

Arzneimittelbedingte Photosensibilisierung

In den Sommermonaten und an sonnigen Tagen treten wieder vermehrt Fälle **arzneimittelbedingter Photosensibilisierung** auf. Im Hinblick darauf möchte die Pharmakovigilanzstelle der Abteilung Pharmazeutik und Arzneimittel hiermit die verschiedenen Photosensibilisierungsarten, ihre Symptome, die potentiell photosensibilisierenden Arzneimittel und die Maßnahmen in Erinnerung rufen, die getroffen werden können, um solche Reaktionen zu vermeiden.

Eine arzneimittelbedingte Photosensibilisierung ist eine nicht ungewöhnliche unerwünschte Nebenwirkung, die bei Patienten, die ein photosensibilisierendes topisches oder systemisches Arzneimittel eingenommen haben, nach der Einwirkung sichtbarer oder ultravioletter Strahlen (vorwiegend UVA-Strahlen, aber auch UVB-Strahlen¹) einen Hautausschlag hervorruft. Man unterscheidet zwei Arten von Reaktionen: **phototoxische Reaktionen und photoallergische Reaktionen**.

Diese beiden Reaktionen sind hinsichtlich ihrer Mechanismen, Symptome, Dynamik und Folgen recht unterschiedlich.

Insbesondere:

- treten phototoxische Reaktionen häufiger auf als photoallergische Reaktionen;
- bewirken systemische Arzneimittel eher eine Phototoxizität, während topische Mittel in der Regel zu einer Photoallergie führen;
- kommt es bei manchen Arzneimitteln nur zu einer der beiden Reaktionen, bei anderen hingegen zu beiden.

Eine **phototoxische Reaktion (Phototoxizität)** wird ausgelöst, wenn topische oder systemische Arzneimittel oder ihre Metaboliten unter Lichteinwirkung **direkt Zellschäden** verursachen². Die unmittelbare Reaktion beschränkt sich auf die der Sonne ausgesetzten Bereiche.

- Kennzeichnend für diese Reaktion ist, dass³:
 - sie nach der ersten Einwirkung eines Photosensibilisators auftritt,
 - *einige Minuten bis zu ein paar Stunden* nach der Sonneneinstrahlung auftritt und einige Tage dauern kann,
 - eine hohe Konzentration eines Arzneimittels mit dosisabhängiger Wirkung erforderlich ist,
 - es zu keinen Wechselwirkungen zwischen gleichstrukturierten Arzneimitteln kommt.
- Die klinischen Manifestationen umfassen Reaktionen wie Sonnenbrand mit Erythem, Ödem, Hypersensibilität und Hautblasen.
- **Systemisch verabreichte Arzneimittel**, die am häufigsten Phototoxizität bewirken: nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Griseofulvin, Voriconazol, Chloroquin, Chinin, Sulfonamide, Tetracycline, Amiodarone, Furosemide, Thiaziddiuretika und Psoralene.
- **Topische Produkte**, die am häufigsten mit Phototoxizität im Zusammenhang stehen: 5-Fluoruracile und Retinoide (siehe Tabelle 1).

¹ Hinton A.N., Goldminz A.M. Feeling the burn: phototoxicity and photoallergy. *Dermatol Clin.* 2020; 38: 165-175

² Hoffmann G.A. Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences [J Dtsch Dermatol Ges.](#) 2021 Jan; 19(1): 19–29. Lim H.W. Hawk J.L.M. Cheryl F. Photodermatologic disorders. in: *Dermatology*. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, PA 2018. Published online 2021 Jan 25. doi: [10.1111/ddg.14314](https://doi.org/10.1111/ddg.14314)

³ Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-induced photosensitivity: From light and chemistry to biological reactions and clinical symptoms. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8):723. doi: 10.3390/ph14080723

Zu einer **photoallergischen Reaktion (Photoallergie)** kommt es, wenn die Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und UV-Strahlen zu einer **Immunreaktion der Haut** führt⁴. Es handelt sich dabei um eine verzögerte immunologische Reaktion, die sich auch auf Bereiche der Haut erstrecken kann, die vor UV-Strahlen geschützt sind.

- Kennzeichnend für diese Reaktion ist, dass³:
 - eine vorherige Exposition mit dem photosensibilisierenden Wirkstoff erforderlich ist und die Haut verzögert überempfindlich reagiert.
 - sie schon durch eine geringfügige Arzneimitteldosis ausgelöst werden kann,
 - es zwischen molekular gleichartig strukturieren Arzneimitteln zu Wechselwirkungen kommen kann.
- Die klinischen Manifestationen sind ein paar Tage nach der Sonneneinstrahlung in Form eines atopischen Ekzems zu erkennen.
- Im Gegensatz zur Phototoxizität können sich allergische Reaktionen auch auf bedeckte, nicht der Sonne ausgesetzte Bereiche erstrecken.
- Arzneimittel, die photoallergische Reaktionen auslösen, sind in der Regel topische Arzneimittel. Zu den **bekanntesten photoallergischen Wirkstoffen** gehören Antiseptika, z.B. Chlorhexidin und Hexachlorophen und topische NSAR, z.B. Diclofenac und Ketoprofen. UV-Filter von Sonne, schutzmitteln, insbesondere Oxybenzon, Octocrylen, Zinnamate und Derivate der p-Aminobenzoesäure sind ebenfalls Photoallergene (siehe Tabelle 1).

Fälle arzneimittelbedingter Photosensibilisierung in Luxemburg

In einem skandinavischen Land, dessen Bevölkerung empfindlichere Hauttypen aufweist, wurden im Rahmen einer schon vor längerer Zeit durchgeführten Studie die Daten der in mehr als 24 Jahren gemeldeten Fälle erhoben. Eine retrospektive Analyse⁵ dieser Studie hat ergeben, dass auf arzneimittelbedingte Photosensibilisierung bis zu 8 % der gemeldeten kutanen unerwünschten Nebenwirkungen entfallen könnten, auch wenn höchstwahrscheinlich nicht alle Fälle diagnostiziert und gemeldet wurden.

In Luxemburg ist der Prozentsatz der in den letzten 20 Jahren gemeldeten Fälle arzneimittelbedingter Photosensibilisierung niedriger als der in dieser Analyse ermittelte Prozentsatz.

Die Hälfte dieser Fälle wurde jedoch als schwerwiegend eingestuft (sie erforderten einen Krankenhausaufenthalt oder verlängerten Krankenhausaufenthalt oder wurden von Angehörigen der Gesundheitsberufe medizinisch als signifikant bezeichnet).

Verhinderung von Photosensibilisierungsreaktionen

Um phototoxische oder photoallergische Reaktionen zu vermeiden, muss

- einerseits für einen geeigneten Sonnenschutz gesorgt und
- andererseits bei einem Aufenthalt in der Sonne die Verwendung des reaktionsauslösenden Produkts nach Möglichkeit vermieden werden.

Auf der Verpackung mancher photosensibilisierender Arzneimittel ist (je nach dem Land, aus dem sie in Luxemburg auf den Markt gebracht werden) ein Piktogramm angebracht, damit sie die Patienten leicht erkennen und geeignete Vorbeugungsmaßnahmen treffen können. Andere Inhaber von Arzneimittelzulassungen haben eigene Patientenkarten angelegt, um die Patienten auf die Möglichkeit von

⁴ Guan L.L., Lim H.W., Mohammad T.F. Recognizing photoallergy, phototoxicity, and immune-mediated photodermatoses. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2022; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.013>

⁵ Selvaag E. Clinical drug photosensitivity. A retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970-1994. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1997 Feb-Apr;13(1-2):21-3. doi: 10.1111/j.1600-0781.1997.tb00103.x. PMID: 9361124.

Hautreaktionen hinzuweisen und ihnen die Zeichen, die Symptome und die zur Einschränkung der Reaktionen zu treffenden Maßnahmen zu erklären.

Auf folgende Grundregeln sollen die Patienten laut Sonnenschutzempfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von den Angehörigen der Gesundheitsberufe bei der Verschreibung oder Abgabe der Arzneimittel hingewiesen werden:

- Aufenthalt in der Sonne in den Mittagsstunden vermeiden;
- bedeckende Kleidung, einen breitkrempigen Sonnenhut und Sonnenbrillen (UVA- und UVB-Strahlenschutz) tragen;
- auf die unbedeckte Haut Sonnenschutzmittel mit einem Lichtschutzfaktor 15+ auftragen;
- keine Solarien besuchen,
- Hände nach jeder Anwendung topischer Arzneimittel gründlich waschen.

Bei manchen Produkten wird empfohlen, sich während der gesamten Behandlungsdauer und an den auf die Beendigung der Behandlung folgenden Tagen vor der Sonne zu schützen.

Tabelle 1. Die wichtigsten photosensibilisierenden Arzneimittel (nicht erschöpfende Aufstellung)

	Phototoxische Arzneimittel		Photoallergische Arzneimittel	
	Systemische Arzneimittel	Topische Arzneimittel	Systemische Arzneimittel	Topische Arzneimittel
Antibiotika	Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin) Tetracycline (z.B. Doxycyclin) Antibakterielle Sulfonamide		Fluorchinolone Dapson	
Antimykotika	Griseofulvin Itraconazol Ketoconazol Voriconazol		Griseofulvin	
Kardiovaskuläre Arzneimittel und Diuretika	Amiodaron Atorvastatin Diltiazem Furosemid Hydrochlorothiazid Chinidin		Hydrochlorothiazid Chinidin	
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	Ibuprofen Naproxen Piroxicam	Diclofenac Ketoprofen	Celecoxib Ketoprofen Piroxicam	Diclofenac Ketoprofen Etofenamat
Sonstige Wirkstoffe	BRAF-Inhibitoren (z.B. Vemurafenib) Methotrexat (in hoher und geringer Dosis) Orale Retinoide (z.B. Acitretin, Isotretinoin) Neuroleptika – Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin) Orale Antidiabetika (insbesondere bestimmte blutzuckersenkende Sulfonamide wie Glimepirid oder Glibenclamid) Johanniskräuter	Anti-Krebs-Wirkstoffe (z.B. Fluoruracil-Creme) Acyclovir Anti-Akne-Wirkstoffe (Adapalen, Isotretinoin, Benzoylperoxid)	Pyridoxin Chinin Sulfonylharnstoffe	Phenothiazine (z.B. Promethazin, Chlorpromazin) UV-Filter (z.B. benzophones) Antiseptika (z.B. Chlorhexidin, Hexachlorophen)