

# S1 Leitlinie - extrakorporale Photopherese

Meinhard Schiller\*<sup>1</sup>, Claus-Detlev Klemke\*<sup>2</sup>, Andreas Arnold<sup>3</sup>, Nina Booken<sup>2</sup>, Sandra Hanneken<sup>4</sup>, Erhard Hölzle<sup>5</sup>, Martin Kaatz<sup>6</sup>, Thomas Schwarz<sup>7</sup>, Michael Weichenthal<sup>7</sup>, Uwe Hillen<sup>8</sup>

1 Klinik für Hautkrankheiten, Allgemeine Dermatologie und Venerologie,  
Universitätsklinikum Münster, Münster

2 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim,  
Mannheim

3 Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

4 Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

5 Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg, Oldenburg

6 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, SRH Wald-Klinikum Gera, Gera

7 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-  
Holstein, Kiel

8 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Essen, Essen

\* haben zu gleichen Teilen zur Publikation beigetragen.

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der  
Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

ADO-Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz

## **Korrespondenzanschrift:**

**Priv.-Doz. Dr. Uwe Hillen**

**Universitätsklinikum Essen (AöR)**

**Klinik für Dermatologie**

**Hufelandstr. 55**

**D- 45147 Essen**

# S1 Leitlinie extrakorporale Photopherese

[ICD-10: C84.0, C84.1, T86.0, M34.0, L10.0, L12.0; L20.-; L43.8]

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Wirkungsmechanismus der ECP</b> .....	<b>1</b>
<b>3.</b>	<b>ECP-Prozedur, allgemeine Richtlinien, Kontraindikationen und assoziierte Nebenwirkungen</b> .....	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Strukturelle Voraussetzungen für die extrakorporale Photopherese</b> .....	<b>4</b>
<b>5.</b>	<b>Praktische Durchführung der ECP</b> .....	<b>5</b>
<b>6.</b>	<b>ECP beim Kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL)</b> .....	<b>6</b>
<b>7.</b>	<b>ECP bei Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD)</b> .....	<b>8</b>
<b>8.</b>	<b>ECP bei Systemischer Sklerodermie</b> .....	<b>9</b>
<b>9.</b>	<b>ECP bei Bullösen Autoimmundermatosen</b> .....	<b>10</b>
<b>10.</b>	<b>ECP beim Atopischen Ekzem</b> .....	<b>11</b>
<b>11.</b>	<b>ECP beim Lichen ruber erosivus</b> .....	<b>11</b>
<b>12.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>14</b>
	Patienteninformation / Einverständnis zur extrakorporalen Photopherese .....	14
	Kurzdarstellung der klinisch-wissenschaftlichen Daten zur ECP .....	16
	Kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL) .....	16
	Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) .....	17
	Systemische Sklerodermie .....	21
	Atopisches Ekzem .....	22
	Bullöse Autoimmundermatosen .....	24
	Lichen ruber erosivus .....	24
	Literaturverzeichnis.....	25

## 1. Einleitung

Die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein vor fast 30 Jahren (seit 1983) von der Dermatologie entwickeltes Therapieverfahren, das die Leukapherese mit der Photochemotherapie verbindet. Seit ihrer ursprünglichen Zulassung für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL), erfährt die ECP eine zunehmende Erweiterung ihres Indikationsspektrums. Dies betrifft ganz wesentlich die Behandlung der Graft-versus-host-Disease (GvHD) (Übersichtsartikel in (McKenna *et al.*, 2006)), die systemische Sklerodermie (Knobler *et al.*, 2006) und die Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation (insbesondere nach Herz- und Lungentransplantation (Übersicht in (Marques and Schwartz, 2011))). Die vorliegende Leitlinie gibt Empfehlungen zur Anwendung der ECP bei Erkrankungen, bei denen primär das Hautorgan betroffen oder beteiligt ist.

Die Einrichtung und das Betreiben einer ECP-Behandlungseinheit erfordern speziell qualifiziertes pflegerisches und ärztliches Personal, eine entsprechende räumliche und apparative Ausstattung sowie das Vorhandensein von Patienten mit den entsprechenden Behandlungsindikationen. Die angegebenen Methoden entsprechen jenen, wie sie derzeit an den meisten Kliniken im deutschen Sprachraum und auch international angewendet werden, und sich über viele Jahre als sicher und wirksam erwiesen haben. Die Einhaltung dieser Empfehlungen soll die Indikationsstellung und den Behandlungsablauf harmonisieren und somit die therapeutischen Strategien bei mit ECP behandelbaren Erkrankungen optimieren.

## 2. Wirkungsmechanismus der ECP

Obwohl die ECP seit mehr als zwanzig Jahren im klinischen Einsatz ist, ist der Wirkungsmechanismus bis heute nicht aufgeklärt. Überraschen mag die Tatsache, dass diesbezügliche Studien erst in den letzten Jahren durchgeführt wurden. Aufgrund dieser Untersuchungen, die auch auf tierexperimentellen Modellen mit all ihren Einschränkungen beruhen, dürfte der therapeutische Effekt der ECP in erster Linie auf immunmodulatorischen Effekten basieren. Diese können aktuell wie folgt zusammengefasst werden: 1. Modulation dendritischer Zellen, 2. Veränderungen des Zytokinprofils und 3. Induktion bestimmter T-Zell-Subpopulationen (Voss *et al.*, 2010).

Für die ECP konnte gezeigt werden, dass es durch das Psoralen-vermittelte „DNA-crosslinking“ zur Apoptose von lymphoiden Zellen (vor allem NK und T-Zellen) kommt (Wolnicka-Glubisz *et al.*, 2010). Allerdings wäre es vermessen, dadurch den therapeutischen Effekt beim CTCL im Sinne einer Depletion der malignen Zellen zu erklären, da nur eine verschwindende Minorität des gesamten Lymphozytenpools einen Photopheresezyklus durchläuft. Interessanterweise gehen die ebenfalls in der gleichen Weise behandelten Monozyten nicht in Apoptose, sondern durchlaufen einen Differenzierungsprozess innerhalb von zwei Tagen nach ECP mit der Expression von Markern an der Zelloberfläche (CD83, X-11, Alpha-V, Beta-V, CD1a), die unreife, dendritische Zellen charakterisieren (Berger *et al.*, 2002; Hannani *et al.*, 2010). Diese Differenzierung erscheint unabhängig von der 8-MOP induzierten Photoaktivierung, sondern basiert

hauptsächlich auf der Passage durch das Photopheresesystem mit Kontakt zu den Kunststoffmaterialien. Nach der Re-Infusion der apoptotischen Lymphozyten kommt es rasch zu deren Phagozytose, d.h. zu deren Entfernung aus der peripheren Blutbahn. Edelson und Mitarbeiter bezeichnen diesen Vorgang der Phagozytose von apoptotischen Lymphozyten durch unreife dendritische Zellen mit nachfolgendem Reifungsprozess und Präsentation von antigenen Peptiden als Transimmunisierung (Girardi *et al.*, 2006). Dieser Vorgang der Transimmunisierung d.h. des Transfers von Tumorantigenen/Autoantigenen zu neu differenzierenden dendritischen Zellen induziert möglicherweise sogenannte regulatorische T-Zellen (Treg; s.u.).

Die zellulären Differenzierungsmechanismen, welche durch die ECP-Prozedur initiiert werden, sind begleitet von einer Reihe von Zytokinfreisetzungen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit Aktion und Wirkung zu sehen sind. Dazu gehören Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6, die zur Aktivierung von CD36-positiven Zellen (Makrophagen) führen können (Fimiani *et al.*, 1997b). Eine besondere Beachtung muss auch den längerfristigen immunologischen Reaktionen beigemessen werden, die durch eine langfristige ECP-Therapie hervorgerufen werden können. Beim CTCL konnten Untersuchungen zeigen, dass es in Abhängigkeit zur Schwere der Erkrankung zu einer Imbalance der Th1/Th2 Immunantwort kommt; dies schließt die vermehrte Freisetzung von Interleukin-4 und -5, eine reduzierte Aktivität natürlicher Killerzellen und eine reduzierte Zytotoxizität CD8-positiver T-Zellen ein. Di Renzo und Mitarbeiter konnten bei CTCL Patienten im Stadium Ib nach einjähriger ECP-Therapie nicht nur eine Erhöhung der CD36-positiven Monozyten im peripheren Blut, sondern auch eine Angleichung des Zytokin-Reaktionsprofils von peripheren Blutlymphozyten auf Stimulation mit Phytohämagglutinin *in vitro* im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachten (Di Renzo *et al.*, 1997). Diese Effekte wurden dahingehend interpretiert, dass die Balance der pathologischen Th1/Th2 Immunantwort bei CTCL Patienten durch die ECP-Therapie wiederhergestellt wird. Zusammenfassend werden während der ECP antientzündliche Zytokine induziert und proinflammatorische Zytokine reduziert.

Die oben angeführten Untersuchungen erlauben allerdings keine Erklärung des Effektes der ECP bei Autoimmunerkrankungen und der GvHD. Hier wird ein immunsuppressiver Effekt vermutet. Für die GvHD konnte eine ECP-induzierte Interleukin-10 Produktion durch Beeinflussung des Arginin-Stoffwechsels nachgewiesen werden (Merlin *et al.*, 2011). Schließlich werden durch die ECP – zumindest im Mausmodell – sogenannte Treg induziert (Maeda *et al.*, 2005). Treg sind durch die Expression von CD4, CD25, CTLA-4 und den Transkriptionsfaktor FOXP3 charakterisiert und in der Lage, andere Lymphozyten zu supprimieren. Es konnte gezeigt werden, dass Treg bei Patienten mit Sézary Syndrom signifikant vermindert (Klemke *et al.*, 2006; Heid *et al.*, 2009) und in ihrer Funktion gestört sind (Tiemessen *et al.*, 2006). Das Auftreten einer akuten GvHD korreliert mit einer niedrigen Anzahl an Treg bei allogenen transplantierten Patienten (Rezvani *et al.*, 2006; Wolf *et al.*, 2007; Zhai *et al.*, 2007). Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Effekte der ECP bei behandelten Patienten auf Treg untersucht. Es konnte bei einem Teil der Patienten (CTCL und GvHD) ein Anstieg der Treg Anzahl sowie eine gesteigerte suppressive Wirkung der Treg im

Verlauf einer ECP-Therapie gezeigt werden (Di Biaso *et al.*, 2009; Quaglino *et al.*, 2009; Rao *et al.*, 2009; Schmitt *et al.*, 2009). Treg sind möglicherweise in der Lage, die CD4-positiven Tumorzellen beim Sézary Syndrom und die bei der GvHD autoimmun reagierenden T-Zellen zu supprimieren. Somit könnte der therapeutische Effekt der ECP auch auf eine vermehrte Induktion von Treg zurückzuführen sein.

### 3. ECP-Prozedur, allgemeine Richtlinien, Kontraindikationen und assoziierte Nebenwirkungen

Die ECP-Prozedur setzt sich aus den 3 Schritten Leukapherese, Photoaktivierung und Reinfusion zusammen (Edelson, 1989; Christensen and Heald, 1991; Oliven and Shechter, 2001). Dazu wird Vollblut typischerweise über einen bevorzugten peripheren oder alternativ zentralvenösen Zugang gewonnen. Während der Leukapherese wird das Blut zentrifugiert, um die Erythrozyten vom Plasma und Leukozyten zu trennen. Bei dem in den meisten Zentren im deutschsprachigen Raum benutzten UVAR XTS System (Therakos, Europe, Ascot, UK) werden in Abhängigkeit von der gewählten Zentrifugenschale 225 ml Vollblut in drei Sammelzyklen oder 125 ml in sechs Sammelzyklen benötigt. Die Leukozytenfraktion zusammen mit Plasma und Erythrozyten bilden den so genannten „buffy coat“. Ihm wird 8-MOP als sterile Lösung (z.B. Uvadex® [Methoxsalen], 20 µg/ml, Therakos Europe, Ascot, UK) zugesetzt und anschließend zirkuliert dieser durch die 1 mm starke Photoaktivierungskammer, die oben und unten mit UVA Lampen bestückt ist: Diese Photoaktivierung stellt den zentralen Schritt der ECP da (siehe Wirkmechanismus). Am Ende der Photoaktivierungszeit werden die behandelten Blutbestandteile dem Patienten reinfundiert, wohingegen Erythrozyten und Plasma nach jedem Sammelzyklus an den Patienten zurückgeführt werden. Neben dem geschlossenen System (UVAR-XTS) sind offene Systeme, die aus unterschiedlichen Systemkomponenten bestehen können (sog. off-line Systeme), im Gebrauch. Diese spielen in Deutschland bislang allerdings eine untergeordnete Rolle. Ein direkter Methodenvergleich liegt nicht vor.

8-MOP (Meladinine® Tabletten, Galderma Laboratorium GmbH, therapeutische Dosierung 0,5-0,6 mg/kg KG) kann auch oral verabreicht werden (Heald *et al.*, 1990), es werden Serumspiegel von durchschnittlich 100-250 ng/ml 8-MOP erreicht, sie können jedoch inter- und intra-individuell stark schwanken (Wagner *et al.*, 1979; Schafer-Korting and Korting, 1982; Shephard and Panizzon, 1999). Darüber hinaus treten im Vergleich zur extrakorporalen Applikation vermehrt typische Nebenwirkungen von 8-MOP wie Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Diarrhö auf. Um diese Probleme zu umgehen, wurde die direkte Injektion von Psoralen in den Behandlungsbeutel vor der Photoaktivierung eingeführt (Knobler *et al.*, 1993). Die unerwünschten Wirkungen der ECP sind insgesamt sehr gering (Edelson, 1989; Christensen and Heald, 1991; Oliven and Shechter, 2001). Zu den häufiger berichteten Nebenwirkungen zählen transiente Hypotonien (5%), geringe bis mäßige Temperaturanstiege (10%) und eine gesteigerte Erythemausbildung (13%) (Edelson *et al.*, 1987). Weiterhin spüren die Patienten oft eine Müdigkeit und Lethargie, die gewöhnlich 24-48 Stunden nach jeder Behandlung anhält. Selten kommt es zu reversiblen Hypertonien, Infekten und Thrombopenien mit der Notwendigkeit von Transfusionen (Salvaneschi *et al.*, 2001). Eine

Anämie kann vor allem bei Langzeit-ECP-Anwendung, bei inadäquater unvollständiger Reinfusion und selten aufgrund von Hämolyse auftreten. Kontraindikationen sind gegeben, wenn der extrakorporale Volumenverlust nicht verträglich ist, z.B. im Falle schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einem Körpergewicht <40 kg (UVAR XTS System, Therakos) bzw. <22 kg (CellEx®, Therakos), bei Unverträglichkeit von 8-MOP, Aphakie, Schwangerschaft und Gerinnungsstörungen wie einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT). Bisher gibt es außer der oben angesprochenen Anämie keine Berichte über unerwünschte Langzeitnebenwirkungen der ECP.

Vor Beginn der ECP Prozedur muss der Patient über Therapieablauf, Nebenwirkungen und das mögliche Langzeitrisiko einer Anämie aufgeklärt werden und sein schriftliches Einverständnis geben (siehe Anhang). Die Patienten sind auf einen konsequenten Lichtschutz der Haut und der Augen (s. Anhang) hinzuweisen, letzterer etwa 8 -10 Stunden. Auch nach diesem Zeitraum sind hohe UV-A-Expositionen wegen der möglicherweise noch bestehenden Restsensibilisierung zu vermeiden. Bezüglich einer möglichen okulären Schädigung wurde erst kürzlich erstmalig von einer schweren, mit erhöhten 8-MOP-Blutspiegeln einhergehenden beidseitigen Chorioretinitis nach 5 Zyklen ECP berichtet (Vagace *et al.*, 2007).

## 4. Strukturelle Voraussetzungen für die extrakorporale Photopherese

### *Personal*

Die ECP-Einheit sollte unter der Leitung eines Facharztes mit ausgewiesener Erfahrung in der Durchführung und Indikationsstellung der ECP und photobiologischer Ausbildung stehen. Weitere ärztliche Mitarbeiter sollten ebenfalls solide technische Kenntnisse und ein Wissen über Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen haben. Darüber hinaus sollte das ärztliche Personal hinsichtlich der medizinischen Bewertung des Therapieerfolgs, z.B. in der Erhebung entsprechender Schweregradscores bei Patienten mit CTCL, GvHD etc. ausgebildet sein.

Die Einstellung und Bedienung der Geräte kann durch in der ECP erfahrene und in der Anwendung geschultes nicht-ärztliches Personal erfolgen. Hierbei müssen die Indikation, das Behandlungsschema und die aktuelle Behandlungsfähigkeit des Patienten durch den Arzt dokumentiert und bestätigt sein.

Es müssen eingehende Kenntnisse über die Versorgung von peripheren und vor allem zentralvenösen Gefäßzugängen, der Kalkulation von zu erwartenden und maximal tolerablen extrakorporalen Volumen, und Notfallmaßnahmen vorliegen. Eine entsprechende sach- und fachkundige Vertretungssituation ist zu gewährleisten.

Während der Behandlung muss der behandelnde Arzt in unmittelbarer Erreichbarkeit sein.

### *Geräte*

Folgende Mindestanforderungen müssen alle Geräte erfüllen:

- Es muss die Möglichkeit bestehen, den Photosensibilisator in flüssiger Form unmittelbar zu Leukozyten und Plasma hinzuzufügen.

- Sammelmenge, Zellverteilung, Zusammensetzung und Bestrahlungszeit müssen exakt definiert und reproduzierbar sein.
- Alle Geräte, die an Patienten benützt werden, müssen europäische sowie auch nationale Sicherheitsanforderungen (z.B. CE-Kennzeichnung, ggf. ISO, TÜV etc.) erbringen.
- Regelmäßige Wartung und Pflege der Geräte muss einen einwandfreien technischen Zustand der ECP-Einheit gewährleisten.
- Die gültigen hygienischen Standards müssen eingehalten werden. Dies erfordert den kompletten Austausch des gesamten von Blut oder Blutbestandteilen durchflossenen Schlauchsystems einschließlich der Zentrifuge nach jeder einzelnen Behandlung.

#### *Räumliche Ausstattung*

- Es muss baulich oder durch Klimatisierung gewährleistet sein, dass in den Räumlichkeiten keine großen Temperaturschwankungen auftreten.
- Möglichkeiten zur Notfallversorgung müssen gegeben sein.
- Anordnung und Abtrennung der einzelnen Geräte sollen die Privatsphäre der Patienten wahren.
- Die ECP-Behandlungseinheit muss einem Zentrum angegliedert sein, in dem die stationäre Behandlung und postinterventionelle Überwachung von Patienten gewährleistet ist.

## 5. Praktische Durchführung der ECP

### **Behandlungsschema**

Die ECP wird zyklisch durchgeführt. Dabei besteht ein Zyklus meist aus 2 aufeinanderfolgenden Prozeduren. Die Behandlungsschemata für die jeweiligen Indikationen variieren und werden in den einzelnen Abschnitten dargestellt.

### **Venöser Zugang**

Die ECP erfolgt in der Regel über einen peripheren venösen großlumigen Zugang cubital. Vorzugsweise sollten Dialylenadeln verwendet werden. Alternativ kann die ECP auch über eine großlumige periphere Venenverweilkanüle durchgeführt werden.

### *Indikation ZVK, Venenport, Interzyklische ZVK – Pflege und Compliance*

Aufgrund der höheren Komplikationsrate ergibt sich die Indikation für die Anlage eines Zentralen Venenkatheters/Port-Systems bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen erst, wenn mindestens zwei aufeinander folgende ECP-Behandlungen über einen peripheren Zugang frustan waren. Bei Patienten mit

Zustand nach mehrfachen Chemotherapien, GvHD etc. muss insbesondere bei anamnestisch und klinisch ausgesprochen schlechter peripherer Venensituation individuell die sofortige Anlage eines Zentralen Venenkatheters/Port-Systems erwogen werden (Stander *et al.*, 2007). Bei der Indikationsstellung ist die Einschätzung der Compliance des Patienten und seiner Zugangsmöglichkeiten zu heimatnaher Betreuung zu berücksichtigen. Es sollte bereits vor Anlage des Katheters/Port-Systems in Absprache mit dem Patienten, seinen Angehörigen und ggf. dem ihn betreuenden Hausarzt geklärt werden, dass die adäquate Versorgung des zentralen Venenkatheters/Port-Systems auch in den interzyklisch behandlungsfreien Phasen (je nach Behandlungsstatus 2-6 Wochen) fachgerecht ambulant gewährleistet werden kann. Hierzu gehören insbesondere die Inspektion der Einstichstelle, der Verbandwechsel sowie das ggf. erforderliche Erneuern eines (Heparin-) Blocks gemäß den unterschiedlichen Herstellerempfehlungen (Ammann and Kindgen.Milles, 2006; Teichgräber *et al.*, 2011). Eine optimale Risikominimierung erscheint gewährleistet, wenn diese Maßnahmen von explizit hierfür geschultem ärztlichem oder pflegerischem Personal durchgeführt werden.

## 6. ECP beim Kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL)

### **Indikation**

Zugelassen ist die ECP in Deutschland zur palliativen Behandlung von Hautmanifestationen von CTCL-Patienten, die auf andere Behandlungsformen nicht angesprochen haben. Aufgrund der im Anhang dargestellten Datenlage und in Anlehnung an die ADO-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wird die ECP für erythrodermische CTCL-Patienten als Therapie der ersten Wahl empfohlen (Stadler *et al.*, 2008; Scarisbrick *et al.*, 2008; Booken *et al.*, 2010). Dies sind erythrodermische CTCL Patienten in den Stadien IIIA, IIIB, IVA<sub>1</sub> und IVA<sub>2</sub>. Diese stadienbasierte Empfehlung gilt in erster Linie für eine ECP-Monotherapie.

### **Behandlungsschemata**

Die Therapie erfolgt in der Regel in 2–4 wöchigen Abständen und sollte sobald wie möglich nach der Diagnosestellung initiiert werden. Die initialen 2wöchigen Abstände sind vor allem Patienten mit einer hohen Tumorzelllast vorbehalten. Nach 6 Monaten empfiehlt sich eine Evaluation des Therapieerfolgs. Ggf. sollte dann die Frequenz der ECP-Zyklen an den Verlauf der Erkrankung angepasst werden. (siehe Besonderheiten und Therapieüberwachung)

### **Kombinationstherapien**

Mehrere retrospektive Studien konnten erhöhte Ansprechraten für Therapiekombinationen zeigen. Insbesondere eine Kombination der ECP mit Interferon- $\alpha$  und/oder PUVA führt zu erhöhten Ansprechraten. Es ist auch eine Kombinationstherapie mit Bexaroten, niedrig dosierten systemischen Steroiden, Ganzkörperirradiatio, MTX oder dem  $\alpha$ -CD52 Antikörper zu erwägen.



### **Besonderheiten und Therapieüberwachung**

Vor Beginn der ECP-Behandlung sollte eine gründliche klinische Untersuchung zur Evaluation des Hautbefalls erfolgen (erfasst durch den Erythroderma Assessment Scale [EAS]; (Booken *et al.*, 2010)), des Lymphknotenstatus (palpable Lymphknoten >15mm) und einer Hepatosplenomegalie. Der Juckreiz sollte anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) erfasst werden. Die folgenden Laborparameter bzw. diagnostischen Maßnahmen sollten veranlasst werden: Harnsäure, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte, LDH, Differential Blutbild, Lymphozytentypisierung inkl. CD4/CD8 Ratio, Sézary Zellen (absolut und % der zirkulierenden Lymphozyten), T-Zell-Rezeptor Genumlagerung Haut und Blut (ggf. Lymphknoten), CT Hals bis Becken bei Patienten mit klinisch vergrößerten Lymphknoten bzw. Sézary Syndrom, diagnostische Lymphknotenentnahme bei klinisch vergrößerten Lymphknoten, Fragebogen zur Lebensqualität (z.B. DLQI), Fotodokumentation des klinischen Befunds.

Die o.g. klinischen Parameter und Laborparameter eignen sich in der Abhängigkeit vom klinischen Befund auch zur Therapieüberwachung. Es wird empfohlen, diese regelmäßig durchzuführen zumindest in Intervallen von 3 Monaten (mit Ausnahme der T-Zell-Rezeptor Genumlagerung)

#### *Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie:*

- Komplette Remission (CR): EAS=0, kein Nachweis eines Blutbefalls, keine palpable Lymphadenopathie
- Partielle Remission (PR): - 50-99% Reduktion des EAS (Stadium III ohne Blutbefall)  
 - 50-99% Reduktion des EAS, >50% Reduktion der CD4/CD8 Ratio oder >50% Reduktion der Sézary-Zellen  
 - 50-99% Reduktion des EAS (Stadium IVA), >50% Reduktion der palpablen Lymphknoten (>15mm)
- Minimale Remission (MR): Reduktion von 0-50% gegenüber den Ausgangswerten
- Stabile Erkrankung (SD): Kein Ansprechen
- Progressive Erkrankung (PD): Fortschreiten der Erkrankung gegenüber den Ausgangswerten in Haut, Blut, Lymphknoten

#### *Therapieempfehlung abhängig vom Ansprechen:*

- Nach 3 Monaten:* Bei CR, PR oder MR fortführen der Therapie für insgesamt 6 Monate  
 Bei SD: Fortführen für insgesamt 6 Monate soweit klinisch vertretbar, ggf. Therapieabbruch bzw. Kombinationstherapie  
 Bei PD Therapieabbruch oder Kombinationstherapie
- Nach 6 Monaten:* Bei CR: Therapieintervalle verlängern auf alle 6 – 12 Wochen, dann ggf. Therapieende  
 Bei PR: Fortführen bis zur CR soweit klinisch vertretbar, ggf. Absetzen der ECP bzw. Kombinationstherapie  
 Bei MR: Ggf. Absetzen der Therapie oder Kombinationstherapie

Bei SD oder PD: Ggf. Absetzen der Therapie bzw. Kombinationstherapie, falls bereits unter Kombinationstherapie Absetzen der Therapie

*Nach 9 Monaten:* Bei CR: Therapieintervalle verlängern auf alle 6 – 12 Wochen, dann  
(bzw. alle ggf. Therapieende

*weiteren 3 Monate)* Bei PR: Fortführen bis zur CR, ggf. Verlängerung der Therapieintervalle

Bei MR: Ggf. Absetzen der Therapie oder Kombinationstherapie

Bei SD oder PD: Ggf. Absetzen der Therapie bzw. Kombinationstherapie, falls bereits unter Kombinationstherapie Absetzen der Therapie

Kommt es unter der Verlängerung der Therapieintervalle zu einem Progress von >25% Rückkehr zum alten Therapieintervall. Zur Dauer der ECP-Therapie beim CTCL gibt es keine Langzeitstudien, so dass die ECP bei individuellen Patienten bei stabilem oder gebessertem Krankheitsverlauf ggf. über Jahre fortgesetzt wird. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass es im Einzelfall nicht immer möglich ist, sich strikt an das vorgenannte Schema zu halten.

## 7. ECP bei Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD)

### **Indikation**

#### *Akute GvHD*

Die ECP kann als adjunktive Therapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger akuter GvHD eingesetzt werden.

#### *Chronische GvHD*

Die ECP wird als second line Therapie bei steroidrefraktärer oder steroidabhängiger chronischer GvHD und bei Patienten, die Steroide in der Standarddosierung nicht tolerieren, empfohlen. Die am besten dokumentierte Wirksamkeit liegt bei Haut- und Schleimhautmanifestation und Leberbeteiligung vor. Der Einsatz zur Therapie anderer viszeraler Organmanifestationen der chronischen GvHD ist individuell zu prüfen.

### **Behandlungsschemata**

#### *Akute GvHD*

Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist ein intensiviertes Behandlungsschema angezeigt mit wöchentlicher Therapie an 2 aufeinanderfolgenden Tagen bis zum maximalen Ansprechen. Mit einem Ansprechen kann bereits nach 1 Monat Therapie gerechnet werden (Greinix *et al.*, 2006).

### *Chronische GvHD*

Es wird empfohlen, die ECP wöchentlich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen zunächst über 12 Wochen durchzuführen. Sofern dies nicht möglich ist, kann die Therapie auch in 2-wöchentlichen Abständen durchgeführt werden, da bisher keine Daten dafür vorliegen, dass die wöchentliche Induktionstherapie der 14-tägigen überlegen ist. Wenn eine Progression unter der Behandlung eingetreten ist, wird die ECP-Therapie nach 12 Zyklen beendet. Anderenfalls wird die ECP fortgeführt bis zum maximalen klinischen Ansprechen (Scarlsbrick *et al.*, 2008; Wolff *et al.*, 2011), eine Evaluation des klinischen Ansprechens erfolgt alle 6 Monate auf Basis der NIH Konsensusempfehlungen (Filipovich *et al.*, 2005; Pavletic *et al.*, 2006). Die Therapiezyklen können ab Woche 13 auf 2-4 wöchentliche Intervalle ausgedehnt werden.

### **Besonderheiten**

Die ECP ist bei dem UVAR® XTS™ Gerät (Therakos) auf Patienten mit einem Körpergewicht von >40 kg beschränkt, da bei Patienten mit niedrigerem Gewicht zu hohe extrakorporale Blutvolumina (ECV) zu erwarten sind. Dadurch sind insbesondere die Möglichkeiten zum Einsatz der ECP bei pädiatrischen Patienten mit einer GvHD limitiert. Jedoch können auch Kinder mit niedrigem Körpergewicht bevorzugt mit neueren Gerätegenerationen behandelt werden (Schneiderman *et al.*, 2010; Hillen *et al.*, 2010). Weitere Besonderheiten, die bei der Therapieplanung zu beachten sind, sind die häufig bei akuter und nahezu 1/3 der Patienten mit cGvHD vorhandene Thrombopenie und die Immunsuppression. Daher muss bei den selten postinterventionell auftretenden erhöhten Temperaturen differentialdiagnostisch eine Infektion bedacht und ausgeschlossen werden, insbesondere, wenn die ECP über einen zentralvenösen Zugang durchgeführt wurde.

## 8. ECP bei Systemischer Sklerodermie

### **Indikation**

Die ECP kann insbesondere bei prominenter Beteiligung der Haut und kürzerer Erkrankungsdauer (<2 Jahre) empfohlen werden. Bei gleichzeitigem Befall viszerale Organe ist in Abhängigkeit von seiner Ausprägung eine individuelle Entscheidung zu treffen.

### b) Behandlungsschemata

Es wird initial eine Therapie alle vier Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie sollte nach mindestens acht Monaten erfolgen. Die Entscheidung über eine Langzeitbehandlung mit einer erweiterten Zyklusdauer ist individuell zu treffen.

### c) Kombinationstherapien:

Die ECP kann je nach individuellem Befallsmuster mit einer symptomatischen Therapie kombiniert werden. Bei einer ausgeprägten Raynaudsymptomatik kann ein Therapieversuch mit Prostaglandinen (Ilomedin, Prostaglandin E1), Calciumantagonisten oder Pentoxyphyllin unternommen werden. Bei einer pulmonalen Hypertonie sollten Prostaglandine, Sildenafil oder Boseritan eingesetzt werden. Boseritan kann auch zur Therapie von akralen Nekrosen eingesetzt werden. Bei progredienter pulmonaler Beteiligung ist der Einsatz von Cyclophosphamid individuell zu diskutieren.

#### d) Besonderheiten bei der Behandlung des Krankheitsbildes

Da die Beurteilung des Therapieverlaufes durch den kapriziösen Verlauf erschwert ist, wird ein regelmäßiges Staging empfohlen. Dieses umfaßt die vierteljährliche Erfassung des Sklerodermie-Hautscores und die sonographische Validierung. Mindestens jährlich ist in Abhängigkeit vom Organbefall eine apparative Untersuchung zur Erfassung der viszeralen Beteiligung an Herz, Lunge und Speiseröhre notwendig. Bei der Behandlung selbst muß die häufiger auftretende Anämie und die bei gleichzeitiger Immunsuppression auftretenden Zytopenien berücksichtigt werden.

## 9. ECP bei Bullösen Autoimmundermatosen

### **Indikation**

Die ECP kann bei therapierefraktären Patienten (Kortikosteroide/Immunsuppressiva) als therapeutische Alternative erwogen werden.

Bisher besteht nur eine sehr eingeschränkte Datenlage zur Wirksamkeit der ECP bei autoimmunen bullösen Dermatosen. Trotz der positiven Beobachtungen in Fallserien und Kasuistiken ist deshalb eine abschließende Bewertung nicht möglich.

### **b) Behandlungsschemata**

Es wird die Therapie alle vier Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen, bei ausgeprägtem Befund zu Beginn auch zweiwöchentlich. Eine Evaluation des Behandlungserfolges sollte nach sechs Zyklen erfolgen. Bei gutem Ansprechen und Rezidiv nach Beendigung einer ECP kann eine Reinduktion bzw. Langzeittherapie erwogen werden.

### **c) Kombinationstherapien:**

Zu Beginn der Therapie sollten die in den meisten Fällen noch verabreichten Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva nicht abgesetzt werden. Ziel ist ein Tapering bzw. der vollständige Verzicht bei Ansprechen der Therapie.

### **d) Besonderheiten bei der Behandlung des Krankheitsbildes**

Tapering der Begleitmedikation bei Ansprechen. Insbesondere bei Pemphigus-Patienten regelmäßiges Staging.

## 10. ECP beim Atopischen Ekzem

### **Indikation**

Bei schwerem, therapierefraktären atopischen Ekzem kann die ECP erfolgreich und nebenwirkungsarm eingesetzt werden, wenn konventionelle Therapieverfahren ausgeschöpft sind. Kontrollierte Studien an großen Patientenzahlen stehen allerdings aus.

### b) Behandlungsschemata

Die Patienten wurden überwiegend an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle 2 Wochen behandelt. Die Dauer der Behandlung variierte, wobei viele Patienten nach 4 - 6 Therapiezyklen ansprachen. Eine Erhaltungstherapie mit gestreckten Therapieintervallen (in der Regel alle 4 Wochen) wurde häufig angeschlossen.

### c) Kombinationstherapien:

Kombinationstherapien sind bisher nicht kontrolliert untersucht wurden. Häufig erhielten die Patienten jedoch externe Steroide, die die Erkrankung alleine nicht kontrollieren konnten.

### d) Besonderheiten bei der Behandlung des Krankheitsbildes keine

## 11. ECP beim Lichen ruber erosivus

### **Indikation**

Die Therapie ist bei therapierefraktären Lichen ruber erosivus zu erwägen, insbesondere wenn durch die Erkrankung die Nahrungsaufnahme eingeschränkt ist, eine Gewichtsabnahme besteht oder die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms droht.

### b) Behandlungsschemata

Beginn mit einer wöchentlichen Anwendung und Befund-abhängiger Ausweitung auf vierwöchentliche Intervalle. Eine Beurteilung des Therapieerfolges sollte nach 4-6 Monaten erfolgen.

### c) **Kombinationstherapien:**

Eine Kombination mit lokalen Kortikosteroiden und Anästhetika wird empfohlen. Die Kombination mit Immunsuppressiva oder Retinoiden kann im Einzelfall erwogen werden.

**d) Besonderheiten bei der Behandlung des Krankheitsbildes**

Rasche Rezidive nach Ausweitung der Therapieintervalle. Deshalb Titrierung der Therapieintervalle notwendig. Reinduktion führt in den meisten Fällen wieder zu einem Ansprechen.

**Verfahren zur Konsensbildung:**

Die Leitlinie wurde von dem Komitee Extrakorporale Photopherese der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ohne finanzielle oder andere Formen der Unterstützung durch Dritte erarbeitet.

**Verabschiedung durch die Vorstände und Gültigkeit**

Die Leitlinie wurde im Auftrag des Vorstandes der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durch die 2+2 Kommission der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie sowie durch die Vorstände der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft verabschiedet und zur Veröffentlichung freigegeben. Der Leitlinientext ist gültig bis November 2016. Mit einer grundlegenden Überprüfung und Aktualisierung des Textes wird planmäßig im März 2015 begonnen. Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich sind, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de), [www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de) und unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) veröffentlicht.

*Autoren/Expertengremium in alphabetische Reihenfolge:*

Andreas Arnold  
Nina Booken  
Sandra Hanneken  
Uwe Hillen  
Erhard Hölzle  
Martin Kaatz  
Claus-Detlev Klemke  
Meinhard Schiller  
Thomas Schwarz  
Michael Weichenthal

*Beratend*

Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Rudolf Stadler, Präsident  
Für die European Dermatology Foundation: Robert Knobler, Leiter AG ECP Leitlinie

**Redaktion:**

Meinhard Schiller (Münster), Claus-Detlev Klemke (Mannheim) und Uwe Hillen (Essen)

**Fertigstellungsdatum:**

Nov. 2011

**Überprüfung geplant:**

März 2015

## 12. Anhang

Generell empfiehlt sich das Konzept der Stufenaufklärung, sprich die schriftliche Grundinformation durch das hier vorgeschlagene Merkblatt und eine weitere Information im anschließenden Arzt-Patienten-Gespräch. Die erfolgte Aufklärung sollte zusätzlich schriftlich in der Patientenakte dokumentiert werden.

### Patienteninformation / Einverständnis zur extrakorporalen Photopherese

#### Aufklärung und Einverständnisdokumentation zum Behandlungsverfahren der extrakorporalen Photopherese

Sehr geehrte Frau/ Herr

---

die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein Behandlungsverfahren, das bei fortgeschrittenen Erkrankungen der Haut mit begleitender Störung des Immunsystems angewendet werden kann. Bei Ihnen liegt folgende Erkrankung vor:

Bei der ECP wird zunächst Blut aus einer Vene entnommen und mit einer Zentrifuge aufgetrennt. Durch wiederholtes Sammeln und Zentrifugieren wird ein Teil der weißen Blutzellen (=Immunzellen) im Gerät zur Bestrahlung behalten (angereichert) und das restliche Blut wird Ihnen sofort zurückgegeben.

Die gesammelten weißen Blutkörperchen werden im Gerät mit einem Medikament versetzt (Psoralen; 8 - MOP), das sie lichtempfindlicher macht und anschließend ultraviolettem A-Licht (UVA) ausgesetzt.

Die behandelten weißen Blutkörperchen werden Ihnen anschließend zurückgeführt. Sobald das Medikament UVA Licht ausgesetzt wurde, wird es aktiviert und kann die weißen Blutkörperchen in Ihrer Immunantwort verändern.

Dadurch sollen Krankheiten, bei denen diese weißen Blutkörperchen eine Rolle spielen, gebessert werden. Die Behandlungszeit beträgt insgesamt 3 bis 4 Stunden. Diese Behandlung mit der ECP wurde bereits bei mehreren tausend Patienten durchgeführt und kann insgesamt als nebenwirkungsarm gelten. Die genauen Wirkmechanismen der ECP sind bislang nicht bekannt. Es gibt mehrere mögliche Theorien in Bezug auf die Wirkungsweise der Behandlung. Man geht davon aus, dass es zu einer Veränderung der Immunantwort (Immunmodulation) kommt oder dass direkt eine anti-lymphozytäre Wirkungsweise vorliegt. In experimentellen Arbeiten konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass eine bestimmte Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Zytotoxische T-Zellen) vermehrt gebildet werden, sogenannte Fresszellen (Makrophagen) aktiviert werden, ein gesteigerter Abbau der kranken Zellen nachzuweisen ist und bestimmte Botenstoffe (Zytokine) im Körper vermehrt oder vermindert produziert werden.

Ablauf der Behandlung:

Im Rahmen der ECP erhalten Sie hier regelhaft 2 Medikamente:

1. das bereits erwähnte 8-MOP, um die Blutzellen lichtempfindlicher zu machen und so die Behandlung erst sinnvoll werden zulassen und
2. Heparin, ein übliches, gerinnungshemmendes Medikament, das zum Beispiel auch zur Verhinderung oder Behandlung von Beinvenenthrombosen eingesetzt wird. Hier dient es dazu, Verklumpungen von Blut in den Geräteschläuchen zu verhindern.

Weiterhin sind gegebenenfalls mehrere Punktionen, d. h. Einstiche in die Adern erforderlich, beginnend vor der Behandlung, um Laboruntersuchungen vornehmen zu können. Die Blutentnahmen dienen auch dazu, die Sicherheit und Wirksamkeit des Behandlungsverfahrens und die Reaktion auf die Therapie beurteilen zu können.

In seltenen Fällen kann es erforderlich sein, Ihnen weitere Arzneimittel im Zusammenhang mit der Behandlung zu geben, z. B. um einen Blutdruckabfall zu behandeln.

In der Regel wird die ECP an 2 aufeinander folgenden Tagen, durchgeführt. Der Abstand zwischen diesen 2 Sitzungen und der folgenden Behandlungseinheit hängt von mehreren Faktoren, z. B. von der zu behandelnden Krankheit und dem Ansprechen auf die Therapie ab und beginnt meist mit Abständen von 1 bis 2 Wochen, später können diese Abstände größer werden, insgesamt ist die Behandlung oft über Monate einzuplanen.

Mögliche Nebenwirkungen:

Die Behandlung ist insgesamt als sicher und gut verträglich anzusehen, nur selten treten Nebenwirkungen auf, über die wir Sie im Folgenden aufklären:

Das Medikament Psoralen (8-MOP) kann gelegentlich Übelkeit hervorrufen.

Grundsätzlich sind durch die verabreichten Medikamente allergische oder anaphylaktische Reaktionen möglich.

Die Psoralengabe macht die Haut und die Augen lichtempfindlich, bis 24 Stunden nach der Behandlung dürfen Sie sich nicht direktem Sonnenlicht oder künstlichen UV-Quellen (z. B. Solarium, „Sonnenbank“) aussetzen. Auch die Augen müssen bis 24 Stunden nach der Behandlung durch eine spezielle Sonnenbrille mit geeigneten UV-Filtern (sogenannte PUVA-Brille) geschützt werden. Nichtbeachtung dieser Empfehlung kann zu Sonnenbrand, Verfärbung der Haut, Juckreiz, Lichtschädigung der Haut und auch der Augen führen.



Gehen weiße Blutzellen in großer Zahl unter, kann es zum Anstieg des Harnsäurespiegels kommen, es können sich Harnsäureablagerungen in den Nieren bilden. Der Harnsäurespiegel gehört daher zu den Werten, die unter dieser Behandlung kontrolliert werden, gegebenenfalls muss ein den Harnsäurespiegel normalisierendes Medikament eingesetzt werden.

In der Regel erfolgt eine venöse Punktion am Arm. Ist dies nicht möglich, werden gegebenenfalls andere Zugangswege mit Ihnen besprochen und ausgewählt. Typische Folgen der venösen Punktion sind „blaue Flecke“, gegebenenfalls auch Entzündungen, die in sehr seltenen Fällen auch zu einer eventuell lebensbedrohenden Infektion führen können, Blutdruckschwankungen in Form von Kreislaufproblemen, Schwindel, selten Kollaps. Während der Behandlung wird Ihr Blutdruck regelmäßig kontrolliert.

Nach der Therapie kann es zu einem vorübergehenden Fieberanstieg kommen, möglicherweise als Reaktion des Immunsystems. Schwere Infektionen sind jedoch durch die ECP nicht zu erwarten, können jedoch in Verbindung mit der Behandlung auftreten, wenn eine Behandlung über einen sogenannten zentralen Katheter erfolgt. Eine solche Infektion kann, insbesondere, wenn Sie ein Portsystem tragen oder ein zentraler Dauerkatheter eingesetzt wurde, auch auftreten, nachdem sie bereits aus dem Krankenhaus entlassen sind. Beim Auftreten von Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Fieber raten wir Ihnen, sich mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen.

Spezielle behandlungstypische Langzeitrisiken sind bis jetzt nicht bekannt.

Obwohl die Schädigung ungeborenen Lebens nicht wahrscheinlich ist, ist diese nicht auszuschließen. Fruchtbare Frauen und zeugungsfähige Männer müssen deshalb während der Zeit dieser Behandlung zwingend eine wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahme nutzen.

Technische Störungen oder Verträglichkeitsprobleme können zu verlängerter Behandlungsdauer oder auch zu vorzeitigem Abbruch der Behandlung führen.

Das Behandlungskit enthält Latex-Kautschuk-Bestandteile!

Obwohl es gute Hinweise gibt, dass die Nutzung dieser Behandlungsmöglichkeit bei Ihrer Erkrankung Vorteile bietet, kann eine nachweisbare Wirkung im Einzelfall nicht versprochen werden. Ich wurde über die ECP-Behandlung durch dieses Schriftstück und eine mündliche Erläuterung durch \_\_\_\_\_ aufgeklärt. Ich versichere, dass bei mir keine bekannte Allergie gegen Latex-Kautschuk vorliegt bzw. bei mir nicht bekannt ist. Ich hatte ausreichend Gelegenheit und Zeit, die mich betreffenden Fragen zur ECP zu stellen und bin mit der Behandlung einverstanden.

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift d. Patienten  
bzw. Betreuers/Bevollmächtigten/Sorgeberechtigten\*

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift d. aufklärenden Arztes

\*Grundsätzlich sollten **beide** Eltern unterschreiben. Liegt die Unterschrift nur eines Elternteils vor, so versichert die/der Unterzeichnende zugleich, dass sie/er im Einverständnis mit dem anderen Elternteil handelt oder dass sie/er das alleinige Sorgerecht für das Kind hat.

## Kurzdarstellung der klinisch-wissenschaftlichen Daten zur ECP

### Kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)

Zur Behandlung des CTCL wurde in den 80iger Jahren basierend auf der erfolgreich eingesetzten PUVA-Therapie der Haut die ECP als „PUVA für das Blut“ entwickelt. Inzwischen ist die ECP in der stadienadaptierten Therapie des CTCL gut etabliert und in die Therapieempfehlungen der EORTC (Trautinger *et al.*, 2006) und die Deutsche Therapie-Leitlinie für kutane Lymphome (Stadler *et al.*, 2008) als first-line Therapie der erythrodermischen MF und des Sézary Syndroms aufgenommen. Für nicht erythrodermische Formen des CTCL wird die ECP hingegen nicht empfohlen. Ferner empfehlen die Britischen Consensus-Leitlinien zur ECP (Scarisbrick *et al.*, 2008) den Einsatz der ECP in der Therapie des erythrodermischen CTCL im Stadium III oder IVA mit Nachweis eines im Blut zirkulierenden T-Zell-Klons oder zirkulierenden Sézary Zellen (>10% der Lymphozyten) bzw. mit einer CD4/CD8 Ratio >10.

Seit Einführung der ECP in die Therapie des CTCL vor mehr als 20 Jahren wurde das Therapieverfahren überwiegend bei fortgeschrittenen Stadien (Stadium III-IVb) der Erkrankung angewendet. Es zeigte sich, dass insbesondere erythrodermische Formen des CTCL gut ansprechen. In der Erstpublikation von (Edelson *et al.*, 1987) zeigte sich bei 24 von 29 Patienten mit Erythrodermie im Rahmen eines CTCL ein Ansprechen mit einer durchschnittlichen Verringerung des Hautbefalls von 64 %. In der Literatur finden sich insgesamt 28 Studien (>10 Patienten) zur Behandlung des CTCL mit der ECP. Die berichteten Ansprechraten liegen zwischen 33 %– 89 % (Übersicht in (Scarisbrick *et al.*, 2008; Booken *et al.*, 2010)).

Keine der in den beiden Übersichtsarbeiten aufgeführten Studien war randomisiert-kontrolliert. Insgesamt wird die Behandlung von 651 CTCL-Patienten mit ECP beschrieben. 391 dieser 651 Patienten sprachen auf diese Therapie an mit einer Gesamtansprechraten von 60 % (33 %–89 %). Die Kombination von ECP mit anderen Therapien, wie Interferon- $\alpha$ , führte zu höheren Ansprechraten. Die hohe Spannweite der Ansprechraten in diesen Studien ist durch die unterschiedlichen Behandlungsregime und Kombinationstherapien bedingt. In 10 Studien wird das mittlere Überleben angegeben und zeigt eine Spanne von 29–74 Monaten (Scarisbrick *et al.*, 2008; Booken *et al.*, 2010). Ein direkter Vergleich der Studien untereinander ist schwierig und führt zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Einige Studien konnten eine verlängerte mittlere Überlebenszeit verglichen mit historischen Kontrollen oder andersartig behandelten Sézary-Patienten zeigen, andere Studien wiederum nicht. Dies könnte an unterschiedlichen Kriterien bei der Patientenselektion oder unterschiedlichen Definitionen des Sézary Syndrom liegen.

### *Kombinationstherapien*

Es scheint durch mehrere Studien nachgewiesen zu sein, dass die Kombination von ECP mit Interferon- $\alpha$  die Ansprechraten im Vergleich zur ECP-Monotherapie steigert (Dippel *et al.*, 1997). Eine andere Studie zeigte verbessertes Ansprechen von Patienten, die im Anschluss an die ECP eine adjuvante Therapie erhielten

(Bisaccia *et al.*, 2000). WILSON *et al.* beschrieben einen zusätzlichen Nutzen der Kombination einer Ganzkörperelektronenbestrahlung mit ECP (Wilson *et al.*, 2000). Eine Ansprechrate von 89 % wurde mit einem multimodalen immunmodulatorischen Ansatz erzielt. In dieser Studie wurden bis zu vier Therapien mit der ECP kombiniert, z.B. Bexaroten, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und/oder GM-CSF (Richardson *et al.*, 2006). Das Konzept der Kombination von ECP mit immunmodulatorischer Therapie wird durch eine aktuelle Studie mit einer Kombination aus ECP, IFN- $\alpha$ , PUVA und lokalen Kortikosteroiden gestützt (Booken *et al.*, 2010). Um den Wert der ECP in der Behandlung des Sézary Syndroms zu bestimmen, wäre es notwendig, eine multizentrische kontrolliert-randomisierte Studie durchzuführen. Hierbei sollten das ECP-Behandlungsprotokoll, Einschlusskriterien, diagnostische Kriterien des Sézary Syndroms sowie Kontrollgruppen von Sézary-Patienten mit Kombinationsbehandlung von ECP (z. B. ECP + Interferon- $\alpha$ , PUVA und lokalen Kortikosteroiden) sowie anderen Therapien als ECP (z. B. Interferon- $\alpha$ ) klar festgelegt werden. Eine solche Studie wäre wichtig für das weitere Verständnis der ECP, auch um diese kostenintensive Behandlung bei der Behandlung von CTCL Patienten möglichst sinnvoll einzusetzen.

#### *Besonderheiten bei der ECP-Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms*

In mehreren Studien waren verschiedene Prädiktoren für das Ansprechen der ECP, wie ein Anstieg der NK-Zellzahl (Prinz *et al.*, 1995), ein Anstieg der Lymphozyten und/oder Sézary-Zellen (Evans *et al.*, 2001) oder eine  $CD4/CD8 < 10$  in Haut und Blut (Stevens *et al.*, 2002) gefunden worden. Andere Studien konnten solche Marker nicht nachweisen (RAO *et al.* 2006). Eine aktuelle Studie konnte bei Sézary-Patienten mit initial höherer Tumorzelllast in der Haut (EAS) und im Blut ein besseres Ansprechen auf die Therapie feststellen. Die Patienten mit Ansprechen auf die Therapie hatten, verglichen mit den Non-Respondern, höhere Ausgangswerte im EAS, eine höhere Sézary-Zellzahl, eine höhere Lymphozytenzahl sowie eine höhere  $CD4/CD8$  Ratio (Booken *et al.*, 2010). Auch für eine gezielte Identifikation von Markern für das Ansprechen und eine damit verbundene gezieltere Patientenauswahl sind randomisierte Studien erforderlich.

#### Transplantat gegen Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD)

##### *Akute GvHD*

In der bisher größten Untersuchung wurden prospektiv 59 Patienten mit einer steroid-refraktären oder steroidabhängigen akute GvHD mit ECP behandelt (Greinix *et al.*, 2006). Es zeigte sich ein organabhängig unterschiedliches Ansprechen. Eine komplette Remission konnte bei 82% der Patienten mit kutaner Manifestation, bei 61 % mit hepatischer und enteraler Manifestation erreicht werden. Die Behandlung erfolgte bei 38 Patienten (Phase II Studie) wöchentlich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen bis zum Erreichen des maximalen Ansprechens, danach wurde die Therapie beendet. Im Vergleich mit einer vorausgegangenen Pilotstudie konnte eine höhere Ansprechrate unter der wöchentlichen Therapie bei Patienten mit einer Grad IV- GvHD und Darm-GvHD beobachtet werden. Die Corticosteroidtherapie konnte im Median nach 55

Tagen (17-284 Tage) beendet werden (Greinix *et al.*, 2006; Greinix *et al.*, 2010). Patienten, die eine komplette Remission zeigten, hatten eine signifikant verlängerte Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten, die keine komplette Remission erreichten. Das maximale Ansprechen war im Median bereits nach 1,3 Monaten (0,5 – 6 Monaten) zu beobachten. Garban und Mitarbeiter behandelten 12 Patienten mit akuter GvHD Grad II-IV dreimal wöchentlich über 3 Wochen, danach wurde die Therapie ausschleichend beendet. Es wurde eine Ansprechrate von 75% (komplette und partielle Remission) erreicht (Garban *et al.*, 2005). Der Erfolg der ECP ist möglicherweise abhängig von dem Zeitpunkt der Therapieeinleitung. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die innerhalb von 35 Tagen nach Auftreten der Symptome der ECP unterzogen wurden, einen besseren Krankheitsverlauf hatten (Perfetti *et al.* 2008).

Bei pädiatrischen Patienten konnten ebenfalls gute Ansprechraten beobachtet werden. Salvanecci *et al.* behandelten 9 Kinder mit aGvHD Grad II-IV. Die ECP wurde initial 3x wöchentlich durchgeführt, nach klinischem Ansprechen auf 2 ECPs/Woche alle 14 Tage umgestellt und nach 3 Monaten ausschleichend beendet. 7 von 9 Patienten sprachen auf die Therapie an, davon 5 mit einer kompletten Remission. Im Median wurde das maximale Ansprechen nach 3 Wochen beobachtet. Kanold und Mitarbeiter führten bei 12 Kindern mit akuter GvHD durch (Kanold *et al.*, 2007). 10 von 12 Patienten sprachen auf die Therapie an, bei 7 Kindern konnte eine Vollremission erzielt werden. Die ECP wurde dreimal wöchentlich durchgeführt, jeweils mit einem Tag Pause zwischen den Behandlungen, nach Stabilisierung oder Besserung des klinischen Befundes wurde die Behandlungsfrequenz reduziert. Messina *et al.* behandelten 33 Kinder mit akuter GvHD (Messina *et al.*, 2003). Die Therapie erfolgte im ersten Monat wöchentlich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, im 2. und 3. Monat alle 2 Wochen, dann bis einschließlich des 6. Monats alle 4 Wochen und wurde dann individuell ausgeschlichen. Es wurden Vollremissionen für die Organe Haut, Leber und Darm bei 76%, 60% und 75% der Patienten erreicht. Patienten, die auf die ECP ansprachen, hatten eine signifikant verlängerte 5-Jahres-Überlebenszeit. Calore *et al.* behandelten 15 Kinder mit einer steroidresistenten, steroidabhängigen akuten GvHD bzw. mit Vorliegen reaktiver Virusinfektionen über einen Zeitraum von 6 Monaten mit einem analogen Protokoll (Calore *et al.*, 2008). Es wurden unter der ECP Ansprechraten von Haut, Darm und Leber von 92%, 71% und 100% beobachtet. Eine kürzlich publizierte longitudinale Analyse von 50 pädiatrischen Patienten mit akuter GvHD zeigte ein Ansprechen bei 68% der Patienten, die Ansprechraten für die Schleimhaut, Haut, Darm und Leber lagen bei 88%, 83%, 73% und 64%. Die ECP wurde früh (im Median 9 Tage) nach Auftreten der Symptome begonnen (Perotti *et al.*, 2010). Erste Daten wurden zum Einsatz der ECP vor Durchführung der myeloablativen Therapie mit dem Ziel der Prävention der akuten GvHD vorgelegt (Shaughnessy *et al.*, 2010). Im Vergleich mit historischen Kontrollen zeigten die mit ECP behandelten Patienten ein niedrigeres Risiko, eine akute GvHD Grad II-IV zu entwickeln, als die Vergleichsgruppe und eine höhere Überlebensrate (83% versus 67%).

Ein international anerkannter Standard für die Zweitlinientherapie der cGvHD existiert bislang nicht (Inamoto and Flowers, 2011). Die ECP stellt jedoch ein wichtiges Therapieverfahren in der Behandlung der cGvHD dar, sie wird, abhängig vom klinischen Befund, als Verfahren der 1. Wahl in der second line Therapie empfohlen (Wolff *et al.*, 2011).

Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die einen positiven Effekt der ECP auf die chronische GvHD zeigen. Meist handelt es sich um retrospektive Studien. In der größten retrospektiven Untersuchung analysierten Couriel *et al.* 71 Patienten mit steroidrefraktärer chronischer GvHD (Couriel *et al.*, 2006). Die ECP erfolgte zunächst wöchentlich (2-4 Behandlungen), nach Erreichen einer partiellen Remission wurden die Therapie zunächst auf eine Behandlung pro Woche reduziert, danach mit 2 Behandlungen zweiwöchentlich fortgeführt und nach Entscheidung des behandelnden Arztes abgesetzt. Im Median wurden 32 ECP-Therapien, jedoch mit einer breiten Streuung von 1 bis 259 Behandlungen durchgeführt. Es zeigte sich ein organabhängig unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie. Die Ansprechrate bei kutaner Manifestation betrug 59%. Von den 21 Patienten mit einer sklerodermiformen kutanen GvHD zeigten 67% ein Ansprechen. Die Ansprechrate bei Mundschleimhautbeteiligung betrug 77%. Es zeigte sich im Trend, dass die Patienten mit einer de novo GvHD besser auf die Therapie ansprachen, während eine Thrombopenie zu einem signifikant geringerem Ansprechen führte.

Die von Flowers *et al.* durchgeführte multizentrische prospektiv randomisierte Phase II Studie umfasste 95 Patienten mit einer steroid-abhängigen oder steroidrefraktären chronischen GvHD (Flowers *et al.*, 2008). Die Patienten erhielten im Kontrollarm eine medikamentöse immunsuppressive Therapie (Prednison + Cyclosporin A, Tacrolimus oder Mycophenolat Mofetil), im Therapiearm wurde die medikamentöse Therapie um die ECP ergänzt. Die ECP wurde zunächst über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Patienten, die auf die ECP ansprachen, konnten die Therapie um weitere 12 Wochen fortsetzen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten bei Progredienz der Erkrankung und nach Woche 12 bei inadäquater Verbesserung der kutanen cGvHD in den ECP-Arm wechseln. Primärer Endpunkt war der Einfluß der ECP auf die kutane Manifestation nach Woche 12. Im Median konnte eine Verbesserung des Hautscores um 14,5% nach 12 Wochen beobachtet werden, im Kontrollarm betrug diese 8,5%. Der Unterschied verfehlte knapp das Signifikanzniveau. Dagegen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollarm nachgewiesen werden, wenn der Hautscore und der steroidsparende Effekt gemeinsam betrachtet wurden. Nach Woche 12 waren im Therapiearm signifikant mehr Patienten, welche eine Einsparung der Steroide um mindestens 50% und eine Reduktion des Hautscores um mindestens 25% zeigten. Patienten, die bis zur Woche 24 behandelt wurden, zeigten eine Reduktion des Hautscores um 31,4%.

Bei pädiatrischen Patienten konnte analog zu den Ergebnissen bei akuter GvHD gezeigt werden, dass die Patienten, die auf die ECP ansprachen, ein signifikant verlängertes Überleben hatten. Insgesamt werden klinische Ansprechraten von 60% - 70% bei chronischer GvHD angegeben (Kanold *et al.*, 2007) (Perotti *et al.*, 2010).

Die besten Effekte wurden für die Haut- und Schleimhautmanifestation der chronischen GvHD dokumentiert. Die ECP zeigt jedoch auch einen Effekt auf die viszerale GvHD Manifestationen. In der Studie von Couriel et al. wurde eine Ansprechrate von 71% bei hepatischer GvHD, bei okulärem Befall eine Ansprechrate 67% und 54% bei BOP beobachtet (Couriel *et al.*, 2006). Flowers et al. beobachteten ein Ansprechen im ECP-Arm von 30% bei okulärer GvHD im Vergleich zu 7% im Vergleichsarm (Flowers *et al.*, 2008). In einer Studie mit 15 Patienten (Greinix *et al.*, 1998) sprachen 70% mit Leber-GvHD an, 66% mit okulärer GvHD zeigten eine partielle Remission, darüber hinaus 1 Patient eine vollständige Rückbildung der Augenbeteiligung. In einer jüngst publizierten Untersuchung an 9 Patienten, die eine im Median mit 5 Medikamenten vorbehandelte Bronchiolitis obliterans hatten, konnte bei 6 ein Ansprechen auf die ECP beobachtet werden (Lucid *et al.*, 2011).

Es konnte gezeigt werden, dass die ECP auch bei Patienten wirksam ist, die auf eine intensive Vortherapie nicht ansprechen. Seaton et al. behandelten 28 Patienten, von denen 27 Patienten 2 oder mehr immunsuppressive Vortherapien, 5 sogar 4 und mehr Vortherapien erhalten hatten (Seaton *et al.*, 2003). Nach 6 Monaten wurde der Hautscore im Median um 53% gesenkt, 50% der Patienten mit Schleimhautulcerationen zeigten ein klinisches Ansprechen. Andere Untersuchungen zeigten ähnliche Ergebnisse (Child *et al.*, 1999).

Bei pädiatrischen Patienten wurde beobachtet, dass die ECP bei Patienten, die früher nach Diagnosestellung der chronischen GvHD eine ECP erhielten, ein besseres klinisches Ansprechen zeigten. Für adulte Patienten konnte dies bisher nicht bestätigt werden. Child et al. beobachteten, dass unter den Patienten, die in ihrer Studie im Median 17 Monate nach Auftreten der chronischen GvHD mit ECP behandelt wurde, diejenigen, die eine Verbesserung des Hautscores von > 50% zeigten im Median kürzer (10 Monate) nach Beginn der chronischen GvHD der ECP zugeführt wurden (Child *et al.*, 1999). Eine Reduktion des Hautscores von > 50% beobachteten jedoch auch Seaton et al., deren Patienten im Mittel 23 Monate nach Auftreten der chronischen GvHD eine ECP erhielten (Seaton *et al.*, 2003).

Foss et al. untersuchten 21 Patienten mit extensiver cGvHD. Die ECP wurde bei 17 Patienten zweimal wöchentlich alle 14 Tage und bei 8 Patienten 1 x wöchentlich bis zum maximalen Ansprechen oder bis zu einem Auftreten eines Progresses behandelt. Das mediane Zeitintervall zwischen Transplantation und Beginn der ECP-Therapie betrug 790 Tage. Im Median wurde die ECP-Therapie über 9 Monate durchgeführt (3 - 24 Monate). Die Gesamtansprechrate lag bei 64%. 20/25 Patienten zeigten eine Verbesserung des Hautbefundes, bei 6/13 Patienten heilten die oralen Ulzerationen ab. 3/6 Patienten mit Gelenkbeteiligung wiesen eine Verbesserung der Beweglichkeit nach ECP-Therapie auf. Auch hier zeigte sich kein Unterschied in der Ansprechrate in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Einleitung der ECP nach der Transplantation.

In der Studie von Foss et al. zeigte sich im Vergleich kein Unterschied im klinischen Ansprechen bei Patienten, die wöchentlich versus alle 2 Wochen die ECP erhielten (Foss *et al.*, 2005). In der einzigen randomisierten Studie Flowers et al. wurde die ECP in der ersten Woche dreimal, danach bis zur Woche 12

zweimal wöchentlich durchgeführt (Flowers *et al.*, 2008). Größere Untersuchungen, die einen Vergleich der Therapieschemata prüfen, liegen bislang nicht vor.

### **Systemische Sklerodermie**

Aufgrund von positiven Einzelfallberichten wurde die Wirksamkeit der ECP bereits frühzeitig bei der systemischen Sklerodermie überprüft. Die dazu publizierten Daten umfassen jedoch zumeist kleine heterogene Patientenkollektive, in denen unterschiedliche Fragestellungen beurteilt wurden. Erschwerend muss bei der Bewertung der Daten berücksichtigt werden, dass bisher eine allgemein akzeptierte Klassifikation der Erkrankung aussteht, die systemische Sklerodermie einen kapriziösen chronischen Verlauf nimmt und größere Studien auch durch die geringe Inzidenz der Erkrankung nur bedingt umgesetzt werden können.

Insgesamt drei randomisierte Studien wurden zur Wirksamkeit der ECP bei systemischer Sklerodermie durchgeführt (Rook *et al.*, 1992; Enomoto *et al.*, 1999; Knobler *et al.*, 2006). In der ersten randomisierten Studie wurden Patienten mit kurzer Erkrankungsanamnese (im Mittel 1,83 Jahre) und progressiver Hautbeteiligung in den letzten sechs Monaten vor Beginn der Therapie entweder mit ECP oder mit D-Penicillamin behandelt (Rook *et al.*, 1992). Dabei ergab sich eine signifikante Besserung des Hautscores (Birmingham Skin Score) und der Hautdicke (definiert als 10%ige Besserung im Vergleich) bei 21 von 31 (68%) mit ECP behandelten Patienten im Gegensatz zu 8 von 25 (32%) mit D-Penicillamin behandelten Patienten (Rook *et al.*, 1992). Eine signifikante Verschlechterung trat bei 10% der mit ECP behandelten und bei 32% der mit D-Penicillamin behandelten Patienten auf. Zwischen antinukleären Antikörpern und klinischem Verlauf konnte keine konstante Beziehung beobachtet werden. Die Studie wurde jedoch aufgrund der gewählten Erfolgskriterien, der geringen Patientenzahl und des kurzen Beobachtungszeitraum kritisiert.

Knobler *et al.* haben in einer Multizenterstudie insgesamt 64 Patienten mit systemischer Sklerodermie doppel-blind, placebo-kontrolliert (Scheinphotopherese) behandelt (Knobler *et al.*, 2006). Die Patienten jeweils mit kurzer Erkrankungsdauer wurden im Beobachtungszeitraum ausschließlich mit der extrakorporalen Photopherese therapiert (Knobler *et al.*, 2006). Gegenüber der Baseline wurde eine signifikante Besserung des Haut- und Gelenkscores nach 6 und 12 Monaten nachgewiesen. Keine Signifikanz wurde jedoch zwischen Behandlungs- und Placebogruppe nachgewiesen, dazu wäre eine deutlich höhere Patientenzahl notwendig gewesen.

Enamoto *et al.* haben eine Studie an 19 Patienten mit systemischer Sklerodermie unter 5 Jahren Dauer veröffentlicht (Enomoto *et al.*, 1999). Die Patienten wurden in zwei Gruppen im Cross-Over-Design über jeweils ein Jahr behandelt. Im ersten Jahr ergab sich eine Besserung von 5,3% im Hau-Score in der Behandlungsgruppe und eine Verschlechterung von 4,5% in der Kontrollgruppe. Nach Wechsel des Behandlungsregimes kam es zu einem Switch im Ansprechen. Insgesamt unterschieden sich die

Veränderungen im Hautscore wie auch die immunologischen Parameter und die Lebensqualität zwischen den Gruppen jedoch nicht signifikant.

In weiteren nicht randomisierten Studien konnte Di Spaltro *et al.* einen positiven Behandlungseffekt bei neun Patienten im Frühstadium der Erkrankung nachweisen, die neben der Haut auch eine Verbesserung des Raynaud-Syndrom, der Gelenk- und Lungenbeteiligung sowie der Dysphagie umfasste (Di Spaltro *et al.*, 1993). Auch Schwartz *et al.* und Fimiani *et al.* wiesen einen positiven Effekt der ECP auf die Organbeteiligung bei der Untersuchung kleiner unkontrollierter Fallserien nach (Schwartz *et al.*, 1997; Fimiani *et al.*, 1997a).

Wollina *et al.* beobachtete in einer Studie an 26 Patienten mit systemischer Sklerodermie nach 8 Therapiezyklen eine partielle Remission (18 Patienten) oder Stabilisierung des Krankheitsverlaufs (8 Patienten), insbesondere der Hautbeteiligung (Wollina *et al.*, 1999b). Auch Krasagakis *et al.* konnte bei 6 von 14 mit ECP behandelten Patienten mit systemischer Sklerodermie eine deutliche Besserung der Hautsklerose, Gelenkbeweglichkeit, des Faustschlusses, der Finger- und Zehenulzerationen nachweisen, allerdings vor allem bei Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer (Krasagakis *et al.*, 1998).

Reich *et al.* haben in einer prospektiv angelegten Studie zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden (Reich *et al.*, 2003). 11 der 20 behandelten Patienten wiesen unter ECP eine Besserung des Hautbefundes auf. Diese Patienten hatten überwiegend einen kurzen Krankheitsverlauf (<1 Jahr) und eine moderate Krankheitsaktivität. In einem später publizierten follow up konnte für die Responder auch eine Stabilisierung bzw. Besserung des Organbefalls nachgewiesen werden (Reich *et al.*, 2007).

Dagegen konnten Zachariae *et al.* keine Besserung bei acht Patienten unter ECP beobachten (Zachariae *et al.*, 1993). Allerdings wurden 4 der 8 behandelten Patienten in die Gruppe der Mixed connective tissue disease eingeordnet. In einer Untersuchung von Cribier *et al.* an 7 Patienten mit systemischer Sklerodermie und 2 Patienten mit schwerer Morphea konnte ebenfalls keine Besserung, sondern eher eine Verschlechterung unter der Therapie nachgewiesen werden (Cribier *et al.*, 1995).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass trotz zahlreicher Untersuchungen, in denen die Wirksamkeit der ECP bei systemischer Sklerodermie bewertet wurde, kein einheitliches Fazit gezogen werden kann. Bisher liegen (Enomoto *et al.*, 1999) drei kontrollierte Studien vor, die insgesamt eine moderate Wirksamkeit der ECP zeigen. Daneben gibt es zahlreiche weitere unkontrollierte Fallserien, in denen ein positiver Einfluß des Verfahrens nicht nur auf die Haut sondern auch die Organbeteiligung nachgewiesen werden konnte. Dagegen sind auch einige kleinere Fallserien publiziert, in denen keine Wirksamkeit gezeigt wurde, bzw. eine Verschlechterung unter der Therapie eintrat. Es ist notwendig das Verfahren bei der systemischen Sklerodermie weiter zu evaluieren, um die Kriterien unter denen ein Behandlungserfolg zu erwarten ist, genauer zu charakterisieren, da nur ein Teil der Patienten auf die Therapie anzusprechen scheint.

### Atopisches Ekzem

In einer Pilotstudie wurden 3 Patienten mit schwerem, therapierefraktären atopischen Ekzem mit ECP behandelt. Dabei kam es nach zwei Behandlungszyklen in monatlichen Abständen bereits zu einem deutlichem Rückgang der Hautveränderungen, nach vier Zyklen und einer anschließenden



Erhaltungstherapie waren die Patienten anhaltend hauterscheinungsfrei (Prinz *et al.*, 1994). Lokale Steroide, die die Erkrankung alleine nicht kontrollieren konnten, waren in dieser Studie erlaubt. Bestätigt wurden diese ersten Beobachtungen von einer zweiten Arbeitsgruppe, die ebenfalls drei Patienten mit schwerem therapierefraktären atopischen Ekzem behandelten (Richter *et al.*, 1998). Nach 10 Zyklen in 2-wöchentlichen Abständen waren 2 Patienten für 8 beziehungsweise 12 Monate hauterscheinungsfrei, bei dem dritten Patienten führte der Abbruch der Behandlung zu einer raschen Verschlechterung der Hautveränderungen (Richter *et al.*, 1998). Die Patienten erhielten nur Hautpflege ohne Anwendung von topischen Steroiden.

In einer daraufhin durchgeführten Langzeit-Studie wurden insgesamt 14 Patienten mit schwerem, therapieresistenten atopischen Ekzem mit initial mindestens 6 ECP-Zyklen in 2-wöchentlichen Abstand ECP-Zyklen behandelt, gefolgt von gestreckten Intervallen in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf. In der Zusammenschau wurden 4 Patienten (28%) hauterscheinungsfrei, 5 Patienten (36%) wiesen eine >75%ige Befundbesserung auf, 1 Patient (7%) eine >50%ige Besserung und 4 Patienten (28%) sprachen nicht auf die Behandlung an (Prinz *et al.*, 1999).

Zeitgleich berichtete eine amerikanische Arbeitsgruppe ebenfalls über einen erfolgreichen Einsatz einer initial 2-wöchentlichen und im Verlauf 4- bzw. 6-wöchentlichen ECP (Mohla *et al.*, 1999). Bei diesem Fall konnte erstmals neben einer signifikanten Verbesserung des Hautscores eine deutliche Verbesserung der parallel erhobenen Lebensqualität gezeigt werden.

Radenhausen *et al.* zeigte 2003 bei 10 Patienten mit atopischem Ekzem, die sich einer Monotherapie mit ECP unterzogen hatten, eine signifikante Reduktion sowohl klinischer Parameter (SCORAD) als auch inflammatorischer Mediatoren (eosinophil cationic proteins, E-Selectin, IL-2-Rezeptor) im Serum (Radenhausen *et al.*, 2003). In einer Folgestudie der Arbeitsgruppe wiesen 35 Patienten mit schwerer, therapieresistenter atopischer Dermatitis eine signifikante Reduktion im SCORAD von  $74,4 \pm 15,5$  auf  $36,8 \pm 16,8$  innerhalb von durchschnittlich 10 ECP 2-wöchentlichen ECP-Zyklen auf (Radenhausen *et al.*, 2004). 24 der 33 Patienten mit einem sehr guten Ansprechen, brauchten lediglich 6 Zyklen. Auch in dieser Studie war ein klinisches Ansprechen vom Rückgang der bereits in der ersten Studie gemessenen inflammatorischen Mediatoren im Serum begleitet, wobei Patienten mit extrem erhöhten IgE Spiegeln auf die ECP Therapie eher nicht ansprachen (Radenhausen *et al.*, 2004).

In einer nachfolgenden erneut einarmigen Studie wurden Patienten mit einer schweren und therapieresistenten atopischen Dermatitis aufgenommen und mit einer 2-wöchentlichen ECP für mindestens 12 Wochen und höchstens 20 Wochen behandelt (Sand *et al.*, 2007). Bei den 7 eingeschlossenen Patienten konnte ein signifikanter Einfluss auf die klinische Krankheitsaktivität (SCORAD-Reduktion von  $77,7 \pm 8,5$  nach 10 Zyklen auf  $55,6 \pm 10,3$ ) und ein signifikant positiver Einfluss auf die Lebensqualität („SF-36 emotional well-being subscore“) gemessen werden (Sand *et al.*, 2007).

Kürzlich veröffentlichte eine dänische Arbeitsgruppe eine Serie von 6 retrospektiv ausgewerteten Patienten die alle 4 Wochen einen ECP-Zyklus erhielten (Hjuler *et al.*, 2010). Ein klinisches Ansprechen war bei allen Patienten zu beobachten, wobei ein standardisiertes klinisches Score nicht verwendet wurde (Hjuler *et al.*, 2010).

In allen bisher veröffentlichten Studien konnte eine Besserung der atopischen Dermatitis beobachtet werden. Die gegenwärtige Datenlage stützt sich jedoch auf geringe Fallzahlen in monozentrischen, nicht kontrollierten Untersuchungen.

### Bullöse Autoimmundermatosen

Die Wirksamkeit der extrakorporalen Photopherese bei autoimmunen bullösen Dermatosen wurde bisher nur in nicht-kontrollierten Fallserien oder Kasuistiken untersucht. Bereits 1990 berichteten Rook *et al.* über 4 Patienten mit Pemphigus vulgaris, die mit ECP behandelt wurden (Rook *et al.*, 1990). Dabei konnte bei 2 Patienten eine Komplettremission und bei einem Patienten eine partielle Remission erreicht werden. In einer Fallserie von Wollina *et al.* wurden 3 Patienten mit Pemphigus vulgaris, 3 Patienten mit bullösem Pemphigoid und ein Patient mit Pemphigus foliaceus mit ECP therapiert (Wollina *et al.*, 1999a). Dabei wurde bei 6 der 7 Patienten eine Komplettremission erzielt, und bei dem Patienten mit Pemphigus foliaceus eine deutliche Besserung (50%) beobachtet. Gleichzeitig ist die Begleitmedikation bestehend aus Prednisolon und Immunsuppressiva deutlich reduziert worden.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Kasuistiken von Patienten mit Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid und Epidermolysis bullosa aquisa, die über eine gute Wirksamkeit berichten.

### Lichen ruber erosivus

Bei zahlreichen histologischen Ähnlichkeiten zwischen GvHD und Lichen ruber wurde die Wirksamkeit der extrakorporalen Photopherese auch bei dieser papulösen möglicherweise ebenfalls autoimmunen Dermatose überprüft. Man hat sich dabei auf die schwer zu therapierenden erosiven Formen des Lichen ruber mucosae oris, die eine fakultative Präkanzerose darstellen, beschränkt. Nach Einzelfallberichten wurde von Becherel *et al.* eine kleine Serie von 7 Patienten vorgestellt mit gutem Ansprechen auf die ECP (Becherel *et al.*, 1998). Die größte unkontrollierte Fallserie wurde von Guyot 2007 publiziert (Guyot *et al.*, 2007). 12 Patienten mit therapieresistentem Lichen ruber erosivus der Schleimhäute erhielten ein initial akzelleriertes ECP-Regime mit wöchentlicher Therapie an zwei aufeinanderfolgenden Tagen über drei Wochen und nachfolgend Befund-abhängiger Ausweitung der Zyklen. Alle Patienten sprachen auf die Therapie an, wobei 8 der 12 Patienten eine Komplettremission entwickelten. Wurde die Therapie beendet oder deutlich seltener ausgeführt, kam es jedoch zu einem Rezidiv, dass wiederum auf eine Therapieintensivierung ansprach.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Datenlage zur Wirksamkeit der ECP bei Lichen ruber erosivus beschränkt ist. Eine randomisierte Studie wurde bisher nicht durchgeführt. Da alle Einzelfallberichte und Fallserien eine sehr gute Wirksamkeit zeigten, ist eine weitere Evaluation zu empfehlen.

## Literaturverzeichnis

1. Ammann J, Kindgen.Milles D. Der zentralvenöse Katheter - Indikationen, Technik, Komplikationen und Pflege. *Intensiv* 2006; 14: 137-145.
2. Becherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Frances C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet* 1998; 351: 805.
3. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci* 2002; 26: 205-216.
4. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 263-271.
5. Booken N, Weiss C, Utikal J, Felcht M, Goerdts S, Klemke CD. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sezary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 428-438.
6. Calore E, Calo A, Tridello G, Cesaro S, Pillon M, Varotto S, Gazzola MV, Destro R, Marson P, Trentin L, Carli M, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 421-425.
7. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, Taylor P, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 881-887.
8. Christensen I, Heald P. Photopheresis in the 1990s. *J Clin Apher* 1991; 6: 216-220.
9. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, Shaughnessy P, Hymes S, Kim S, Wayne AS, Chien JW, Neumann J, Mitchell S, Syrjala K, Moravec CK, Abramovitz L, Liebermann J, Berger A, Gerber L, Schubert M, Filipovich AH, Weisdorf D, Schubert MM, Shulman H, Schultz K, Mittelman B, Pavletic S, Vogelsang GB, Martin PJ, Lee SJ, Flowers ME. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 375-396.
10. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995; 191: 25-31.
11. Di Biaso I, Di Maio L, Bugarin C, Gaipa G, Dander E, Balduzzi A, Parma M, D'Amico G, Perseghin P, Biondi A, Biagi E. Regulatory T cells and extracorporeal photochemotherapy: correlation with clinical response and decreased frequency of proinflammatory T cells. *Transplantation* 2009; 87: 1422-1425.

12. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology* 1997; 92: 99-103.
13. Di Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, Degnan E, Mulford GJ, Scarborough D, Franks AJ, Jr., Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1993; 32: 417-421.
14. Dippel E, Schrag H, Goerdts S, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1997; 350: 32-33.
15. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, . Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297-303.
16. Edelson RL. Photopheresis: a new therapeutic concept. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 565-577.
17. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Yong SL, Out TA, Hoekzema R, de Rie MA, Schellekens PT, ten Berge IJ, de Borgie CA, Bos JD. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 915-922.
18. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, Fraser-Andrews EA, Chinn S, Dean A, Watkins P, Whittaker SJ, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001; 98: 1298-1301.
19. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-956.
20. Fimiani M, Rubegni P, Flori ML, Mazzatenta C, D'Ascenzo G, Andreassi L. Three cases of progressive systemic sclerosis treated with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol Res* 1997a; 289: 120-122.
21. Fimiani M, Rubegni P, Pimpinelli N, Mori M, De Aloe G, Andreassi L. Extracorporeal photochemotherapy induces a significant increase in CD36+ circulating monocytes in patients with mycosis fungoides. *Dermatology* 1997b; 194: 107-110.
22. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, Bacigalupo A, Kolb HJ, Bouzas L, Michallet M, Prince HM, Knobler R, Parenti D, Gallo J, Greinix HT. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 112: 2667-2674.
23. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, Chan G, Stiffler K, Miller KB. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1187-1193.
24. Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, Sotto JJ, Bensa JC, Cahn JY. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 2005; 90: 1096-1101.

25. Girardi M, Berger CL, Wilson LD, Christensen IR, Thompson KR, Glusac EJ, Edelson RL. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1495-1503.
26. Greinix HT, Socie G, Bacigalupo A, Holler E, Edinger MG, Apperley JF, Schwarz T, Ullrich SE, Albert ML, Knobler RM, Peritt D, Ferrara JL. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 265-273.
27. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Honigsmann H, Ciofica M, Knobler RM. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 92: 3098-3104.
28. Greinix HT, Worel N, Knobler R. Role of extracorporeal photopheresis (ECP) in treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1747-1748.
29. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Frances C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007; 156: 553-556.
30. Hannani D, Gabert F, Laurin D, Sall M, Molens JP, Hequet O, Chaperot L, Plumas J. Photochemotherapy induces the apoptosis of monocytes without impairing their function. *Transplantation* 2010; 89: 492-499.
31. Heald PW, Perez MI, Gasparro FP. Dosage guidelines: extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *Arch Dermatol* 1990; 126: 1369.
32. Heid JB, Schmidt A, Oberle N, Goerdts S, Krammer PH, Suri-Payer E, Klemke CD. FOXP3+CD25- tumor cells with regulatory function in Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2875-2885.
33. Hillen U, Meyer S, Schadendorf D, Kremens B. Photopheresis in pediatric patients with low-body weight using the UVAR XTS system. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 32-37.
34. Hjuler KP, Vestergaard C, Deleuran M. A retrospective study of six cases of severe recalcitrant atopic dermatitis treated with long-term extracorporeal photopheresis. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 635-636.
35. Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 414-420.
36. Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, Evrard B, Berger C, Stephan JL, Galambrun C, Piguet C, D'Incan M, Bordigoni P, Demeocq F. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007; 47: 2276-2289.
37. Klemke CD, Fritzsching B, Franz B, Kleinmann EV, Oberle N, Poenitz N, Sykora J, Banham AH, Roncador G, Kuhn A, Goerdts S, Krammer PH, Suri-Payer E. Paucity of FOXP3+ cells in skin and peripheral blood distinguishes Sezary syndrome from other cutaneous T-cell lymphomas. *Leukemia* 2006; 20: 1123-1129.
38. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmauer M, Rook AH, Braverman I. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 793-799.

39. Knobler RM, Trautinger F, Graninger W, Macheiner W, Gruenwald C, Neumann R, Ramer W. Parenteral administration of 8-methoxypsoralen in photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 580-584.
40. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, Owsianowski M, Orfanos CE. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 1998; 196: 309-315.
41. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, Vaughan LA, Kassim A, Schuening F, Jagasia M. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 426-429.
42. Maeda A, Schwarz A, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, Peritt D, Schwarz T. Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. *J Immunol* 2005; 174: 5968-5976.
43. Marques MB, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *J Clin Apher* 2011; 26: 146-151.
44. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R. 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.
45. Merlin E, Goncalves-Mendes N, Hannani D, de la TA, Farges MC, Laroye H, Demeocq F, Kanold J, Vasson MP. Extracorporeal photochemotherapy induces arginase 1 in patients with graft versus host disease. *Transpl Immunol* 2011; 24: 100-106.
46. Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, Pillon M, Perotti C, Del Fante C, Faraci M, Rivabella L, Calore E, De Stefano P, Zecca M, Giorgiani G, Brugiolo A, Balduzzi A, Dini G, Zanesco L, Dall'Amico R. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 122: 118-127.
47. Mohla G, Horvath N, Stevens S. Quality of life improvement in a patient with severe atopic dermatitis treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 780-782.
48. Oliven A, Shechter Y. Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev* 2001; 15: 103-108.
49. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chien JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers ME, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller FW, Mittleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang GB. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 252-266.
50. Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, Locatelli F, Salvaneschi L. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010; 50: 1359-1369.
51. Prinz B, Behrens W, Holzle E, Plewig G. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma--the Dusseldorf and Munich experience. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 621-626.

52. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 577-582.
53. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 48-52.
54. Quaglino P, Comessatti A, Ponti R, Peroni A, Mola F, Fierro MT, Savoia P, Novelli M, Bernengo MG. Reciprocal modulation of circulating CD4+CD25+bright T cells induced by extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host-disease patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 353-362.
55. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K. Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 2004; 31: 961-970.
56. Radenhausen M, von Kobyletzki G, Hoxtermann S, Altmeyer P, Hoffmann K. Activation markers in severe atopic dermatitis following extracorporeal photochemotherapy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 49-50.
57. Rao V, Saunes M, Jorstad S, Moen T. Cutaneous T cell lymphoma and graft-versus-host disease: a comparison of in vivo effects of extracorporeal photochemotherapy on Foxp3+ regulatory T cells. *Clin Immunol* 2009; 133: 303-313.
58. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 348-349.
59. Reich S, Radenhausen M, Altmeyer P, Hoffmann K. [Extracorporeal photopheresis in progressive systemic sclerosis: discrimination of responders and non-responders]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 945-951.
60. Rezvani K, Mielke S, Ahmadzadeh M, Kilical Y, Savani BN, Zeilah J, Keyvanfar K, Montero A, Hensel N, Kurlander R, Barrett AJ. High donor FOXP3-positive regulatory T-cell (Treg) content is associated with a low risk of GVHD following HLA-matched allogeneic SCT. *Blood* 2006; 108: 1291-1297.
61. Richardson SK, Lin JH, Vittorio CC, Kim EJ, Yoon JS, Junkins-Hopkins J, Rook AH. High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sezary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 226-232.
62. Richter HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 585-588.
63. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992; 128: 337-346.
64. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditre C, Witmer WK, Lazarus GS, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med* 1990; 112: 303-305.
65. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion* 2001; 41: 1299-1305.
66. Sand M, Bechara FG, Sand D, Radenhausen M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology* 2007; 215: 134-138.

67. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008; 158: 659-678.
68. Schafer-Korting M, Korting HC. Intraindividual variations of 8-methoxypsoralen plasma levels. *Arch Dermatol Res* 1982; 272: 1-7.
69. Schmitt S, Johnson TS, Karakhanova S, Naher H, Mahnke K, Enk AH. Extracorporeal photopheresis augments function of CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells by triggering adenosine production. *Transplantation* 2009; 88: 411-416.
70. Schneiderman J, Jacobsohn DA, Collins J, Thormann K, Kletzel M. The use of fluid boluses to safely perform extracorporeal photopheresis (ECP) in low-weight children: a novel procedure. *J Clin Apher* 2010; 25: 63-69.
71. Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *Int J Dermatol* 1997; 36: 380-385.
72. Seaton ED, Szydlo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood* 2003; 102: 1217-1223.
73. Shaughnessy PJ, Bolwell BJ, van Besien K, Mistrik M, Grigg A, Dodds A, Prince HM, Durrant S, Ilhan O, Parenti D, Gallo J, Foss F, Apperley J, Zhang MJ, Horowitz MM, Abhyankar S. Extracorporeal photopheresis for the prevention of acute GVHD in patients undergoing standard myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1068-1076.
74. Shephard SE, Panizzon RG. Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology* 1999; 199: 106-112.
75. Stadler R, Assaf C, Klemke CD, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, Sterry W. Short German guidelines: cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 Suppl 1: S25-S31.: S25-S31.
76. Stander H, Neugebauer F, Schneider SW, Luger TA, Schiller M. Extracorporeal photopheresis with permanent subcutaneous right atrial catheters. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 1112-1118.
77. Stevens SR, Baron ED, Masten S, Cooper KD. Circulating CD4+CD7- lymphocyte burden and rapidity of response: predictors of outcome in the treatment of Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1347-1350.
78. Teichgräber U, Pfitzmann R, Hofmann H. Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 147-154.
79. Tiemessen MM, Mitchell TJ, Hendry L, Whittaker SJ, Taams LS, John S. Lack of suppressive CD4+CD25+FOXP3+ T cells in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2217-2223.
80. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014-1030.
81. Vagace JM, Gervasini G, Morais F, Benitez J, Alonso N, de Argila D, Arranz I, Bajo R. Retinal toxic reactions following photopheresis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 622-625.



82. Voss CY, Fry TJ, Coppes MJ, Blajchman MA. Extending the horizon for cell-based immunotherapy by understanding the mechanisms of action of photopheresis. *Transfus Med Rev* 2010; 24: 22-32.
83. Wagner G, Hofmann C, Busch U, Schmid J, Plewig G. 8-MOP plasma levels in PUVA problem cases with psoriasis. *Br J Dermatol* 1979; 101: 285-292.
84. Wilson LD, Jones GW, Kim D, Rosenthal D, Christensen IR, Edelson RL, Heald PW, Kacinski BM. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 54-60.
85. Wolf D, Wolf AM, Fong D, Rumpold H, Strasak A, Clausen J, Nachbaur D. Regulatory T-cells in the graft and the risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1107-1113.
86. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kobbe G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1-17.
87. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999a; 198: 140-144.
88. Wollina U, Oelzner S, Looks A, Hipler UC, Knoll B, Lange D, Balogh A, Merkel U, Hein G, Oelzner P, Uhlemann C, Vogelsang H. [Progressive systemic sclerosis - treatment results of extracorporeal photopheresis]. *Hautarzt* 1999b; 50: 637-642.
89. Wolnicka-Glubisz A, Fraczek J, Skrzeczynska-Moncznik J, Friedlein G, Mikolajczyk T, Sarna T, Pryjma J. Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 107-114.
90. Zachariae H, Bjerring P, Heickendorff L, Moller B, Wallevik K, Angelo H. Photopheresis in systemic sclerosis: clinical and serological studies using markers of collagen metabolism. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 356-361.
91. Zhai Z, Sun Z, Li Q, Zhang A, Liu H, Xu J, Xu X, Geng L, Harris D, Hu S, Wang Y. Correlation of the CD4+CD25<sup>high</sup> T-regulatory cells in recipients and their corresponding donors to acute GVHD. *Transpl Int* 2007; 20: 440-446.