

### 17.3.5 Extrakorporale Photopherese (ECP)

von <Martin Kaatz>

Bei der „extrakorporalen Photopherese“ handelt es sich um ein Verfahren, das die Apherese von Leukozyten nach Photosensibilisierung mit einer nachfolgenden UVA-Bestrahlung kombiniert. Die Therapie wurde erstmals von Edelson in der Behandlung kutaner maligner Lymphome vorgestellt (Edelson 1987). In der Folgezeit wurde das Verfahren weiterentwickelt und bei zahlreichen Erkrankungen mit autoimmunologischem Hintergrund angewendet. Anwendungsgebiete stellen gegenwärtig vor allem erythrodermatische Formen des kutanen T-Zelllymphoms, die Steroidrefraktäre GvHD und die kardiale Transplantatabstoßungsreaktion dar.

#### Photosensibilisatoren

Bei der extrakorporalen Photopherese werden Psoralene als Photosensibilisatoren eingesetzt. Psoralene gehören zur Gruppe der Furocumarine und bestehen aus trizyklischen Aromaten. In der Natur kommen Sie nur in geringen Mengen insbesondere in Limonen, Wiesengräsern (Auslöser der Wiesengräserdermatitis) und Feigen vor. Psoralene weisen eine starke Lipophilie auf, die ihre intrazelluläre Anreicherung begünstigt. Sie sind ohne UV-Einwirkung inert, können jedoch durch Absorption von UVA aktiviert werden. Das führt zur Ausbildung kovalenter Bindungen im Bereich der DNA-Helix, die eine Replikation und damit die Zellteilung verhindern. Daneben können auch mitochondriale DNS und Zellmembranstrukturen gebunden werden.

#### Wirkprinzip

Die Wirkungsweise der extrakorporalen Photopherese ist nicht vollständig geklärt. Im Vordergrund stehen eine Immunmodulation und je nach Erkrankung auch eine semiselektive Immunsuppression. Eindeutig nachgewiesen ist eine Apoptose von Lymphozyten, die sich über den Zeitraum von bis zu 72 Stunden nach ECP vollzieht. Obwohl während eines Photopheresezyklus (2 Behandlungen an zwei aufeinander folgenden Tagen) nur ein Bruchteil der Leukozyten (ca. 5-10%) behandelt wird, haben die dadurch ausgelösten Prozesse auch auf unbehandelte Zellen einen nachhaltigen Effekt. Zum einen induziert die Aktivierung von dendritischen Zellen mit phagozytiertem apoptotischen Material Klasse I-restriktive CD8+ zytotoxische T-Zellen. Zum anderen beeinflusst apoptotisches Material die Produktion von immunsuppressiven Zytokinen wie Interleukin-10. Beide Mechanismen scheinen bei der Induktion der Anergie oder Suppression von peripheren T-Zellen zu kooperieren.

Durch diese Mechanismen werden zwei unterschiedliche Effekte ausgelöst: Aktivierung des Immunsystems gegen neoplastische Zellen wie bei den kutanen T-Zelllymphomen oder Inhibierung der Aktivität von T-Zellklonen bei Autoimmunerkrankungen und allogene Antworten. Durch Messung der Zytokinprofile konnte zusätzlich ein Shift von Th1 zu einer Th2-Reaktion nachgewiesen werden. Neben der Apoptose ist dafür wahrscheinlich die Differenzierung von Monozyten in aktive Antigen-präsentierende dendritische Zellen verantwortlich.

## Indikationen

### Erythrodermisches kutanes T-Zell-Lymphom und Sezary-Syndrom

Eine sichere Indikation sind erythrodermische Formen des kutanen T-Zell-Lymphoms, insbesondere auch das Sezary-Syndrom. Diese Indikation wurde in die ADO-Leitlinie ([www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de)) zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms aufgenommen. Dagegen gibt es für andere Formen des kutanen T-Zell-Lymphoms keine sichere Evidenz und gleichzeitig zahlreiche gute therapeutische Alternativen. Für das T-Zelllymphom kann die Photopherese mit einer Interferontherapie (Interferon-alpha: 3-9 Mio IE 3x/Woche s.c.) oder auch mit Bexaroten (300mg/m<sup>2</sup>KO) kombiniert werden.

### GvHD

Eine weitere sichere Indikation ist die Behandlung von steroidrefraktären GvHD-Erkrankungen. Dabei wurde sowohl eine gute Wirksamkeit bei Symptomen im Rahmen einer chronischen als auch einer akuten GvHD nachgewiesen, insbesondere bei kutaner und hepatischer Beteiligung (Greinix 2006).

### Weitere dermatologische Indikationen mit eingeschränkter Evidenz

- Systemische Sklerodermie (Knobler 2006, Reich 2003, Wollina 1999)
- Lupus erythematoses (Knobler 1992)
- Atopisches Ekzem (Radenhausen 2004)
- Blasenbildende Erkrankungen (Wollina 1999)
- Lichen ruber planus (Kunte 2005)
- Psoriasis-Arthritis (Vahlquist 1996)

Positive Einzelfallbeschreibungen gibt es zudem für das Scleromyxödem Arndt-Gottron, das Scleredema adultorum Buschke, die Dermatomyositis oder auch die Lyme-Arthritis.

Gegenwärtig werden viele der relativen Indikationen innerhalb von Multizenterstudien überprüft. Die Ergebnisse müssen für eine Einsatzbeurteilung abgewartet werden.

### Einsatz der ECP bei primär nichtdermatologischen Erkrankungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus Typ I, rheumatoide Arthritis, Lungen- und Nierenabstoßungsreaktionen.

## Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber 8-Methoxypsoralen, Heparinen oder Latex. Patienten mit schwerer Anämie oder sehr geringem Blutdruck, die einen kurzzeitigen extrakorporalen Volumenverlust nicht tolerieren (evtl. bei neuer Gerätegeneration mit individuell einstellbarem Flow und kleinerem extrakorporalem Volumen von geringerer Relevanz). Schwangerschaft oder Stillzeit. Schwere Gerinnungsstörungen.

Eine relative Kontraindikation stellen schlechte Venenverhältnisse da. Die Anlage eines Shaldon-, Demers- oder Hickman-Katheters kann versucht werden, ebenso eine Shuntanlage. Bei bestimmten Grunderkrankungen (GvHD mit ausgeprägtem Hautbefall, systemische Sklerodermie) können allerdings erhebliche Schwierigkeiten bei Anlage oder Nutzung der o.g. Katheter bzw. des Shunts bestehen.

### Gerätebasis

Standardisiertes Verfahren mit dem UVAR oder UVAR XTS System (Therakos, GB).

### Praktische Durchführung

Vor Beginn der Therapie müssen chronische Infektionen (Hepatitis, HIV) ausgeschlossen bzw. bei Nachweis spezifische Schutzmaßnahmen ergriffen werden (Infektionsrisiko für das Personal). Gleichzeitig ist eine Bestimmung der Gerinnung und des Hämatokrits vor jeder Therapie notwendig.

Die Photosensibilisierung erfolgt entweder über die orale Gabe von 8-Methoxypsoralen (8-MOP: 0,6mg/kgKG, 60mg jedoch nicht überschreiten; Präparate: Meladinine<sup>®</sup>, Oxsooralen<sup>®</sup>) ca. 1,5-2h vor der Therapie oder über die direkte Gabe einer 8-MOP-haltigen Lösung (Behandlungsvolumen x 0,017ml Uvadex<sup>®</sup>-Lösung) in den buffy coat (Leukozyten-angereichertes Blutplasma). Vorteil einer direkten Applikation in den buffy coat ist eine bessere Verträglichkeit und eine optimale Konzentration des 8-MOP (150-200ng/ml). Bei oraler Gabe können dagegen starke Konzentrationsschwankungen auftreten, so dass eine mindestens einmalige Konzentrationsbestimmung erfolgen sollte, um eine optimale Therapie zu ermöglichen. In den extrakorporalen Kreislauf des Gerätes wird zwar kontinuierlich Heparin beigemischt, einige der Patienten weisen jedoch trotz Ausschluss definierter Thrombophiliefaktoren eine höhere Gerinnbarkeit auf. In diesem Fall sollte am Abend vor der Behandlung bzw. bei Therapie am Nachmittag in den Vormittagsstunden eine Applikation von 5000 IE Heparin (Liquimin<sup>®</sup>) s.c. erfolgen.

Nach Kontrolle des Allgemeinzustandes, von Blutdruck und Blutparametern erfolgt die Venenpunktion mit einer Dialysekanüle (14-16G, entspricht 1,6-2,0mm). Dabei ist die Kubitalvene vorzuziehen, in Ausnahmefällen kann aber auch eine Unterschenkel- oder Fußrückenvene punktiert werden bzw. ein anderer Zugang genutzt werden. Ggf. sollte bei geringem Venenquerschnitt oder leichter Traumatisierbarkeit eine Kinderdialysekanüle (17G, entspricht 1,5mm) Verwendung finden.

Danach erfolgt die Separierung der Leukozyten, die sich je nach Größe der verwendeten Zentrifuge (225 oder 125ml) über 3 oder 6 Zyklen vollzieht. Die Fließgeschwindigkeit muß mindestens 10ml/min erreichen, um die Behandlung erfolgreich durchzuführen. Sie liegt im Durchschnitt zwischen 20-45ml. Nach jedem Zyklus werden die Erythrozyten reinfundiert und der buffy coat von ca. 40-80ml (Gesamt-volumen ca. 240ml) zusammen mit einer Gesamtmenge von ca. 300ml Plasma in einen separaten Sammelbeutel aufgenommen. Die Sammelphase hat eine Dauer von ca. 1,5-2 Stunden, die Gesamtdauer der Therapie liegt zwischen 2,5 und 5 Stunden. Nach Abschluss der Sammelphase wird durch das Gerät automatisch eine Photoaktivierung vorgenommen. Die Wellenlänge der UVA-Bestrahlung liegt bei 365nm, den Leukozyten wird dabei eine Dosis von 1,5-2,0J/cm<sup>2</sup> appliziert. Danach werden die Leukozyten zurückinfundiert, der Patient nachfolgend überwacht. Eine zweite Behandlung erfolgt am darauffolgenden Tag. Die Häufigkeit der ECP richtet sich nach der Erkrankung und liegt zwischen 2-8 Wochen. Eine kritische Überprüfung des Therapieerfolges kann nach frühestens 6 Zyklen erfolgen. Die Dauer der Therapie ist vom Behandlungserfolg abhängig.

### Nebenwirkungen

Generell ist die extrakorporale Photopherese eine gut verträgliche Therapie. Da viele Patienten jedoch schwere Begleiterkrankungen haben bzw. wegen einer ernsthaften

Grunderkrankung behandelt werden, sind Komplikationen möglich und in leichter Ausprägung nicht selten. Deshalb ist ein gut ausgebildetes pflegerisches und ärztliches Personal, das während der Behandlung ständig zur Verfügung steht bzw. rasch hinzugerufen werden kann, eine Grundvoraussetzung für die ECP. Gleichzeitig müssen sämtliche Maßnahmen einer Notfallversorgung vorhanden sein und regelmäßig trainiert werden.

Häufige bzw. typischen Nebenwirkungen der ECP sind im einzelnen:

Bei oraler Gabe von 8-MOP kann gelegentlich Übelkeit, manchmal auch Erbrechen auftreten. Gleichzeitig ist ein intensiver UV-Schutz der Augen und des restlichen Integumentes notwendig, um einen Katarakt (UV-Schutzbrille) oder eine spätere Entwicklung eines nichtmelanozytären Hauttumors (UV-protective Kleidung, Vermeidung einer verstärkten UV-Exposition während und nach der Therapie) zu verhindern. Das Risiko ist jedoch wesentlich geringer als bei einer PUVA-Therapie und kann durch die Gabe direkt in den buffy coat weiter minimiert werden. Gleichzeitig besteht durch die Begleitmedikation (Immunsuppression, Dauergabe von Kortikosteroiden) z.B. bei der GvHD ein wesentlich größeres Risiko für diese Komplikationen. Da diese Begleitmedikation unter der ECP jedoch häufig reduziert werden kann, ist sogar eine Absenkung des Risikos zu vermuten. Weil bei einigen Patienten die ECP jedoch über eine lange Dauer erfolgt, ist die Einhaltung der empfohlenen Schutzmaßnahmen jedoch zwingend erforderlich.

Im Rahmen der Venenpunktion ist die Entstehung von Hämatomen häufig. Ein größeres Problem stellen jedoch Thrombophlebitiden dar, die aufgrund der oft schlechten Venenverhältnisse die Fortsetzung der Therapie gefährden können. Eine konsequente Therapie (Kompressionstherapie, ggf. niedermolekulare Heparine) sollte deshalb frühzeitig erfolgen. In manchen Fällen ist auch eine umtägige Photophoresebehandlung in Erwägung zu ziehen. Das anfänglich vermehrte Auftreten einer Sepsis nach Punktion wurde in den letzten Jahren nicht mehr beobachtet. Die ECP führt nicht zu einer signifikanten Immunsuppression.

Insbesondere bei Patienten mit einer Anämie, einem labilen Blutdruck oder einem geringen Körpergewicht kann es unter der Therapie zu einem Blutdruckabfall (extrakorporales Volumen) kommen. In diesem Fall ist eine sofortige Volumensubstitution und die Gabe von Antihypertonika (z.B. Etilephrin 7,5-10mg) notwendig.

Gleichzeitig wird nach der Therapie bei einigen Patienten ein Temperaturanstieg beobachtet, bei der Behandlung von Lymphompatienten zusätzlich ein Harnsäureanstieg.

#### Literaturverzeichnis

- Balogh A, Merkel U, Looks A et al. Plasma and buffy coat concentration of 8-methoxypsoralen in patients treated with extracorporeal photopheresis. *Exp Toxicol Pahtol* 1998; 50:397-401.
- Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316:297-303.
- Greinix HT, Socie G, Bacigalupo A et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Trasplant* 2006; 38:265-73.
- Knobler RM, French LE, Kim Y et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:793-9.

- Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelson S et al. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:889-94.
- Maeda A, Schwarz A, Kernebeck K et al. Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. *J Immunol* 2005;174:5968-76.
- Mc Kenna KE, Whittacker S, Rhodes LE et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006; 154:7-20.
- Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G et al. Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 2004; 31:961-70.
- Reich St, Radenhausen M, Altmeyer P et al. Extracorporeal photopheresis in progressive systemic sclerosis: discrimination of responders and non-responders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1:945-51.
- Shephard SE, Zogg M, Burg G et al. Measurement of 5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen in saliva of PUVA patients as a noninvasive, clinically relevant alternative to monitoring in blood. *Arch Dermatol Res* 1999; 291:491-9
- Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J et al. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1529-23.
- Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999; 198:140-4.
- Wollina U, Oelzner S, Looks A et al. Progressive systemic sclerosis – treatment results of extracorporeal photopheresis. *Hautartz* 1999; 50:637-42.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)