

Phototoxische Reaktionen der Haut durch Medikamente

Silvia Schauder

Zusammenfassung

Medikamente können phototoxische Reaktionen verursachen, die sich in unterschiedlichen klinischen Bildern äußern. Zu den Auslösern einer systemischen phototoxischen Arzneimittelreaktion zählen unter anderem Diuretika wie Hydrochlorothiazid, Antiarrhythmika wie Amiodaron, nichtsteroidale Antiphlogistika wie Naproxen und Ketoprofen, antibakterielle Substanzen wie Fluorochinolone oder systemische Psoralene. Phototoxische Reaktionen nach direktem Hautkontakt mit Medikamenten werden unter anderem durch Psoralene zur lokalen PUVA-Therapie (PUVA, Psoralen und Ultraviolett-A), durch nichtsteroidale Antiphlogistika sowie durch Teere hervorgerufen.

Schlüsselwörter: unerwünschte Arzneimittelwirkung, Hautreaktion, Amiodaron, Diuretikum, Phototoxizität

Summary

Drug Induced Phototoxicity

Drugs may cause phototoxic reactions. The clinical patterns of cutaneous phototoxicity are quite variable. Systemic drug phototoxicity is induced by diuretic agents such as hydrochlorothiazide, cardiovascular drugs such as amiodarone, nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as naproxene and ketoprofen, antimicrobials such as fluorochinolones as well as systemic psoralens. Topical phototoxicity is elicited by agents such as psoralens, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and tars.

Key words: adverse drug reactions, skin reaction, amiodarone, diuretics, phototoxicity

Systemisch oder topisch angewandte Arzneimittel können sowohl phototoxische als auch photoallergische Reaktionen auslösen.

Da diese Reaktionen nicht immer voneinander zu unterscheiden sind und gelegentlich durch die gleichen Wirkstoffe verursacht werden, hat sich für solche Medikamente der Oberbegriff „Photosensibilisatoren“ halten können (20). Exogene Photosensibilisatoren wie zum Beispiel Medikamente sind körperfremde Substanzen, die entweder durch direkten Kontakt oder auf dem Blutweg in die Haut gelangen. Endogene Photosensibilisatoren entstehen im Körper, zum Beispiel bei Stoffwechselerkrankungen wie den Porphyrinen. Die Folge der Photosensibilisierung ist die Photosensitivität. Sie äußert sich häufig als Phototoxizität, selten als Photoallergie (2, 4, 6, 7, 20).

Mechanismen der Photosensibilisierung

In die Haut gelangte photosensibilisierende Medikamente können abnorme biologische Reaktionen auslösen, selbst wenn Dosen von UV-Strahlung auf die Haut treffen, die üblicherweise keinen Schaden anrichten (2, 6, 7, 16). Voraussetzung für eine Photosensibilisierung ist die Absorption eines Photons durch ein Molekül des Medikaments. Dadurch gerät das Molekül in einen kurzlebigen energiereichen Singulett-Zustand. Bei diesem Vorgang kann es zur Dissoziation in freie Radikale kommen. Durch Deaktivierung erreicht der Photosensibilisator einen niedrigeren Energiezustand, der unter anderem durch Wärmeabgabe, durch Energieübertragung auf andere Moleküle in den Grundzustand oder in einen länger anhaltenden Triplett-Zu-

stand übergehen kann. In diesem Stadium kommt es entweder direkt, das heißt, ohne Sauerstoff, oder indirekt, vermittelt durch Sauerstoff, zu Reaktionen mit biologischen Systemen wie Zellmembranen, Lysosomen, Lipiden, Proteinen und DNS (2, 6, 7, 16).

Phototoxische Reaktionen verlaufen ohne immunologische Grundlage und können deshalb theoretisch bereits nach der ersten Exposition mit dem Photosensibilisator bei jeder Person auftreten. Voraussetzungen sind eine ausreichende Menge der jeweiligen Substanz und eine Strahlung mit dem entsprechenden Aktionsspektrum (meist Ultraviolett-A [UV-A: 320 bis 400 nm], selten Ultraviolett-B [UV-B: 280 bis 320 nm] oder sichtbares Licht [400 bis 780 nm]).

Photoallergische Reaktionen setzen dagegen eine Photoallergisierung meist vom Spät-Typ voraus. Sie treten deshalb nicht nach dem Erstkontakt mit dem Photosensibilisator auf. Durch die genannten angeregten Zustände aufgrund von einer Strahlenabsorption kann sich das Medikament an ein Hautprotein binden. Dadurch entsteht ein komplettes Antigen, das nach immunologischer Sensibilisierung bei erneuter Exposition eine photoallergische Reaktion auslöst. Im Gegensatz zu phototoxischen Reaktionen kommt es erst nach Reexposition mit dem Photosensibilisator, der in diesem Fall zu einem Photoallergen wird, zu einer Photoallergie. Diese kann sich als photoallergische Kontaktdermatitis oder als systemische Photoallergie äußern (4, 20, 22). Während UV-B überwiegend zu akuten und chronischen Schäden der normalen Haut führt, löst UV-A meist pathologische Reaktionen der exogen photosensibilisierten Haut aus. Durch Glas und dünne Kleidung wird UV-B weitgehend abgehalten, nicht aber UV-A. Phototoxische und

photoallergische Reaktionen können demnach auch bei Sonnenexposition hinter Glasscheiben etwa beim Autofahren und durch Besonnung in dünner Kleidung auftreten.

Photosensibilisierende Medikamente

In Deutschland werden Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in dem UAW-Spontanerfassungssystem, einer gemeinsamen Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gesammelt (5). Dieses System erfasst Daten, die auf freiwilligen Meldungen von Ärzten, Pharmazeuten und aus der pharmazeutischen Industrie basieren, das heißt, nicht auf wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Freiwillige Meldungen entsprechen häufig nicht dem tatsächlichen Vorkommen der Medikamenten-induzierten Photosensibilisierung. Ärzte und Pharmazeuten neigen dazu, Reaktionen durch neu auf den Markt gekommene Medikamente eher mitzuteilen, als Reaktionen durch Medikamente, die bereits als klassische



Abbildung 1: Durch Hydrochlorothiazid ausgelöster verstärkter Sonnenbrand mit Ausparung der lichtgeschützten Hautareale

Photosensibilisatoren gelten. Die Erfassung von Medikamenten-bedingten Nebenwirkungen auf der Basis von freiwilligen Meldungen ist zwar einfach und kostengünstig, der wissenschaftliche Wert kann jedoch gering sein.



Abbildung 2: Phototoxische und photoallergische Reaktion auf Enoxacin. Aus 21. Schauder S: Photosensitivität nach Enoxacin und Xipamid. Kombinierte phototoxische und photoallergische Reaktion auf Enoxacin, photoallergische Reaktion auf Xipamid mit nachfolgender transien-ter Lichtreaktion. *Z Hautkr* 1990; 65: 253–262, mit freundlicher Genehmigung vom Blackwell-Verlag, Oxford.

Die wichtigsten Quellen, in denen die Angaben über photosensibilisierende Medikamente ausschließlich auf der Auswertung wissenschaftlicher Publikationen beruhen, sind die Datenbank DRUGDEX der USA (15), „Side effects of Drugs Annual“ (1) und das „Drug Eruption Manual“ (14). Die beigefügte Liste mit circa 90 in Deutschland zugelassenen Medikamenten, von denen häufiger Berichte über photosensibilisierende (phototoxische und photoallergische) Wirkungen vorliegen, beruht auf den Angaben von Moore (16), von der Datenbank DRUGDEX (15) und von weiteren wissenschaftlichen Publikationen, die in der Übersicht von Schauder und Ippen aufgeführt sind (20). Eine vollständige Liste der nach derzeitigem Wissen photosensibilisierenden Medikamente in Deutschland (n = 288) kann per E-Mail bei der Autorin angefordert werden.

Vorkommen Medikamenten-induzierter Photosensitivität

Die Prävalenz von Photosensibilisierungen durch ein Medikament hängt von seiner Photosensibilisierungspotenz und von seiner Verordnungshäufigkeit ab.

Hydrochlorothiazid – Hydrochlorothiazid weist nur eine mittlere Photosensibilisierungspotenz auf und wird von allen photosensibilisierenden Medikamenten in Deutschland am häufigsten eingesetzt. Von diesem Medikament wurden 2001 mindestens 1 260 Millionen Tagesdosen verordnet (24).

Hydrochlorothiazid ist die Hauptursache Medikamenten-bedingter gesteigerter Lichtreaktionen, wobei diese meist phototoxisch und nur selten photoallergisch sind (internationale Übersichten 11, 16) (Liste).

In der Gruppe der Thiazid-Diuretika gibt es unterschiedliche stark phototoxisch wirkende Verbindungen. Falls nicht auf Thiazide verzichtet werden kann, steht gegebenenfalls als Alternative das weniger phototoxisch wirkende Bumetanid zur Verfügung.

Amiodaron – Dieses Antiarrhythmikum hat eine wesentlich stärkere phototoxische Potenz als Hydrochlorothiazid.

zid. Bei etwa 40 Prozent der Anwender treten verstärkt Rötungen in lichtexponierten Regionen auf (19). Da Amiodaron aber sehr viel seltener eingesetzt wird als Hydrochlorothiazid (2001 wurden etwa 17,5 Millionen Tagesdosen verordnet [24]), liegt die Zahl phototoxischer Reaktionen auf Amiodaron vergleichsweise niedrig (11, 16).

Hypericin – Der so genannte Hypericismus wurde bei Tieren entdeckt, die in großen Mengen Hypericin in Johanniskraut fressen. Seine phototoxische Wirkung beim Menschen wird deutlich überschätzt. Im Jahr 2001 wurden etwa 104 Millionen Tagesdosen Hypericin-haltige Antidepressiva verordnet (24). Die in Form von Tabletten oder Tee eingenommenen Mengen von Hypericin sind gewöhnlich zu gering, um einen Hypericismus hervorzurufen. Bei Gabe von Hypericin als Antidepressivum wurde bisher erst einmal eine erhöhte Photosensitivität unter Sonneneinwirkung beschrieben (9). Bei Exposition gegenüber extrem hohen Strahlendosen von künstlichen Strahlern können allerdings auch bei niedriger Hypericinmenge phototoxische Reaktionen auftreten (3). Wird Hypericin in hohen Dosen eingesetzt, beispielsweise bei HIV-Patienten zur Nutzung seiner antiviralen Wirkung, verursacht es unter Sonneneinwirkung häufiger phototoxische Reaktionen (23).

Klinik

Phototoxische Reaktionen auf Medikamente können von Patient zu Patient erheblich variieren. Für die hohe Variabilität sind die photosensibilisierenden Substanzen, die Eigenschaften der Haut, der Metabolismus des Photosensibilisators im Organismus sowie die elektromagnetische Strahlung verantwortlich.

Folgende Faktoren sind für die Wirkung von Photosensibilisatoren relevant:

- Art, Zufuhrweg
- Vehikel beziehungsweise Hilfsstoff
- Konzentration
- chemische und physikalische Eigenschaften.



Abbildung 3: Rötung und Pigmentierung mit Aussparung der lichtgeschützten Falten durch Amiodarone

Gelangt ein Photosensibilisator von außen in die Haut, sind aufgrund des Konzentrationsgefälles die Schäden in den oberen Hautschichten besonders ausgeprägt. Dagegen verursacht ein über den Blutweg in die Haut gelangender Photosensibilisator vorwiegend Veränderungen in tieferen Hautschichten.

Folgende Eigenschaften der Haut modulieren den Einfluss eines Photosensibilisators auf das klinische Bild: Hauttyp und Bräunungsgrad, Hautdicke, Behaarung, Temperatur und Feuchtigkeit.

Die Metabolisierung des Photosensibilisators wird durch die Haut und weitere Organe beeinflusst; unter anderem spielen die perkutane und ga-

strointestinale Absorption, die Bindung an zelluläre Strukturen, die Retention/Metabolisierung in Haut, Leber, Darm und Niere sowie die Anflut- und Ausschwemmungsphase eine Rolle.

Die Wirkung der elektromagnetischen Strahlung auf die Haut, die mit dem Photosensibilisator in Kontakt gekommen ist, hängt von folgenden Faktoren ab:

- Aktionsspektrum und damit die Eindringtiefe (mit zunehmender Wellenlänge nimmt auch die Eindringtiefe zu)

- Strahlendosis der elektromagnetischen Strahlung

- Zeit zwischen Applikation des Photosensibilisators und Einwirkung.

Diese vielfältigen Einflussgrößen erklären die unterschiedliche und von Patient zu Patient variierende Phototoxizität von Medikamenten.

Klinische Erscheinungsformen

Soforterythem – Noch während der Belichtung kann es zu einem Soforterythem kommen, verbunden mit Brennen, Stechen sowie bei höheren Dosen von Photosensibilisatoren mit Ödembildung (zum Beispiel durch Teere, Farbstoffe auf Anthrachinonbasis, Amiodaron, Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin).

Verstärkter Sonnenbrand – Etwa 8 bis 24 Stunden nach Strahlenexposition kann sich ein verstärkter Sonnenbrand entwickeln mit scharfer Begrenzung zu lichtgeschützten Hautarealen



Abbildung 4: Bizarre großfleckige Pigmentierung nach Creme-PUVA-Behandlung; PUVA, Psoralen und UV-A



Abbildung 5: Porphyria-cutanea-tarda-artige Hauterscheinungen durch Minocyclin

und gelegentlich mit Blasenbildung. Charakteristisch ist der brennende Schmerz der Haut. Dies wurde beobachtet nach Gabe von nicht steroidalen Antiphlogistika wie Piroxicam, Naproxen und Ketoprofen, Fibraten (Fenofibrat), Zytostatika (Dacarbazin, 5-Fluorouracil), Amiodaron, Chinidin, Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin und Promethazin, Tetracyclinen oder Flourochinolonen wie Enoxacin (Abbildung 1, 2).

Bei etwa 50 Prozent der Patienten mit Mukoviszidose, die längerfristig mit Flourochinolonen therapiert wurden, traten phototoxische Reaktionen auf (12).

Verzögertes Erythem – Erst nach zwei bis drei Tagen kann sich bei hohen Konzentrationen des Photosensibilisators (zum Beispiel Psoralene, Fluoroquinolone) das Maximum eines Erythems entwickeln, mit brennendem Schmerz und Blasenbildung.

Lang anhaltende Pigmentierung – Die dosisabhängige grau-violette Pigmentierung durch Amiodaron entsteht durch einen Amiodaron-Metaboliten-Komplex. Gelegentlich ist sie besonders ausgeprägt an der Nase (Sonnenterrasse) (Abbildung 3). Viel häufiger als eine Pigmentierung ruft Amiodaron sonnenbrandartige Hautrötungen hervor. Abgesehen von Amiodaron induzieren zur Behandlung von Hautkrankheiten eingesetzte Psoralene (orale oder lokale PUVA-Therapie) sowie Tetracycline, wie Minocyclin, die über längere Zeit, beispielsweise wegen Akne oder Rosazea eingenommen werden, lang anhaltende, überwiegend melanozytäre Hyperpigmentierungen (Abbildung 4).

Pseudoporphyrie – Eine verzögert auftretende, chronische phototoxische Reaktion kann sich als Pseudoporphyrie manifestieren (Abbildung 5). Typisch sind gesteigerte Hautverletzlichkeit mit Blasenbildung, besonders an den Hand- und Fußrücken, vor allem dort, wo erhöhter Druck auf die Haut ausgeübt wird, gelegentlich mit nachfolgenden Milien. Ausgelöst werden diese Hauterscheinungen zum Beispiel durch Nalidixinsäure, Furosemid, Tetracycline, Naproxen und Amiodaron (10).

Photoonycholyse – Eine Photoonycholyse, beispielsweise nach Gabe von Tetracyclinen, Fluoroquinolonen und Psoralenen, tritt meist längere Zeit nach Zufuhr eines Photosensibilisators auf, gelegentlich erst Wochen nach Absetzen des Medikamentes (Abbildung 6).

Lichenoide Reaktionen – Nach Gabe von Hydrochlorothiazid, Chloroquin und Chinidin wurden lichenoide Reaktionen beobachtet (Abbildung 7).

Subkorneale Pustelbildung – Eine subkorneale Pustelbildung kann durch Fluoroquinolone bedingt sein.

Subakut kutaner Lupus Erythematoses (SCLE) – Es können sich einerseits SCLE-artige Hautveränderungen entwickeln, andererseits wurde die Auslösung und Verschlechterung eines SCLE beobachtet zum Beispiel durch Thiazide, Terbinafin, Griseofulvin, Piroxicam, Penicillamin, Oxyprenolol und Procain.

Phototoxische Purpura – Eine phototoxische Purpura kann beispielsweise durch Acetylsalicylsäure verursacht sein.

Maligne Tumoren (Photokarzinogenese) – Psoralene in Kombination mit UV-A, aber auch die langzeitige Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten wie zum Beispiel Amiodaron ohne zusätzliche UV-A-Therapie, können zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms, Basalzellkarzinoms selten auch eines Melanoms führen (16).

Potenziell phototoxische Medikamente, die in den Wintermonaten gut

vertragen wurden, können im Frühling brennendes Stechen und Rötung verursachen. Auch eine Dosis-Erhöhung potenziell phototoxischer Medikamente, die in niedriger Dosierung keine Symptome auslösten, kann zu einer gesteigerten Lichtempfindlichkeit führen.

Diagnostik

Zur Abklärung einer systemischen Photosensibilisierung eignen sich abgestufte Belichtungen (Lichttreppen) im UV-A und UV-B-Bereich bei Patienten, die einen potenziellen Photosensibilisator einnehmen. Das verdächtige Medikament soll vor dieser diagnostischen Belichtung nicht abgesetzt werden (die Anschriften entspre-



Abbildung 6: Photoonycholyse nach langfristiger systemischer PUVA-Therapie; PUVA, Psoralen und UV-A



Abbildung 7: Lichenoide Reaktionen durch Chinidin

chender photodiagnostischer Zentren, die solche Untersuchungen durchführen, können bei der Autorin per E-Mail erfragt werden).

Mithilfe der Bestimmung der minimalen Erythemdosen (unter MED versteht man die UV-Dosis, die ein gerade noch sichtbares, scharf umschriebenes Erythem hervorruft) lässt sich eine systemische Photosensibilisierung feststellen. Die MED für UV-A, gelegentlich auch für UV-B, ist typischerweise herabgesetzt. Normalisieren sich die minimalen Erythemdosen nach Absetzen des verdächtigen Medikaments, dann ist von einer vorausgegangenen Photosensibilisierung auszugehen.

Falls das Medikament bereits abgesetzt wurde, kann es erneut angesetzt werden, um es dann durch die so genannte systemische Photoprovokation zu identifizieren.

Prophylaxe

Folgende Maßnahmen sind zur Prophylaxe phototoxischer Reaktionen empfehlenswert (16):

- Verbesserte Hinweise auf die Gefahr durch vermehrte Sonnenexposition in den Beipackzetteln von photosensibilisierenden Medikamenten mit Angabe der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von phototoxischen Reaktionen

- Ärztliche Ratschläge für Patienten, denen potenziell photosensibilisierende Medikamente verordnet wurden

- Bei Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit: abendliche Einnahme

- Meiden des Sonnenlichts zwischen 11 und 15 Uhr

- Meiden von Solarien

- Textiler Lichtschutz

- Sonnenschutzmittel mit hohem UV-A-Schutz

- UV-durchlässige Folien an den Fenstern von Haus und Auto bei erforderlicher Langzeiteinnahme

- Bei unverzichtbaren Medikamenten, die zu phototoxischen Reaktionen geführt haben, wenn möglich Senkung der Dosis, um die phototoxische Reaktion abzuschwächen oder zu vermeiden.

Therapie

Eine großflächige blasige, phototoxische Reaktion erfordert eine Therapie wie bei einer Verbrennung zweiten Grades. Ansonsten erfolgt im akuten Stadium eine Behandlung mit topischen Glucocorticoiden (wenn nötig

in Kombination mit Antiseptika), die zu einer Vorbeugung von nachfolgender Hyper- oder Hypopigmentierung über die akute Heilungsphase hinaus fortgesetzt werden sollte. Zur Abschwächung einer Hyperpigmentierung empfiehlt sich zudem für mehrere Monate die regelmäßige Anwen-

Liste

Aktuell in Deutschland 2005 verwendete Medikamente, von denen Berichte über Photosensibilisierung vorliegen*¹ (16)

Diuretika

Hydrochlorothiazid, Furosemid
Bendroflumethiazid
Amilorid, Etacrynsäure
Triamteren, Spironolacton
*Xipamid**²

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Naproxen, Ketoprofen
Tiaprofensäure
Piroxicam
Diclofenac
Phenylbutazon, Mefenamensäure
Indometacin, Ibuprofen

Antimikrobielle Substanzen

Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Sulfasalazin
Ciprofloxacin, Enoxacin, Lomefloxacin
Ofloxacin, Norfloxacin
Oxytetracyclin, Tetracyclin
Doxycyclin, Minocyclin
Isoniazid
Gentamicin
Griseofulvin, Nitrofurantoin

Substanzen gegen Malaria

Chloroquin
Chinin, Pyrimethamin
Mefloquin
Hydroxychloroquin

Antipsychotika

Chlorpromazin
Thioridazin
Promethazin
Chlorprothixen
Perazin, Fluphenazin, Promazin
Haloperidol

Antidepressiva

Amitriptylin, Trimipramin
Nortriptylin, Desipramin
Imipramin, Doxepin
*Clomipramin**²

Kardiovaskulär wirksame Substanzen

Amiodaron, Nifedipin
Chinidin, *Captopril*, *Enalapril*
Fosinopril, Ramipril, Disopyramid
Hydralazin
Simvastatin

Antiepileptika

Carbamazepin, Lamotrigin
Phenobarbital, Phenytoin
Topiramal*², Valproinsäure*²

Antihistaminika

Cyproheptadin
Diphenhydramin
Loratadin

Zytotoxische Substanzen

Fluorouracil, Vinblastin
Dacarbazin, Procarbazin
Methotrexat
Azathioprin

Hormone

Corticosteroide, Östrogene, Progesterone, Spironolacton

Systemische Dermatika

Isotretinoin, *Methoxsalen* (= *8-Methoxyypsoralen*)

Andere

Goldsalze, Hämatoxylin

*¹ gelistet aufgrund der therapeutischen Wirkgruppe und des generischen Namens; innerhalb einer Wirkgruppe sind die Medikamente entsprechend der Häufigkeit von Berichten angeordnet, wonach sie eine Photosensibilisierung hervorgerufen haben. Medikamente, über die etwa gleich häufig berichtet wurde, findet man in der selben Zeile.

Kursiv gesetzte Wirkstoffe lösen auch photoallergische Reaktionen aus.

*² Medikamente, die nicht in der Liste von Moore (16) vorkommen, den genannten Kriterien entsprechen und auf dem deutschen Markt sind

dung eines Lichtschutzmittels mit hohem UV-A-Schutz. Bei vermehrter postinflammatorischer, melaninbedingter Pigmentierung eignet sich im Herbst und Winter die Applikation von fünf Prozent Hydrochinon, ein Prozent Hydrocortison sowie 0,1 Prozent Tretinoin (17).

Bewährt hat sich bei hartnäckiger Amiodaron- oder Minocyclin-Pigmentierung der Güte-geschaltete Rubin-, Neodym-YAG- oder Alexandrit-Laser. Die Möglichkeit spezifisches dermales Pigment abzublasen, hängt von dessen Absorptionsspektrum ab. Deswegen sollte erst eine Probebehandlung mit verschiedenen Lasern an einer umschriebenen Stelle erfolgen bevor entschieden wird, welcher Laser für den jeweiligen Patienten am besten geeignet ist (13).

Vorbeugende gesetzliche Maßnahmen

Durch In-vitro- und In-vivo-Studien kann und sollte die photosensibilisierende Potenz von Medikamenten bereits während ihrer Entwicklung festgestellt werden (6, 7).

In-vitro-Tests

Bei In-vitro-Tests wird geklärt, ob ein Medikament in therapeutischen Dosen eine phototoxische Reaktion hervorruft. Ist dies der Fall, wird festgestellt, welche Wellenlängenbereiche die phototoxische Reaktion auslösen und welcher Wirkungsmechanismus ihr zugrunde liegt.

Membranwirksame Phototoxizität kann durch Inkubation von menschlichen Erythrozyten mit dem fraglichen Medikament und anschließender UV-A- Bestrahlung nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Photohämolyse ist ein Maß für das phototoxische Potenzial der Testsubstanz (2).

DNA-wirksame Phototoxizität wird unter anderem durch Inkubation von Tumorzellen mit dem zu testenden Medikament und anschließender Bestrahlung ermittelt. Bei phototoxisch wirkenden Medikamenten findet man einen kompletten Zelltod (25, 26).

In-vivo-Tests

Ein gutes In-vivo-Modell zur Bestimmung der Phototoxizität von Medikamenten ist der Photo-Hühnerei-Test (18). Endpunkt für eine phototoxische Reaktion ist das Absterben des Hühnerembryos nach Inkubation mit dem Medikament und Bestrahlung.

Klinische Studien

Wenn In-vitro- und in-vivo-Tests Hinweise auf die photosensibilisierende Wirkung eines Medikaments erbracht haben, werden an freiwilligen Probanden klinische Studien durchgeführt (6, 7). Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Durch Metabolisierung kann sich der ursprüngliche Photosensibilisator in ein anderes photosensibilisierendes Agens verwandeln.
- Die Strahlen, die einen potenziellen Photosensibilisator erreichen, sind abhängig von dessen Lokalisation in der Zelle.
- Der Photosensibilisator oder sein photoaktiver Metabolit bindet an subzelluläre Strukturen und ändert dadurch seine photochemischen Eigenschaften.

Bei Freiwilligen wird Placebo-kontrolliert zunächst die MED vor und nach Einnahme eines Medikaments geprüft. Als Strahlenquelle dient ein gefilterter Sonnensimulator. Mithilfe des phototoxischen Faktors, der sich aus der MED vor Medikamenteneinnahme dividiert durch die MED unter Einfluss des Medikaments ergibt, kann die Phototoxizität bestimmt werden. Auf diese Weise lassen sich Medikamente aus derselben Stoffgruppe wie zum Beispiel Fluorochinolone oder Thiazid-Diuretika vergleichen.

Nach Einführung von potenziell photosensibilisierenden Medikamenten sind Meldungen und Publikationen im Zusammenhang mit dadurch hervorgerufenen Photosensibilisierungen erforderlich. Auf ihnen basieren regulative Maßnahmen oder das Entfernen der Präparate vom Markt. Beispiele für Photosensibilisatoren, die aufgrund des „post marketing surveillance“ vom Markt genommen wurden, sind: Demethylchlortetracyclin, Nalidixinsäure und Benoxapfen.

Manuskript eingereicht: 21. 10. 2004, revidierte Fassung angenommen: 11. 3. 2005

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 2314–2319 [Heft 34–35]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit3405 abrufbar ist.

Anschrift der Verfasserin:

Prof. Dr. med. Silvia Schauder

Universitäts-Hautklinik Göttingen

von Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen

E-Mail: schauder@med.uni-goettingen.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)

AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Arbeitshygiene Kapitalismuskritik

Zitat: „Aber in seinem maßlos blinden Trieb, seinem Werwolfs-Heißhunger nach Mehrarbeit, überrennt das Kapital nicht nur die moralischen, sondern auch die rein physischen Maximalschranken des Arbeitstags. Es usurpiert die Zeit für Wachstum, Entwicklung und gesunde Erhaltung des Körpers. Es raubt die Zeit, erheischt zum Verzehr von freier Luft und Sonnenlicht. Es knickert ab an der Mahlzeit und einverleibt sie womöglich dem Produktionsprozeß selbst, so daß dem Arbeiter als bloßem Produktionsmittel Speisen zugesetzt werden wie dem Dampfkessel Kohle und der Maschinerie Talg oder Öl. Den gesunden Schlaf zur Sammlung, Erneuerung und Erfrischung der Lebenskraft reduziert es auf so viel Stunden Erstarung, als die Wiederbelebung eines absolut erschöpften Organismus unentbehrlich macht.“

Karl Marx: Das Kapital. Kritik der politischen Ökonomie. 1. Band (1867). In: Karl Marx/Friedrich Engels: Werke. Band 23. Berlin: 1970, Seite 280. – Marx (1818–1883) studierte im „Kapital“ die zeitgenössischen Lebens- und Arbeitsverhältnisse der Lohnarbeiter in England umfassend. Sein Hauptwerk ist insofern eine herausragende Quelle zur Sozialgeschichte der Medizin, insbesondere im Hinblick auf die Arbeitshygiene.

Literaturverzeichnis Heft 34–35/2005, zu:

Phototoxische Reaktionen der Haut durch Medikamente

Silvia Schauder

Literatur

1. Aronson JK, ed.: Side effects of drugs annual 27 th ed. Amsterdam: Elsevier 2004.
2. Bergner Th, Przybilla B: Phototoxizität. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EB: Jahrbuch der Dermatologie-Licht und Haut. Züllich: Biermann 1993; 101–134.
3. Cotterill JA: Severe phototoxic reaction to laser treatment in a patient taking ST. John's wort. *J Cosmet Laser Ther* 2001; 3: 159–160.
4. Epstein HJ: Phototoxicity and Photoallergy. *Sem Cut Med Surg* 1999; 18: 274–284.
5. Deutsche UAW-Spontanerfassungssystem, gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdA.
6. Ferguson J: Drug and chemical photosensitivity. In: Hawk JLM: Photodermatology. London: Arnold 1999; 155–170.
7. Ferguson J: Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 262–269.
8. Golsch St, Vocks E, Rakoski J, Brokow K, Ring J: Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskraut-Präparate. *Hautarzt* 1997; 48: 249–252.
9. Gould WJ, Mercurio MG, Elmetts CA: Cutaneous photosensitivity induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551–557.
10. Green J, Steven M: Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 100–110.
11. Ibbotson SH: Drug and chemical-induced photosensitivity. *JEADV* 2004; 18 (Suppl.): 11–12.
12. Jaffe A, Bush A: If you can't stand the rash, get out of the kitchen. An unusual adverse reaction to ciprofloxacin. *Pediatr Pulmonol* 2001; 28: 449–450.
13. Karrer S, Hohenleutner U, Szeimies RM, Landthaler M: Amiodarone-induced pigmentation resolves after treatment with Q-switched Laser. *Arch Dermatol* 1999; 135: 251–252.
14. Litt JZ: Drug eruption reference manual 2000: the pharmacists guide to drug eruptions and interactions. New York: Parthenon 2000.
15. Malone PM, Melville M, & DRUGDEX(R) Editorial Staff: Topical Drugs Photosensitivity. In: Klasco RK (ed.): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado 2003. Micromedex.
16. Moore DE: Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25: 345–347.
17. Neumann NJ, Holzle E, Lehmann P: Leitlinie phototoxische und photoallergische Reaktionen. *JDDG* 2004; (Band 2) 8: 710–716.
18. Neumann NJ, Hanneken S, Ruzicka T, Lehmann P: Phototoxicity of exogenous protoporphyrin IX and L-aminolevulinic acid in the photo hen's egg test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 224–229.
19. Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K: Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients. Incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 201–209.
20. Schauder S, Ippen H: Photosensitivität. In: Fuchs E, Schulz KH: Manuale allergologicum. München-Deisenhofen: Dusterl 1988; V, 15: 1–30.
21. Schauder S: Photosensitivität nach Enoxacin und Xipamid. Kombinierte phototoxische und photoallergische Reaktion auf Enoxacin, photoallergische Reaktion auf Xipamid mit nachfolgender transientser Lichtreaktion. *Z Hautkr* 1990; 65: 253–262.
22. Schauder S: Das photoallergische Kontaktekzem. *Der deutsche Dermatologe* 2004; 3: 194–204.
23. Schempp MCh, Müller KA, Wingofer B, Schöpf E, Simon JC: Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) – eine Pflanze mit dermatologischer Relevanz. *Hautarzt* 2002; 53: 316–321.
24. Schwabe U, Paffrath D, eds.: Arzneiverordnungs-Report 2002. Berlin, Heidelberg: Springer 2003.
25. Selvaag E: Cell cultures in the investigation of thiazide phototoxicity. *Naunyn Schmiedeberger's Arch Pharmacol* 1997; 356: 293–296.
26. Selvaag E, Petersen AB, Gniadecki R, Thom T, Wulf HCH: Phototoxicity to diuretics and antidiabetics in the cultured keratinocyte cell line HaCaT: evaluation by clonogenic assay and single cell electrophoresis (Comet assay). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 90–95.