigen konnte, dass diese Intervalltherapie zum Beispiel bei Psoriasis keinen Vorteil hat [172].

Diese Abnahme der Sitzungsanzahl spricht für eine positive Entwicklung des Nebenwirkungsrisikos. Insbesondere im Bereich der PUVA-Therapie konnte gezeigt werden, dass bei einer Behandlung mit weniger als 150 Sitzungen kein Anstieg des Hautkrebsrisikos zu verzeichnen ist [173]. Aus dieser Erkenntnis leiten sich auch die Handlungsempfehlung ab, die eine Obergrenze von 250-300 Phototherapie-sitzungen auf Lebenszeit empfehlen [174].

Diskussion

Neben dem Rückgang des Nebenwirkungsrisikos führt die Abnahme der Sitzungsanzahl aber auch zu einer größeren Akzeptanz durch die Patienten und geringeren Therapiekosten.

4.1.4 Entwicklungen bei den kumulativen Dosen der einzelnen Modalitäten

Auch bei der Entwicklung der medianen kumulativen Dosen der einzelnen Modalitäten zeigt sich im Laufe der Stichproben ein deutlicher Rückgang. Dieser beträgt für UVA 72, 8%, für UVB 61,6%, bei systemischer PUVA 63,7% und bei Bad PUVA sogar 92,4%. Im Bereich der Creme PUVA beträgt die Abnahme 89,7% und für UVB-311-nm 32,4%.

Die geringeren kumulativen Dosen sind zum einen durch die verfeinerten Therapieschemata als auch durch den Wegfall der Erhaltungstherapie zu erklären.

Studien, die sich mit dem Thema der idealen Dosisfindung auseinandersetzen, konnten z.B. für UVA1 zeigen, dass in vielen Anwendungsbereichen der minimal bessere Befund bei der Hochdosistherapie die Vorteile einer stark verminderten Kumulativdosis bei Mitteldosistherapie nicht aufwiegen kann. Die Niedrigdosistherapie führte hingegen meist nicht zum gewünschten Erfolg [29, 155]. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in dieser Untergruppe unseres Kollektivs kann hier eine Entwicklung hin zur Mitteldosistherapie nicht nachvollzogen werden.

Seit langem ist bekannt, dass ultraviolettes Licht Hautalterung fördert und ein Karzinogen für Hautkrebs ist. Die Anwendung von UV-Strahlung im Bereich der Phototherapie führt zu messbaren Genschäden in der Haut, die jedoch klinisch bei manchen Modalitäten wie UVB-311-nm keinen Anstieg von Hautkrebs bewirken [175]. Für die PUVA-Therapie hingegen konnte eine klare Dosisabhängigkeit in Bezug auf die Krebsentstehung gezeigt werden [173, 176, 177]. Besonders in diesem Bereich kommt dem Rückgang der kumulativen Dosen also eine große Bedeutung zu.

4.2 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Studie konnte anhand der vorliegenden Patientendaten zeigen, dass es seit 1986 zahlreiche Entwicklungen hinsichtlich der Durchführung der Photo(chemo)therapie am Universitätsklinikum Tübingen hin zu einer Reduktion der Strahlenbelastung und des Risikos der Patienten gab.

So haben sowohl die Einführung risikoärmerer Therapiemodalitäten wie Bad-PUVA oder selektiver Spektren wie UVB-311-nm und UVA1 als auch verfeinerte Therapieschemata dazu beigetragen, dass Risiken minimiert werden konnten und ein deutlicher Rückgang der Sitzungsanzahl und der kumulativen Dosen stattgefunden hat. Dieser Rückgang geht mit einer Verringerung der möglichen Negativauswirkungen der Phototherapie einher. Insbesondere in der PUVA-Therapie gilt heute eine kurze Behandlung als weniger karzinogen als längere Therapieregime [175]. Diese Faktoren legen durchaus nahe, dass ältere prospektive Studien das Risiko von Nebenwirkungen der Photo(chemo)therapie höher beurteilt haben, als es heute tatsächlich ist.

Trotz dieser positiven Bilanz, die aus unseren Vergleichen gezogen werden kann, muss auch in der Zukunft weiter an einer Senkung der Strahlenbelastung der Patienten gearbeitet werden um die Photo(chemo)therapie zu einem noch sichereren Verfahren zu machen.

Genauere Auswahl der Patienten, strenge Indikationsstellung und sorgfältige Überwachung der Therapie sind hierbei das Fundament, das von den behandelnden Ärzten gelegt wird. Darüber hinaus ist eine genaue Dokumentation der Behandlung Grundlage für zukünftige Studien und Untersuchungen zur Therapieeffizienz. Technische Entwicklungen und Verbesserungen der Anwendung und Behandlung werden auch in der Zukunft dazu beitragen das kanzerogene Nebenwirkungsrisiko so weit wie möglich zu minimieren und den Patientenkomfort zu steigern. Ein Ansatz könnte hierbei die seit langem angestrebte und teilweise bereits umgesetzte Entwicklung von sicheren und zuverlässigen Creme- oder Gel-Anwendungen sein, die ein

Diskussion

gezieltes Auftragen und Bestrahlen von umgrenzten Arealen ermöglichen. Durch die leichtere Handhabung und geringere logistische Problematik dieser Therapieform könnte sie in wesentlich mehr Praxen eingesetzt werden als die aufwendigere Bade-Anwendung und anstelle von risikoreicheren Therapieoptionen zum Einsatz kommen.

Sicher ist jedoch auch, dass noch weitere Forschungsarbeit im Bereich der Grundlagenforschung notwendig ist, um eine möglichst effiziente und sichere Nutzung der heute angewendeten Therapieformen zu gewährleisten.

Im Besonderen die der phototherapeutischen Wirkung zugrunde liegenden photoimmunologischen und photobiologischen Prozesse bedürfen weiterer Klärung, da einige dieser Mechanismen ebenfalls als Ursache der Nebenwirkungen angenommen werden. Insbesondere die Interaktion von UV-Strahlung mit nicht kodierender RNA [178] und mögliche biologische Wirkungen von Infrarotstrahlung sind Aspekte aktueller Forschung. Genauere Kenntnis der Wirkmechanismen würde zu einer spezifischeren und effektiveren Anwendung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten führen und somit ebenfalls zur Senkung des Therapierisikos beitragen.

Da die unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit, akute und langfristige unerwünschte Wirkungen sowie praktische Gesichtspunkte wie Zeitaufwand und Kosten der Behandlung in direktem Zusammenhang mit den kumulativen Dosen der Patienten stehen, ist dies ein weiterer Aspekt, der bei der Senkung des Nebenwirkungsrisikos eine wichtige Rolle spielt [179]. Ziel ist es, die Einzel- und Kumulativdosis bei bestmöglicher therapeutischer Wirkung so niedrig wie möglich zu halten. Auch wenn die Ergebnisse dieser Studie im Bereich der kumulativen Dosen einen rein beschreibenden Charakter haben, konnte eine deutliche Abnahme der kumulativen Dosen in fast allen Bereichen gezeigt werden.

Um dieses Ziel weiter zu voran zu treiben, ist es wichtig, Leitlinien für Dosis und Anzahl der Bestrahlungssitzungen bei allen Erkrankungen zu ermitteln und bereits bestehende fortlaufend zu aktualisieren.

Diskussion

Welchen Stellenwert die Phototherapie in der Zukunft einnehmen wird, ist aber nicht nur durch die Erforschung der Wirkmechanismen und deren klinischer Anwendung beeinflusst. Im Bereich der Psoriasisbehandlung ist die Frage, wie sich Patienten und Behandler entscheiden, wenn sie vor die Wahl zwischen der seit langer Zeit bestehenden, logistisch aufwendigen Phototherapie und neuen hochspezifischen Antikörpertherapien gestellt werden, von großer Bedeutung. Die therapeutische Überlegenheit der PUVA-Therapie sowie die langjährige Erfahrung in Bezug auf Anwendung und Nebenwirkungen im Vergleich zu den neuen wenig erforschten Biologicals legen jedoch nahe, dass die Phototherapie auch weiterhin ihren Stellenwert behalten wird [180].

Um die in dieser Doktorarbeit erfassten Ergebnisse statistisch zu untermauern, wären weitere Studien mit einer größeren Fallzahl durchaus sinnvoll.

Auch ein Vergleich der Entwicklungen an verschiedenen Kliniken deutschlandweit könnte objektivierte Aufschlüsse über die Veränderungen der Phototherapie in den vergangenen Jahrzehnten und die damit verbundene Risikoentwicklung liefern. Standardisierte Therapiebedingungen und Auswertungsverfahren könnten hierbei eine größere Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ermöglichen. Eine Auswertung der UV-Pässe der Patienten könnte hierbei zur Abschätzung von Langzeitrisiken und bei der Qualitätssicherung einen wichtigen Beitrag leisten [144].

5 Zusammenfassung

Aus dem Ansatz der Heliotherapie in der Antike heraus entstand, durch zahlreiche empirische Studien, technische Errungenschaften des 20. Jahrhunderts sowie durch Grundlagenforschung die moderne Photo(chemo)therapie. Im Laufe der Jahre entwickelten sich neben den bereits früh etablierten Phototherapieformen wie der UVA-, UVB-, UVA/UVB-Kombinationstherapie oder der systemischen PUVA-Behandlung auch die UVA1-Therapie (340-400 nm), die topische PUVA-Behandlung, und die UVB-311-nm Therapie zu anerkannten und erfolgreichen Therapieformen bei zahlreichen, sehr unterschiedlichen Hautkrankheiten.

Obwohl die genauen Wirkmechanismen zum Teil noch Gegenstand aktueller Forschung sind, werden unter anderem immunmodulatorische Einflüsse wie Immunsuppression oder auch die Induktion von Apoptose sowie die Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels als wesentliche wirkungsvermittelnde Faktoren der Phototherapie angenommen. Bei der Photochemotherapie trägt wahrscheinlich eine Verlangsamung der mitotischen Aktivität der Keratinozyten zur therapeutischen Wirkung bei. Zu den möglichen akuten unerwünschten Wirkungen der Photo(chemo)therapie gehören Erythembildung sowie die phototoxische Reaktion. Als unerwünschte Langzeiteffekte werden frühzeitige Hautalterung sowie ein möglicherweise erhöhtes Hautkrebsrisiko diskutiert.

Um Entwicklungen der Photo(chemo)therapie und ihren Eingang in den Praxisalltag sowie eventuelle Veränderungen der Negativauswirkungen auf die Patienten besser verstehen zu können, wurde in der vorliegenden retrospektiven Studie untersucht, wie sich Faktoren, die für die Beurteilung dieser Aspekte von Bedeutung sind im Laufe der Jahre verändert haben. Generell gesehen war die Zielsetzung dieser Studie somit nicht das Vergleichen einzelner Patienten und deren Genesung, sondern die Betrachtung der Wahl und Ausführung der Therapie.

Zusammenfassung

Hierzu wurden die Daten von insgesamt 350 Patienten, die zwischen 1986 und 2010 in der phototherapeutischen Abteilung des Universitätshautklinikums Tübingen eine Behandlung erhielten, erhoben und verglichen. So wurde aus dem Patientenstamm der Jahre 1986, 1990, 1994, 1998, 2002, 2006 und 2010 retrospektiv und anonymisiert jeweils eine Gruppe von 50 Patienten als Stichprobe berücksichtigt, die anhand alphabetischer Sortierung ausgewählt wurden und im Verhältnis der Aufteilung der Geschlechter des gesamten Kollektivs des jeweiligen Jahres entsprachen sowie die Auswahlkriterien erfüllten. Erhobene Parameter waren unter anderem die Diagnose, Therapieform, Anzahl der Sitzungen und die kumulative Dosis.

Bei der Betrachtung der erhobenen Daten zeigte sich insgesamt, dass im untersuchten Zeitraum große Neuerungen Einzug in die Durchführung der Phototherapie in Tübingen gehalten haben. Diese führten unter anderem zu einer vermehrten Anwendung von risikoarmen Therapieformen wie Bad-PUVA und UVB-311-nm. Zudem ist aus der vorliegenden Studie eindeutig zu erkennen, dass sowohl bei der medianen Anzahl der Sitzungen als auch bei den medianen kumulativen Dosen der einzelnen Modalitäten ein deutlicher Rückgang von 1986 bis 2010 zu verzeichnen ist. Da akute und langfristige unerwünschte Wirkungen sowie praktische Gesichtspunkte wie Zeitaufwand und Kosten der Behandlung in direktem Zusammenhang mit den kumulativen Dosen der Patienten und der Anzahl der Sitzungen sowie der gewählten Therapieform stehen, legen diese Ergebnisse nahe, dass die Negativauswirkungen der Photo(chemo)therapie wesentlich zurückgegangen sind.

Deutlich ist jedoch auch, dass noch weitere Forschungsarbeit notwendig ist, um eine möglichst effiziente und sichere Nutzung der Photoe(chemo)therapie bei bestmöglicher therapeutischer Wirkung in der Zukunft zu erzielen. Hierzu ist es wichtig Therapieleitlinien für unterschiedliche Erkrankungen zu ermitteln und zu aktualisieren. Um weitere Aufschlüsse hinsichtlich der bisherigen Durchführung der Phototherapie und möglicher Verbesserungen zu erhalten, wären weitere deutschlandweit vergleichende Studien mit einer größeren Fallzahl durchaus sinnvoll.

6 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Berneburg.

Sämtliche Daten wurden eigenständig von mir erhoben und zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 15.05.2015

7 Danksagung

Mein Dank gilt zuerst meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Mark Berneburg. Sein Engagement und Interesse an der Arbeit ermöglichten einen reibungslosen Ablauf ohne größere Hürden oder Rückschläge.

Bei Schwierigkeiten oder Ungereimtheiten hatte er immer ein offenes Ohr für mich und half Probleme, in interessante Ansatzpunkte umzuwandeln.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Eberhardt bedanken, der geduldig all meine Fragen über die Abläufe und Entwicklungen der phototherapeutischen Abteilung des Universitätshautklinikums Tübingen beantwortet hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. Meisner, der die statistische Beratung übernahm.

8 Lebenslauf

Name: Schmidt

Vorname: Sophia Romy Caroline

Geburtsdatum: 23.07.1987

Geburtsort: Dusslingen

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung: 1993 – 1997 Anne Frank Grundschule Dusslingen

1997 - 2002 Firstwaldgymnasium Mössingen

2002 - 2006 Quenstedtgymnasium Mössingen

Berufsausbildung: 2006 - 2009 Ausbildung zur Köchin im Kempinski Hotel
Vier Jahreszeiten München

Hochschulstudium: Sommersemester 2009 - Wintersemester 2014

Studium der Zahnheilkunde an der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

17.03.2010: Naturwissenschaftliche Vorprüfung

05.10.2011: Zahnärztliche Vorprüfung

27.11.2014: Zahnärztliche Prüfung

9 Literaturverzeichnis

1. Holzle, E.H., H.; Rocken, M.; Ghoreschi, K.; Lehmann, P., [*Recommendations for phototherapy and photochemotherapy*]. J Dtsch Dermatol Ges, 2003: p. 985-97.
2. Fitzpatrick, T.P., MA, [*Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins*]. J Invest Dermatol, 1959. **31**: p. 229-31.
3. Finsen, N., [*Phototherapy*]. 1901: Edward Arnold.
4. Meffert, H.B., T., [*Willibald Gebhardt (1861-1921). His life and his achievements in photomedicine*]. Dermatol Monatsschr., 1989. **175**: p. 699-705.
5. El Mofty, A., [*A preliminary clinical report on the treatment of leukoderma with Ammi majus Linn*]. J Roy Egyptian med assoc, 1948. **31**: p. 651-655.
6. Bunsen, A.L., AB.; Denton, CR.; Fitzpatrick, TB., [*Clinical and Experimental Studies with 8-Methoxypsoralen in Vitiligo*]. The Journal of Investigative Dermatology, 1953. **20**: p. 299–314.
7. Wolff, K.H., H.; Gschnait, F.; Konrad, K., [*Photochemotherapie bei Psoriasis. Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten*]. Dtsch Med Wochenschr, 1975. **100**: p. 2471-2477.
8. Parrish, J.F., TB.; Tanenbaum, L.; Pathak, MA., [*Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and longwave ultraviolet light*]. N Engl J Med, 1974. **291**: p. 1207-1212.
9. Mutzhas, M.H., E.; Hofmann, C.; Plewig, G., [*A new apparatus with high radiation energy between 320 – 460 nm: physical description and dermatological applications*]. J Invest Dermatol 1981. **76**: p. 42-47.
10. Mang, R.; Krutmann, J., [*UVA-1 Phototherapy*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2005. **21**(2): p. 103-8.
11. Krutmann, J.; Schopf, E., [*High-dose-UVA1 phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis*]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1992. **176**: p. 120-2.
12. Berneburg, M.; Schwarz, T., [*Mechanisms of phototherapy*]. Hautarzt, 2013. **64**(5): p. 338-43.
13. Berneburg, M., C. Brod, et al., [*New and established indications for phototherapy with narrowband UVB*]. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. **3**(11): p. 874-82.

Literaturverzeichnis

14. Krutmann, J.M., A.; Elmets, A. In: Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. Krutmann, J.; Hönigsmann, H.; Elmets, CA.; Bergstresser, PR. eds.und, [*Mechanisms of photo(chemo)-therapy*]. 2001, Berlin: Springer. 56-59.
15. Jekler, J.L., O., [*Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1991. **8**: p. 151-6.
16. Jekler, J.L., O., [*Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study*]. J Am Acad Dermatol, 1990. **22**: p. 49-53.
17. Morita, A.K., K.; Isomura, I.; Tsuji, T.; Krutmann, J., [*Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis*]. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**: p. 670-4.
18. Krutmann, J., [*High-dose ultraviolet A1 (UVA1) phototherapy: does it work?*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1997. **13**(3): p. 78-81.
19. Weichenthal, M.S., T., [*Phototherapy: How does UV work?*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2005 **21**: p. 260-266.
20. Iordanou, E.undM. Berneburg, [*Phototherapy and photochemotherapy*]. J Dtsch Dermatol Ges, 2010. **8**(7): p. 533-41; quiz 540.
21. Kulms, D.S., T., [*Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2000. **16**: p. 195–201.
22. Bos, J.K., SR., [*Psoriasis infiltrating cell Immunophenotype: changes induced by PUVA or corticosteroid treatment in T-cell subsets, Langerhans'cells and interdigitating cells*]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1985. **65**: p. 390.
23. Everett, M.Y., E.; Sayre, R.; Olson, R. , [*Penetration of epidermis by ultraviolet rays*]. Photochem Photobiol, 1966. **5**: p. 533-542.
24. Wlascheck, M.H., G.; Poswig, A.; Schwarz, A.; Krieg, T.; Scharffetter-Kochanek, K. , [*UVA-induced autocrine stimulation of fibroblasts derived collagenase/MMP1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6*]. Photochem Photobiol, 1994. **59**: p. 550-556.
25. Gruss, C.R., JA.; Altmeyer, P.; McNutt, NS.; Kerscher, M., [*Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts*]. Lancet, 1997. **350**: p. 1295-1296.
26. Godar, D., [*UVA1 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, 1999. **112**: p. 3-12.

Literaturverzeichnis

27. Yoo, E.R., AH.; Elenitas, R.; Gasparro, FP.; Vowels, BR., [*Apoptosis induction by ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: Relevance to mechanism of therapeutic action*]. J Invest Dermatol, 1996. **107**: p. 235-242.
28. Krutmann, J.D., N.; Luger, TA.; Grabbe, S.; Meffert, H.; Söhnichsen, N.; Czech, W.; Kapp, A.; Stege, H.; Grewe, M.; Schöpf, E. , [*High-dose UVA1 Therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial*]. J Am Acad Dermatol 1998. **38**: p. 589-93.
29. Tzaneva, S.S., A.; Schwaiger, M.; Hönigsmann, H.; Tanew, A., [*High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis*]. J Am Acad Dermatol 2001. **45**: p. 503-507.
30. Krutmann, J.H., H.H., [*Handbuch der Phototherapie und Photodiagnostik*]. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997.
31. Zane, C.L., C.; Airo, P.; De Panfilis, G.; Pinton, PC. , [*“High-dose” UVA 1 therapy of widespread plaque-type, nodular and erythrodermic mycosisfungoides*]. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**: p. 629-33.
32. Plettenberg, H.S., H.; Megahed, M.; Ruzicka, T.; Hosokawa, Y.; Tsuji,T.; Morita, A.; Krutmann, J. , [*Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma*]. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**: p. 47-50.
33. Polderman, M.G., JC.; Le Cessie, S.; Pavel, S., [*A double-blind placebo-controlled trial of UVA1 in the treatment of dyshidrotic eczema*]. Clin Exp Dermatol 2003. **28**: p. 584-587.
34. Ständer, H.S., M.; Schwarz, T., [*UVA 1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin*]. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**: p. 799-800.
35. Grundmann-Kollmann, M.B., S.; Gruss, C.; Gottlober, P.; Peter, RU.; Kerscher, M., [*Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA 1 phototherapy*]. J Am Arch Dermatol, 2000. **42**: p. 134-136.
36. Mahnke, N.M.-K., K.; Megahed, M.; Neumann, NJ. , [*Mediumdose UV-A1 phototherapy. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis*]. Hautarzt, 2003. **54**: p. 364-6.
37. Pinton, P.C., R.; Zane, C.; De Pantifilis, G., [*Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica*]. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**: p. 410-4.
38. Muchenberger, S.S., E.; Simon, JC. , [*Phototherapy with UVA-1 for generalized granuloma annulare*]. Arch Dermatol, 1997. **133**: p. 1605.

Literaturverzeichnis

39. von Kobyletzki, G.K., JA.; Nordmeier, R.; Stücker, M.; Altmeyer, P., [*Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA 1 cold light phototherapy*]. *Dermatology*, 2000. **201**: p. 76-7.
40. Sawada, H.I., Z.; Morita, A., [*Altered decortin expression of systemic sclerosis by UVA 1 (340-400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases*]. *BMC Dermatol*, 2003. **3**: p. 2.
41. Gruss, C.v.K., G.; Behrens-Williams, SC.; Lininger, J.; Reuther, T.; Kerscher, M.; Altmeyer, P., [*Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea*]. *Photoderamtol Photoimmunol Photomed*, 2001. **17**: p. 149-155.
42. Gruss, C.R., JA.; Altmeyer, P.; Mc Nutt, NS.; Kerscher, M. , [*Induction of intestinal collagenase(MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts*]. *Lancet*, 1997. **350**: p. 1295-6.
43. Stege, H.B., M.; Humke, S.; Klammer, M.; Grewe, M.; Grether-Beck, S.; Boedeker, R.; Diepgen, T.; Dierks, K.; Goerz, G.; Ruzicka, T.; Krutmann, J., [*High-dose UVA 1 radiation therapy for localized scleroderma*]. *J Am Acad Dermatol*, 1997. **36**: p. 938-44.
44. Gobello, T.M., C.; Sordi, D.; Annessi, G.; Abeni, D.; Chinni, LM.; Girolomoni, G., [*Medium-versus-high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study*]. *J Am Acad Dermatol*, 2003. **49**: p. 679-84.
45. Kreuter, A.G., T.; Auermaete, A., Happe, M.; Bacharach-Buhles, M.; Hoffmann, K.; Jansen, T.; Altmeyer, P.; von Kobyletzki, G. , [*Low-dose Ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study*]. *J Am Acad Dermatol*, 2002. **46**: p. 251-5.
46. Behrens, S.R., T.; von Kobyletzki, G.; Kastner, U.; Dierschka, T.; Kerscher, undA. M., P., [*Bleomycin-induced PSS-like pseudoscleroderma. Case report and review of the literature*]. *Hautarzt*, 1998. **49**: p. 725-9.
47. Dawe, R., [*Ultraviolet A1 phototherapy*]. *Br J Dermatol* 2003. **148**: p. 626-637.
48. Kowalzik, I.S., MTW.; Pönninghaus, JM., [*Mitteldosis UV-A1 versus UV-B-Therapie bei Psoriasis*]. *Z Dermatol*, 1999 **185**: p. 92-94.
49. Legat, F.J.H., A.; Brabek, E.; Quehenberger, F.; Kerl, H.; Wolf, P., [*Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis*]. *Arch Dermatol*, 2003. **139**: p. 223-4.
50. Setlow, R.B.G., E.; Thompson, K.; Woodhead, A.D., [*Wavelengths effective in induction of malignant melanoma*]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993 **90**: p. 6666-70.

Literaturverzeichnis

51. Wang, S.Q.S., R.; Berwick, M.; Polsky, D.; Marghoob, A.A.; Kopf, A.W.; Bart, R.S., [*Ultraviolet A and melanoma: a review*]. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**: p. 837-46.
52. Fischer, T.A.J., [*Treatment of psoriasis with trioxalen baths and dysprosium lamps*]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1976. **56**: p. 383-390.
53. Collins, P.R., S., [*Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis*]. Br J Dermatol, 1992. **127**: p. 392-395.
54. Lowe, N.W., D.; Bourget, T.; Moy, LS., [*PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral an bath-water delivery of 8-methoxypsoralen*]. J Am Acad Dermatol, 1986. **14**: p. 754-760.
55. Wolff, K., [*Side effects of psoralen photochemotherapy (PUVA)*]. Br J Dermatol, 1990. **122**: p. 117-125.
56. Degitz, K.P., G.; Rocken, M., [*Rapid decline in photosensitivity after 8-methoxypsoralen bathwater delivery*]. Arch Dermatol, 1996. **132**: p. 1394-1395.
57. Kerscher, M.V., M.; Plewig, G., [*PUVA-Bad-Photochemotherapie: Prinzip und Indikationen*]. Dt Ärztebl, 1996. **93**: p. 1538-1541.
58. Krescher, M.L., P., [*PUVA-Bad-Therapie. Indikationen und praktische Durchführung*]. Hautarzt, 1994. **45**: p. 526-528.
59. Huuskonen, H.K., L.; Wilen, G. , [*Quantitative determination of methoxsalen in human serum, suction blister fluid and epidermis by gas chromatography mass spectrometry*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1984. **1**: p. 137-140.
60. Gomez, M.A., JM.; Arranz, I.; Harto, A.; Ledo, A. , [*Plasma levels of 8-methoxypsoralen after bath-PUVA for psoriasis: relationship to disease severity*]. Br J Dermatol 1995. **133**: p. 37-40.
61. Thomas, S.O.S., J.; Balac, N., [*Plasma levels of 8-methoxypsoralen following oral or bath-water treatment*]. Br J Dermatol, 1991. **125**: p. 56-58.
62. von Kobyletzki, G.H., K.; Kerscher, M.; Altmeyer, P. , [*Plasma levels of 8-methoxypsoralen following PUVA-bath photochemotherapy*]. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1998. **14**: p. 136-138.
63. Group., B.P., [*British Photodermatology Group guidelines for PUVA*]. Br J Dermatol, 1994. **130**: p. 246-255.

Literaturverzeichnis

64. Czernielewski, J.J., L.; Shroot, S.; Brun, P. , [*Langerhans'cells in patients with psoriasis: effect of treatment with PUVA, PUVA bath eteretinate and anthralin*]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1985. **65**: p. 97.
65. Vallat, V.G., P.; Battat, I.; Wolfe, J.; Nabeya, R.; Heftler, N.; Hodak, E.; Gottlieb, AB.; Krueger, JG.; [*PUVA bath therapy strongly supresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy*]. J Exp Med, 1994. **180**: p. 283-296.
66. Abel, E.G., LH.; Farber, EM. , [*Treatment of palmoplantar psoriasis with topical methoxsalen plus long-wave ultraviolet light*]. Arch Dermatol, 1980. **116**: p. 1257-1261.
67. Layton, A.S.-D., R.; Cunliffe, WJ., [*A double-blind, placebocontrolled trial of topical PUVA in persistent palmoplantar pustulosis*]. Br J Dermatol 1991. **124**: p. 581-584.
68. Murray, D.C., MF.; Warin, AP., [*A controlled trial of photochemotherapy for persistent palmoplantar pustulosis*]. Br J Dermatol, 1980. **102**: p. 659-663.
69. Neild, V.S., LV., [*Plasma levels of 8-methoxypsoralen in psoriatic patients receiving topical 8-methoxypsoralen*]. Br J Dermatol 1982. **106**: p. 199-203.
70. Wilkinson JD, R.I., Harper JI, Black MM.; [*Topical methoxsalen photochemotherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis and psoriasis*]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1979. **59**: p. 193-198.
71. De Rie, M.V.R., JP.; Versnick, AC.; Stolk, LM.; Bos, JD.; Westerhof, W., [*A new psoralen-containing gel for topical PUVA therapy: development, and treatment results in patients with palmoplantar and plaque-type psoriasis, and hyperkeratotic eczema*]. Br J Dermatol, 1995. **132**: p. 964-969.
72. Grundmann-Kollmann, M.B., S.; Peter, RU.; Kerscher, M., [*Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy*]. Photodermatol Photoimmunol Phodomed, 1999. **15**: p. 87-89.
73. Stege, H.B., M.; Ruzicka, T.; Krutmann, J. , [*Creme-PUVA-Photochemotherapie*]. Hautarzt, 1997. **48**,(2): p. 89-93.
74. Braun-Falco, O.P., G.; Wolff, HH.; Winkelmann, RK.; , [*Dermatologie und Venerologie*]. Vol. 4.Auflage. 1994, Berlin Heidelberg New York Springer.

Literaturverzeichnis

75. Cox, A.A., EA., [*Epidermal dystrophy: occurrence after psoriasis therapy with psoralen and long wave ultra-violet light*]. Arch Dermatol, 1979 **115**: p. 567-570.
76. Koulu, L.S., KO.; Jansen, CT.; , [*Relation of antipsoriatic and Langerhans cell depleting effect of systemic psoralen photochemotherapy: a clinical enzyme histochemical and electron microscopic study*]. J Invest Dermatol 1984. **84**:: p. 591-593
77. Parrish, J.F., TB.; Tanenbaum, L.; Pathak, MA., [*Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and longwave ultraviolet light*]. N Engl J Med 1974. **291**: p. 1207–1212
78. Walter, J.V., JJ.; Kelsey, WH.; Duell, EA., [*Psoralen plus black light inhibits epidermal DNA synthesis*]. Arch Dermatol, 1973. **107**: p. 861-865
79. Marks, D.F., RM., [*Mechanism of photochemotherapy induced apoptotic cell death in lymphoid cells*]. Biochem Cell Biol, 1991. **69**: p. 754-760.
80. Krueger, J.W., JT.; Nabeja, RT. et al. , [*Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells*]. J Exp Med, 1995. **1882**: p. 2057-2068.
81. Lisby, S.R., E.; Rothlein, R.; Vejlsgaard, Gl. , [*Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlated to inflammation*]. Br J Dermatol 1989. **120**: p. 479-481
82. Krutmann, J.K., A.; Schauer, E. et al. , [*Tumor necrosis factor b and ultraviolet radiation are potent regulators of human keratinocyte ICAM-1 expression*]. J Invest Dermatol 1990. **95**: p. 127-131
83. Ashworth, J.K., MC.; Breathnach, SM. , [*PUVA therapy decreases HLADR+ CD1a+ Langerhans cells and epidermal cell antigen-presenting capacity in human skin, but flow cytometrically-sorted residual HLA-DR+ CD1a+Langerhans cells exhibit normal allc antigen-presenting funktion*]. Br J Dermatol, 1989. **120**: p. 329
84. Czernielewski, J.J., L.; Shroot, S.; Brun, P. , [*Langerhans`cells in patients with psoriasis: effect of treatment with PUVA, PUVA bath, eteretinate and anthralin*]. Acta Derm Venerol, 1985. **65**: p. 97
85. Krutmannnn, J.E., CA., [*Recent mechanism studies in photoimmunology. Yearly review*]. Photochem Photobiol 1988. **48**: p. 787-798
86. Lowe, N.W., D.; Moly, LS., [*PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bathwater delivery of 8-methoxypsoralen*]. J Am Dermatol 1986. **14**:: p. 754-760.

Literaturverzeichnis

87. Herrmann, J.R., HH.; Hurria, A. et al., [*Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up*]. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**: p. 234-242.
88. Rosenbaum, M.R., HH., Caro, WA.; Esker, A., [*Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis en plaque*]. J Am Acad Dermatol 1985. **13**: p. 613-622.
89. Stadler, R.O., HG.; Luger, T.; Henz, BM.; Kuhl, P.; Zwingers, T.; Sterry, W. , [*Prospektive randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2 α plus acitretin versus interferon - 2 α plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II*]. Blood, 1998. **92**: p. 3578-3581.
90. Hölzle, E.H., C.; Plewig, G., [*PUVA-treatment for solar urticaria and persistent light reaction*]. Arch Dermatol Res, 1980 **269**: p. 87-91.
91. Hölzle, E.R., J.; Plewig, G., [*Aktinische Prurigo*]. Hautarzt 1992. **43**: p. 278-282.
92. Jaschke, E.H., H., [*Hydroa vacciniforme – Aktionsspektrum. UV-Toleranz nach Photochemotherapie*]. Hautarzt, 1981. **32**: p. 350-353.
93. Kerscher, M.P., G.; Lehmann, P., [*PUVA-Bad Therapie mit 8-Methoxypsoralen zur Behandlung von palmoplantaren Dermatosen*]. H + G 1994. **69**: p. 110-112.
94. Kerscher, M.V., M.; Meurer, M.; Lehmann, P.; Plewig, G.; Röcken, M., [*Treatment of localized scleroderma with PUVA bath photochemotherapy*]. Lancet, 1994(i): p. 1233.
95. Kerscher, M.V., M.; Meurer, M.; Lehmann, P.; Plewig, G.; Röcken, M., [*PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus*]. Arch Dermatol 1995. **131**: p. 1210-1211.
96. Plewig, G.H., E.; Lehmann, P., [*Phototherapy for photodermatoses*]. Curr Probl Dermatol 1986. **15**: p. 254-264.
97. Reinauer, S.L., P.; Plewig, G.; Heyll, A.; Söhngen, D.; Hölzle, E., [*Photochemotherapie (PUVA) der akuten Graft-versus-Host Erkrankung*]. Hautarzt 1993. **44**: p. 708-712.
98. Volc-Platzer, B.H., H.; Hinterberger, W.; Wolff, K., [*Photochemotherapy improves chronic cutaneous graft-versus-host disease*]. J Am Acad Dermatol 1990. **23**: p. 220-228.
99. Hofmann, C.P., G.; Braun-Falco, O., [*Ungewöhnliche Nebenwirkungen bei oraler Photochemotherapie (PUVA-Therapie) der Psoriasis*]. Hautarzt, 1977 **28**: p. 583-588.

Literaturverzeichnis

100. Krutmann, J., [*Dermatologische Phototherapie*]. *Hautarzt*, 1991. **42**: p. 407-414.
101. Röcken, M.K., M.; Volkenandt, M.; Pelwig, G., [*Balneo-Phototherapie*]. *Hautarzt*, 1995. **46**: p. 437-450.
102. Lüftl, M.D., K.; Pelwig, G.; Röcken, M., [*Psoralen bath plus UV-A therapy. Possibilities and limitations*]. *Arch Dermatol*, 1997. **133**: p. 1597-1603.
103. Zaynoun, S.K., K.; Gschnait, F.; Wolff, K., [*The pigmentary response to photochemotherapy*]. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1977. **57**: p. 431-440.
104. Lindelof, B.S., B.; Tegner, E.; Larkö, O.; Johannesson, A.; Berne, B.; Christensen, OB.; Anderson, T.; Törngren, M.; Molin, L.; Nylander-Lundquist, E.; Emtestam, L., [*PUVA and cancer: A large scale epidermological study*]. *Lancet*, 1991. **338**: p. 91-93.
105. Lindelof, B.S., B.; Tegner, E.; Larkö, O.; Johannesson, A.; Berne, B.; Christensen, OB.; Anderson, T.; Törngren, M.; Molin, L.; Nylander-Lundquist, E.; Emtestam, L., [*PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study*]. *Br J Dermatol*, 1999. **141**: p. 108-112.
106. Mali-Gerrits, M.G., D.; Boezemann, J.; Kerkhof van de PCM., [*Psoriasis therapie and the risk of skin cancer*]. *Clin Exp Dermatol*, 1991. **16**: p. 85-89.
107. Stern, R.L., N., [*The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis*]. *Cancer*, 1994. **73**: p. 2759-2764.
108. Stern, R.L., EJ.; Väkevä, L., [*Oral psoralen and ultraviolet light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-Up Study*]. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**: p. 178-1284.
109. Stern, R.N., KT.; Väkevä, LH., [*Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-UP Study*]. *N Engl J Med*, 1997. **336**: p. 1041-1045.
110. Henseler, T.C., E.; Hönigsmann, H.; Wolff, K., [*Skin tumors in the European PUVA study: eight year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis*]. *J Am Acad Dermatol* 1987. **16**: p. 108-116.
111. Stern, R.L., EJ.; Vakeva, L., [*Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA follow-up study*]. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**: p. 1278-84.

Literaturverzeichnis

112. Stern, R.L., E.J., *[Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis]*. Arch Dermatol 1998. **134**: p. 1582-1585.
113. Hannuksela-Svahn, A.S., B.; Pukkala, E.; Lindelöf, B.; Berne, B.; Hannuksela, M.; Poikolainen, K.; Karvonen, J., *[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 1999. **141**: p. 497-501.
114. Sterenborg, H.v.d.L., J.C., *[Tumorigenesis by a long wavelength UV-A source.]* Photochem Photobiol, 1990. **51**: p. 325-330.
115. Malanos, D.S., R.S., *[Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study]*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**: p. 231-237.
116. Fischer T, A.J., *[Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps]*. Acta Derm Venereol 1976. **56**: p. 383-390.
117. Parrish, J.J.K., *[Action spectrum for phototherapy of psoriasis]*. J Invest Dermatol, 1981. **76**: p. 359-362.
118. el-Ghorr, A.A.undM. Norval, *[Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review]*. J Photochem Photobiol B, 1997. **38**(2-3): p. 99-106.
119. Rosette, C.K., M., *[Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors]*. Science 1996. **274**: p. 1194–1197.
120. Aragane, Y.K., D.; Metze, D. et al., *[Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L]*. J Cell Biol 1998. **140**: p. 171–182.
121. Kulms, D.Z., E.; Pöppelmann, B.; Schwarz, T. , *[DNA damage, death receptor activation and reactive oxygen species contribute to ultraviolet radiation-induced apoptosis in an essential and independent way]*. Oncogene, 2002. **21**: p. 5844–5851.
122. Ozawa, M.F., K. Kikuchi, T. et al., *[312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions]*. J Exp Med 1999. **189**: p. 711–718.
123. Leverkus, M.Y., M.; Gilchrist, B.A. , *[Fas/Fas ligand interaction contributes to UV-induced apoptosis in human keratinocytes]*. Exp Cell Res 1997. **232**: p. 255–262.

Literaturverzeichnis

124. Ullrich, S., [*The role of epidermal cytokines in the generation of cutaneous immune reactions and ultraviolet radiation-induced immune suppression*]. Photochem Photobiol 1995. **62**: p. 389–401.
125. Walters, I.O., N.; Cardinale, I. et al., [*Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon gamma and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level*]. Arch Dermatol 2003. **139**: p. 155–161.
126. Storbeck, H.H., E.; Schürer, N.; Lehmann, P.; Plewig, G., [*Narrow-band UVB (311nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis*]. J Am Acad Dermatol 1993. **28**: p. 227-231.
127. Hudson-Peacock, M.D., BL.; Farr, PM., [*Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis*]. Br J Dermatol, 1996. **135**: p. 332.
128. Reynolds, N.F., V.; Gray, JC. et al., [*Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial*]. 2001. **357**: p. 2012-2016.
129. Njoo, M.B., JD.; Westerhof, W., [*Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation*]. J Am Acad Dermatol 2000. **42**: p. 245-253.
130. Fotiades, J.S., NA.; Sanchez, MR.; Moy, JA., [*A three-year follow-up evaluation on 28 HIV-positive patients treated with ultraviolet B (UVB) phototherapy*]. J Invest Dermatol, 1995. **104**: p. 660a.
131. Meola, T.S., NA.; Ostreicher, R.; Sanchez, M.; Moy, JA. , [*The safety of UVB phototherapy in patients with HIV infection*]. J Am Acad Dermatol 1993. **29**: p. 216-220.
132. Pirkhammer, D.S., A.; Hönigsmann, H.; Tanew, A., [*Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and save treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis*]. Br J Dermatol, 2000. **143**: p. 964-8.
133. Schwarz, T.R., A.; Hawk, J. In: Krutmann, J.; Hönigsmann, H.; Elmets, CA.; Bergstresser, PR. , [*Phototherapy and photochemotherapy: less common indications for its use*]. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. 2001, Berlin: Springer.
134. Berneburg, M., M. Rocken, et al., [*Phototherapy with narrowband vs broadband UVB*]. Acta Derm Venereol, 2005. **85**(2): p. 98-108.
135. Degitz, K., G. Messer, et al., [*Narrow band UVB 311 nm versus broad band UVB. New developments in phototherapy*]. Hautarzt, 1998. **49**(10): p. 795-806; quiz 806.

Literaturverzeichnis

136. Lee, E.K., J.; Berger, T., [*UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature*]. *Int J Dermatol*, 2005 **44**: p. 355-60.
137. Larkö, O.S., G., [*Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group*]. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1982. **62**: p. 507-12.
138. Weischer, M., A. Blum, et al., [*No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study*]. *Acta Derm Venereol*, 2004. **84**(5): p. 370-4.
139. Hearn, R.K., AC.; Rahim, KF.; Ferguson, J.; Dawe, RS., [*Incidence of skin cancers in 3.867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy*]. *Br J Dermatol*, (2008) **159**: p. 931-935.
140. Patel, R.C., LN.; Lebwohl, N.; Weinberg, JM. , [*Treatments for psoriasis and the risk of malignancy*]. *J Am Acad Dermatol*, 2009. **60**: p. 1001-17.
141. Kirke, S.L., S.; Lloyd, JJ.; Diffey, BL.; Matthews, JN.; Farr, PM., [*A randomized comparison of selective broadband UVB and narrowband UVB in the treatment of psoriasis*]. *Invest Dermatol* 2007. **127**: p. 1641-1646.
142. Müller, B., [*Prospektive Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer UVA-Photochemotherapie nach Photosensibilisierung mit 8-Methoxypsoralen gel (PUVA-Gel) versus mit 8-Methoxypsoralen bad (PUVA-Bad)*]. Dissertation, 2008. **Universität Ulm**.
143. Berking, C.B.C.B., S.; Berneburg, M. , [*Phototherapie und photodynamische Therapie: Theorie und praktische Anwendungen*]. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, 2006: p. 598-612.
144. Ochsendorf, F.R.S.-S., E.M.; Grundmann-Kollmann, M.; Podda, M.; Milbradt, R.; Krutmann, J.; Kaufmann, R., [*The UV record. Document for quality control, therapy planning and risk assessment in dermatologic photo- and photochemotherapy*]. *Hautarzt*, 2000 **51**: p. 79-81.
145. Stern, R.B., S.; Nichols, K., [*PUVA Follow Up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis*]. *J Am Acad Dermatol*, 2002. **47**: p. 33-39
146. Breuckmann, F.G., T.; Altmeyer, P.; Kreuter, A., [*UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review*]. *BMC Dermatol*, 2004. **4**: p. 11.

Literaturverzeichnis

147. Höhne, S., [*Retrospektive Studie zur Effizienz einer UV-Phototherapie bei kutaner Graft-versus-Host Disease nach Stammzelltransplantation*]. Dissertation, 2011. **Universität Tübingen**.
148. Ibbotson, S.F., PM., [*The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema*]. *J Invest Dermatol*, 1999. **113**: p. 346-50.
149. Momtaz, K.F., T.B., [*The benefits and risks of long-term PUVA photochemotherapy*]. *Dermatol Clin*, 1998. **16**: p. 227-34.
150. Roelandts, R., [*The history of phototherapy: something new under the sun?*]. *J Am Acad Dermatol*, 2002 **Jun**; **46(6)**: p. 926-30.
151. Beani, J.C., [*Treatment of psoriasis by UVB and PUVA phototherapy*]. *Rev Pract*, 1991. **41**: p. 2177-9.
152. Park, S.H.H., S.K.; Park, Y.K., [*Ten-year experience of phototherapy in Yonsei Medical Center*]. *Yonsei Med J*, 1996. **37**: p. 392-6.
153. Jung, E.G.M., I.; Jung, E. G. (Hrsg.); Moll, I. (Hrsg.), [*Dermatologie*]. Duale Reihe, 2003: p. 371–378.
154. Granlund, H.E., P.; Remitz, A.; Langeland, T.; Helsing, P.; Nuutinen, M.; Reitamo, S., [*Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis*]. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 2001. **81**: p. 22-7.
155. Dittmar, H.P., D.; Schöpf, E.; Simon, JC., [*UV-A1-Phototherapie. Dosisfindungsstudie für die akut exazerbierte atopische Dermatitis*]. *Hautarzt*, 2001. **52**: p. 423-427.
156. Kobyletzki von, G.P., C.; Hoffmann, K.; Freitag, M.; Altmeyer, P., [*Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis*]. *J Am Dermatol* 1999. **41**: p. 931-937.
157. Kowalzik, L., [*UVA1 for atopic dermatitis: medium dose superior to low dose*]. *J Am Acad Dermatol* 2001. **44**: p. 548.
158. Der-Petrossian, M.S., A.; Hönigsmann, H.; Tanew, A., [*Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis*]. *Br J Dermatol*, 2000. **42**: p. 39-43.
159. Grundmann-Kollmann, M.B., S.; Podda, M.; Peter, R.U.; Kaufmann, R.; Kerscher, M., [*Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB*]. *J Am Acad Dermatol*, 1999. **40**: p. 995-7.
160. Kerr, A.C.F., J.; Attili, S.K.; Beattie, P.E.; Coleman, A.J.; Dawe, R.S.; Eberlein, B.; Goulden, V.; Ibbotson, S.H.; Menage Hdu, P.; Moseley, H.; Novakovic, L.; Walker, S.L.; Woods, J.A.; Young, A.R.; Sarkany, R.P.,

Literaturverzeichnis

- [Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report]. Clin Exp Dermatol, 2012. **37**: p. 219-26.
161. Kerscher, M.L., P.; Plewig, G., [PUVA-Bad Therapie. Indikationen und praktische Durchführung]. Hautarzt, 1994. **45**: p. 526-528.
162. Grundmann-Kollman, M.T., A., [New aspects in uv and photochemotherapy]. Hautarzt, 2004. **55**: p. 1159-66.
163. Brickl, R.S., J.; Koos ,FW.. [Clinical pharmacology of oral psoralen drugs]. Photodermatology 1984. **1**: p. 174-186.
164. David, M.L., N.J.; Halder, R.M.; Borok, M., [Serum 8-methoxypsoralen (8-MOP) concentrations after bath water delivery of 8-MOP plus UVA]. J Am Acad Dermatol 1990. **23**: p. 931-932.
165. Neumann, N.J.K., M.; Ruzicka, T.; Lehmann, P., [Evaluation of PUVA bath phototoxicity]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1997. **77**: p. 385-387.
166. Halpern, S.M.A., A.V.; Dawe, R.S.; Diffey, B.L.; Farr, P.M.; Ferguson, J.; Hawk, und S.M. J.L.M.; Ibbotson, J.M.; Murphy, G.M.; Thomas, S.E.; Rhodes, L.E., [Guidelines for topical PUVA: a report of the British Photodermatology Group]. Br J Dermatol, 2000. **142**: p. 22-31.
167. Schempp, C.M.M., H.; Czech, W.; Schöpf, E.; Simon, J.C., [Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy]. J Am Acad Dermatol Clin, 1997. **36**: p. 733-737.
168. Shephard, S.E.S., N.; Dummer, R.; Panizzon, R.G., [Comparison of 8-MOP aqueous bath and 8-MOP ethanolic lotion (Meladinine) in local PUVA therapy]. Dermatology, 1998. **197**: p. 25-30.
169. Grundmann-Kollmann, M.L., U.; Behrens, S.; Gottlöber, P.; Mooser, G.; Krähn, G.; Kerscher, M., [The time course of phototoxicity of topical PUVA: 8-methoxypsoralen cream-PUVA vs. 8-methoxypsoralen gel-PUVA]. Br J Dermatol, 1999. **140**: p. 988-90.
170. Martens-Lobenhoffer, J.R., M.; Lösche, D.; Gollnick, H., [Long-term stability of 8-methoxypsoralen in ointments for topical PUVA therapy ('Cream-PUVA')]. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 1999. **12**: p. 266-70.
171. Van Weelden, H.d.I.F., B.; Young, A.; van der Leun, J.C., [A new development in UVB phototherapy of psoriasis]. Br. J. Dermatol, 1988. **119**: p. 11-19.
172. Radakovic, S.S., A.; Hönigsmann, H.; Tanew, A., [Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early

Literaturverzeichnis

- relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2009. **25**: p. 90-3.
173. Stern, R.S., [*The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study*]. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**: p. 553-62.
174. Paul, C.G., A.; Archier, E.; Castela, E.; Devaux, S.; Aractingi, S.; Aubin, F.; Bachelez, H.; Cribier, B.; Joly, P.; Jullien, D.; Le Maître, M.; Misery, L.; Richard, M.A.; Ortonne, J.P., [*Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists*]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**: p. 1-10.
175. Hofbauer, G., [*Phototherapie und Karzinogenese*]. Hautarzt, 2013. **64**: p. 349-353.
176. Archier, E.D., S.; Castela, E.; Gallini, A.; Aubin, F.; Le Maître, M.; Aractingi, S.; Bachelez, H.; Cribier, B.; Joly, P.; Jullien, D.; Misery, L.; Paul, C.; Ortonne, J.P.; Richard, M.A., [*Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review*]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**: p. 22-31.
177. McKenna, K.E.P., C.C.; Handley, J.; McGinn, S.; Allen, G., [*Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis*]. Br J Dermatol, 1996. **134**: p. 639-42.
178. Bernard, J.J.C.-Z., C.; Nakatsuji, T.; Muehleisen, B.; Muto, J.; Borkowski, AW.; Martinez, L.; Greidinger, EL.; Yu, B.D.; Gallo, R.L., [*Ultraviolet radiation damages self noncoding RNA and is detected by TLR3*]. Nat Med, 2012. **18**: p. 1286-90.
179. Lobisch, E.K., [*UVA1-Therapie bei verschiedenen Hauterkrankungen - Eine retrospektive Studie*]. Dissertation, 2008. **Universität München**.
180. Lehmann, P., [*Phototherapy in the era of biologicals*]. Hautarzt, 2013. **64**(5): p. 345-8.