



Praxis:		Arzneimitteltherapiesicherheit 	PA-AMTS - Doxycyclin
			Version 2.0
			Seite 1 von 1

1 Zielsetzung

Mit dieser Praxisanweisung soll sichergestellt werden, dass Patienten über häufige und erwartbare Nebenwirkungen des Doxycyclin so aufgeklärt werden, dass sie während Einnahmedauer und Wirkdauer des Präparats compliant sind.

Das in [CIRS NRW beschriebene Ereignis mit der Fallnummer 200631](#) wird so vermieden.

2 Geltungsbereich

Diese Praxisanweisung gilt für alle Ärzte und Mitarbeiter bei der Verordnung von Doxycyclin und der Ausgabe von Rezepten an Patienten.

3 Begriffsdefinition

4 Verantwortlich für die Inkraft- und Außerkraftsetzung

Für die Inkraft- und Außerkraftsetzung dieser Praxisanweisung ist die Praxisleitung verantwortlich.

5 Vorgehen und Zuständigkeiten (Regelungsinhalt)

Bei der Verordnung von Doxycyclin ist die Photosensibilität zu beachten. Während der Einnahme und der Wirkung des Präparats ist direkte Sonneneinstrahlung mit geeigneten Maßnahmen (Kleidung, Schatten, besondere Maßnahmen im Urlaub etc.) zu vermeiden. Hierauf ist der Patient mit geeigneter Ansprache hinzuweisen. Geeignete Maßnahmen sind:

1. Aufklärung während der Verordnung.
2. Bei Ausgabe des Rezepts wird ein Post-it mit einer durchgestrichenen Sonne auf das Rezept geklebt und der Patient gebeten, dieses Symbol sofort auf die Medikamentenschachtel zu übertragen.
3. Der Patient wird gebeten, seinem häuslichen Umfeld von der Sonnenvermeidung zu berichten, damit dort entsprechendes Verhalten erinnert wird.
4. Patienten können auch Post-its mit dem durchgestrichenen Sonnensymbol an Ihre Haus und Terrassentür kleben, um erinnert zu werden.

6 Mitgeltende Unterlagen und Publikationen zum Thema

Auch zu weiteren Medikamenten:

- [Medikamenten-induzierte Photosensibilität: auslösende Medikamente, mögliche Mechanismen und klinische Folgen - Hofmann - 2021 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Wiley Online Library](#)

7 Aufzeichnungen, die im Zusammenhang entstehen

- Notiz über Aufklärungsgespräch in Patientenakte
- Rezept
- Post-it mit durchgestrichener Sonne

8 Verteiler

Die Praxisanweisung wird für alle Mitarbeiter der Praxis im QM-Handbuch bereitgestellt.

Erstellt:		Name:	Sign.:
Geprüft:		Name:	Sign.:
Freigegeben:		Name:	Sign.:


Review

Eingereicht: 28.2.2020
 Angenommen: 9.5.2020
 Interessenkonflikt
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.14314_g
 English online version on Wiley Online Library

Medikamenten-induzierte Photosensibilität: auslösende Medikamente, mögliche Mechanismen und klinische Folgen

Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences

**Georg Amun Hofmann,
 Benedikt Weber**

Forschungsgruppe Disease Modeling
 and Organoid Technology (DMOT),
 Universitätsklinik für Dermatologie,
 Medizinische Universität Wien, Wien,
 Österreich

Zusammenfassung

Medikamenten-induzierte Photosensibilität, also phototoxische oder photoallergische Reaktionen durch Pharmazeutika und nachfolgende Exposition gegenüber ultraviolettem oder sichtbarem Licht, ist eine unerwünschte Wirkung, die zunehmend an Interesse gewinnt. Dies zeigt sich am breiten Spektrum aktueller Untersuchungen, die von molekularen Mechanismen und auslösenden Medikamenten über Epidemiologie und Aspekten der öffentlichen Gesundheit bis hin zur langfristigen lichtbedingten Hautalterung und möglichen photokanzerogenen Folgen reichen. Die vorliegende Übersicht fasst den derzeitigen Kenntnisstand mit dem Schwerpunkt auf auslösenden Medikamenten und Langzeitfolgen zusammen. Insgesamt wurde bei 393 verschiedenen Medikamenten oder Inhaltsstoffen ein Potenzial zur Photosensibilisierung beschrieben. Allerdings unterscheiden sich bei diesen Wirkstoffen die Evidenzstufen hinsichtlich der Auslösung von Photosensibilität erheblich. Die betreffenden Pharmazeutika gehören vielen Medikamentenklassen an. Wegen mangelhafter Erfassung und geografischer Unterschiede ist die epidemiologische Bewertung des Risikos durch Photosensibilisatoren schwierig. Dennoch ist aufgrund der breiten Anwendung photosensibilisierender Medikamente in Kombination mit der potenziell photokanzerogenen Wirkung einiger Wirkstoffe von einer bedeutenden Auswirkung auf Gesundheit und Sicherheit auszugehen. Demzufolge ergibt sich ein hoher Bedarf an weiteren Untersuchungen zu den Langzeitfolgen.

Summary

Drug-induced photosensitivity, the development of phototoxic or photoallergic reactions due to pharmaceuticals and subsequent exposure to ultraviolet or visible light, is an adverse effect of growing interest. This is illustrated by the broad spectrum of recent investigations on the topic, ranging from molecular mechanisms and culprit drugs through epidemiological as well as public health related issues to long-term photoaging and potential photocarcinogenic consequences. The present review summarizes the current state of knowledge on the topic while focusing on culprit drugs and long-term effects. In total, 393 different drugs or drug compounds are reported to have a photosensitizing potential, although the level of evidence regarding their

ability to induce photosensitive reactions varies markedly among these agents. The pharmaceuticals of interest belong to a wide variety of drug classes. The epidemiological risk associated with the use of photosensitizers is difficult to assess due to under-reporting and geographical differences. However, the widespread use of photosensitizing drugs combined with the potential photocarcinogenic effects reported for several agents has serious implications for health and safety and suggests a need for further research on the long-term effects.

Photosensibilität: Mechanismen und Auswirkungen

Aufgrund der zahlreichen Berichte zu diesem Thema erscheint die vollständige Darstellung einer so komplexen Materie wie der Medikamenten-induzierten Photosensibilität in einer einzigen Publikation nahezu unmöglich. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist die Behandlung von zwei Schwerpunkten. Dies sind (1) die für Photosensibilitäts-Reaktionen verantwortlichen Medikamente und ihre Folgen und (2) die Mechanismen der Phototoxizität.

Bei Medikamenten-induzierten photosensiblen Hautreaktionen handelt es sich um unerwünschte Medikamentenreaktionen von beträchtlichem Interesse. Die ersten Berichte, in denen das Auftreten einer Dermatitis infolge des Kontakts mit Engelwurz oder Pastinaken erwähnt wurde, erschienen im Jahr 1897 [1]. Unerwünschte Ereignisse einer Photosensibilität werden in der Regel als phototoxisch oder photoallergisch sowie zusätzlich als topisch oder systemisch eingestuft. Diese Einteilung basiert auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen und mehrere Charakteristika veranschaulichen die Gegensätze, unter anderem Inzidenz, Immunisierung, Ausbruch nach Exposition und klinisches Erscheinungsbild [2]. Photosensibilisierende Wirkstoffe sind exogene Chromophore, die Photonen meist aus dem Sonnenlicht absorbieren. Dies führt zu ihrer Aktivierung und chemischen Reaktionen [3]. Photosensible Reaktionen sind auf spezifische Bereiche des elektromagnetischen Spektrums beschränkt. Sie treten vor allem im UVA-Bereich (Wellenlänge 315–400 nm) auf, obwohl einige Medikamente eine photosensible Reaktion bei Exposition gegenüber UVB-Strahlung (280–315 nm) oder sogar bei sichtbarem Licht (400–740 nm) hervorrufen können. Zudem wurden kombinierte Effekte bei verschiedenen Wellenlängen beschrieben [4].

Phototoxische Reaktionen

Phototoxische Reaktionen haben eine höhere Inzidenz als photoallergische Reaktionen und können theoretisch bei jeder Person auftreten, die dem jeweiligen Wirkstoff sowie Strahlung ausgesetzt ist, sofern die Dosis eines der beiden beteiligten Faktoren eine kritische Schwelle

überschreitet [2, 5, 6]. Phototoxische Reaktionen sind hinsichtlich der Exposition gegenüber dem Medikament und dem Licht dosisabhängig [7, 8]. Die Hautreaktionen unterscheiden sich in Abhängigkeit vom verantwortlichen Photosensibilisator und dem jeweiligen intrazellulären Zielmolekül, wobei einige Sensibilisatoren auch an mehreren Strukturen einwirken können [9]. Am häufigsten entsteht klinisch ein Erythem, das entsprechend seinem Beginn als sofortiges, verzögertes (12–24 h) oder spätes (24–120 h) Erythem eingestuft werden kann. Ein Erythem mit verzögertem Beginn wird oft mit einem „übersteigerten Sonnenbrand“ gleichgesetzt. Zu den sofortigen Reaktionen gehören Brennen oder Kribbeln sowie Ödeme. Zusätzliche langfristige Merkmale sind Hyperpigmentierung und Teleangiektasien. Seltene aber schwerwiegende Manifestationen sind Pseudoporphyrie und Photo-Onycholyse [9–11]. Histologische Kennzeichen einer phototoxischen Gewebeschädigung sind dermale Ödeme, Dyskeratosis und Keratinozytennekrosen, die in schweren Fällen auch die gesamte Epidermis betreffen können [1, 12]. Insbesondere im Fall einer Pseudoporphyrie scheinen sich die Wirkstoffe an der dermoepidermalen Junctionszone anzureichern [9]. Aufgrund ihres nicht-immunologischen Charakters kann eine Phototoxizität nur in Hautbereichen auftreten, die dem Licht ausgesetzt sind [13]. Die Abgrenzung durch Kleidung und deren protektive Wirkung sind wichtige klinische Hinweise zur Diagnosestellung [10].

Mechanismen der phototoxischen Hautschädigung

Es gibt zwar mehrere Wege, die letztlich zur phototoxischen Hautreaktion führen können, die Initiierung einer phototoxischen Medikamentenreaktion beginnt jedoch immer mit der Absorption von UV-Strahlung oder sichtbarem Licht. Sobald dies geschieht, verschiebt das Molekül ein Valenzelektron zur ersten verfügbaren äußeren Schale, so dass es aus seinem Grundzustand in einen angeregten, chemisch instabilen Zustand wechselt. Die beiden folgenden hauptsächlichen photochemischen Wege umfassen entweder einen angeregten Triplet-Zustand oder freie Radikale. Die angeregte Triplet-Kaskade führt zu einer Energieübertragung entweder direkt auf Biomoleküle oder auf molekularen Sauerstoff. Dadurch entsteht angeregter Singulett-Sauerstoff, der einer reaktiven Sauerstoffspezies

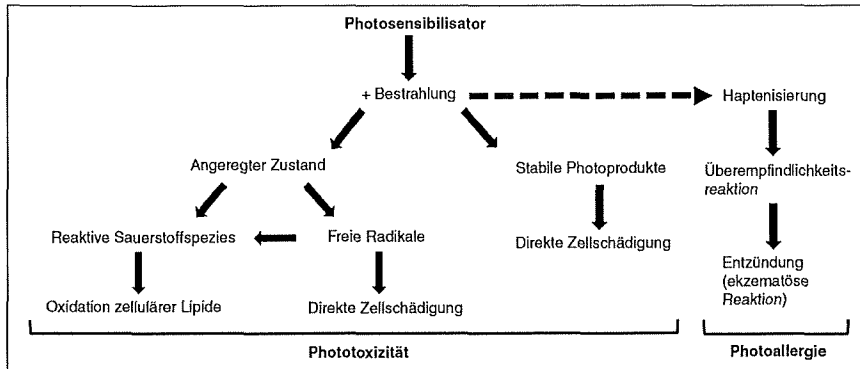


Abbildung 1 Schematische Darstellung der hauptsächlichsten Mechanismen einer phototoxischen und photoallergischen Gewebeschädigung.

(ROS) entspricht [14, 15]. Die Oxidation zellulärer Lipide schädigt zelluläre Komponenten und führt so zur klinisch sichtbaren Hautreaktion. Freie Radikale wirken über Elektronentransfer, da sie über ein ungepaartes Valenzelektron verfügen. Dies hat molekulare Veränderungen zellulärer Komponenten zur Folge, die zu zytotoxischen zellulären Veränderungen führen und eine makroskopisch sichtbare phototoxische Hautreaktion auslösen können. Die Interaktion dieser freien Radikale mit Sauerstoff kann zudem reaktive Sauerstoffspezies erzeugen [10]. Die Bildung stabiler Photoprodukte durch kovalente Bindung des photosensibilisierenden Wirkstoffs mit wesentlichen Zellkompartimenten und DNA kann ebenfalls eine Gewebeschädigung verursachen [16]. In Abbildung 1 sind die verschiedenen Wege der Photosensibilisierung schematisch dargestellt.

Reaktive Sauerstoffspezies werden intrazellulär aufgrund verschiedener Stoffwechselprozesse in den Mitochondrien erzeugt. ROS haben sowohl intrazelluläre als auch extrazelluläre Funktionen und können zur oxidativen Schädigung der Zelle führen, wenn deren intrinsische antioxidative Kapazität überschritten wird [4]. Da die Bestrahlung mit UVA-Licht zu erhöhter ROS-Erzeugung führt, verfügen Keratinozyten über mehrere endogene enzymatische und nicht-enzymatische schützende Antioxidantien [17]. Dazu gehören Katalase, Glutathion-Peroxidase und Superoxid-Dismutase zur Neutralisierung von ROS; die Konzentration dieser Enzyme ist in der Epidermis höher als in der Dermis [18]. Außerdem wurden Mechanismen zur Reparatur von Schäden an DNA und Zellmembranen sowie zur Entfernung geschädigter Proteine entdeckt [18–20]. Bei ausgeprägter UV-Exposition werden Keratinozyten schließlich zum programmierten Zelltod gezwungen [21]. Sonnenbrand wird vor allem durch UVB-Strahlung induziert, die mehr direkte DNA-Schäden verursacht und deren Folgen langsamer repariert werden können als ROS-induzierte Schäden. Die Mehrzahl der phototoxischen Reaktionen ist jedoch die Folge einer UVA-Exposition [7, 20, 22].

Phototoxische Medikamente haben oft gemeinsame Eigenschaften: Sie haben ein niedriges Molekulargewicht (zwischen 200 und 500 Dalton) und eine planare, trizyklische

oder polyzyklische Konfiguration. Ihre Struktur kann Heteroatome beinhalten, die eine Resonanzstabilisierung ermöglichen. Allerdings löst kein Element oder Molekül automatisch Phototoxizität aus, auch wenn einige Strukturelemente, wie aromatische Chlor-Substituenten bei mehreren Photosensibilisatoren häufig auftreten [10]. Verschiedene Medikamente haben unterschiedliche Absorptionsspektren und daher auch unterschiedliche Wirkungsspektren hinsichtlich der Entwicklung einer Phototoxizität, da erstere direkt mit letzteren korrespondieren [2, 23].

Photoallergische Reaktionen

Bei photoallergischen Reaktionen absorbiert der Photosensibilisator Photonen und wird dadurch in ein biologisch reaktives Chromophor umgewandelt [24]. Dieses Molekül bindet an ein Protein innerhalb der Dermis oder Epidermis und bildet so ein komplettes Antigen (Haptenisierung) [25]. Das Antigen wird von Langerhans-Zellen prozessiert und über MHC II-Moleküle an T-Zellen, die sich in den Lymphknoten befinden, präsentiert. Anschließend kommt es zum sogenannten *Homing* aktivierter T-Lymphozyten in die Haut. Bei einer photoallergischen Reaktion handelt es sich daher um eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV, die entsprechend nur in zuvor sensibilisierten Patienten auftreten kann [25, 26]. Im Vergleich zu phototoxischen Reaktionen sind derartige Reaktionen selten. Genau wie nicht durch Licht induzierte kutane Überempfindlichkeitsreaktionen haben sie jedoch eine niedrige Schwellendosis [2]. Es gibt nur wenige Daten zum Anteil photoallergischer Reaktionen unter den Fällen von Medikamenten-induzierter Photosensibilität. So wurde unter 245 Fällen einer Medikamenten-induzierten Photosensibilität, die zwischen 1970 und 2000 an der *Dundee Photobiology Unit* diagnostiziert wurden, nur ein einziger Fall (0,04 %) als Photoallergie bestätigt [9]. Photoallergien manifestieren sich als ekzematöse Hautveränderungen in Bereichen, die der Strahlung ausgesetzt sind, wobei die scharfe Abgrenzung phototoxischer Läsionen jedoch fehlen kann. Zudem treten sie erst 24 bis 72 Stunden

nach der Exposition auf [1, 26, 27]. Ein wichtiges Merkmal, das photoallergische von phototoxischen Reaktionen unterscheidet, ist das typische „Crescendo-Muster“ der kutanen Manifestationen. Dies ist ein typisches Merkmal von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut vom verzögerten Typ. Bei photoallergischen Reaktionen verschlimmern sich die Hautveränderungen im Verlauf der Erkrankung und etwa 48–72 Stunden nach Ausbruch der Symptome erreichen sie ihren Höhepunkt (Crescendo-Muster). Dies unterscheidet Sie von phototoxischen Reaktionen, bei denen es zu einer schnellen Zunahme der klinischen Symptome bis zur maximalen klinischen Manifestation 24–48 Stunden nach der UV-Exposition kommt. Danach nehmen die Symptome allmählich im Verlauf einiger Tage ab (Decrescendo-Muster) [1, 28]. Pathogenetisch ist eine topisch induzierte photoallergische Kontaktdermatitis vorherrschend, während eine durch systemische Wirkstoffe induzierte Photoallergie eher selten auftritt [29, 30]. Allerdings kann ein gegenüber einem topischen Allergen sensibilisierter Patient nach einer anschließenden systemischen Verabreichung des Allergens eine systemische Kontaktdermatitis entwickeln [31].

Epidemiologische Bedeutung

Im Allgemeinen wird eine deutliche Untererfassung der Medikamenten-induzierten Photosensibilität angenommen. Gründe sind die schwierige klinische Erkennung und die fehlende Dokumentation in öffentlichen Datenbanken [4]. Die Problematik hinsichtlich der Dokumentation wird dadurch verstärkt, dass die betroffenen Patienten (und oft auch medizinische Fachkräfte) einen „übersteigerten Sonnenbrand“ anderen Ursachen wie einer übermäßigen Sonnenexposition zuschreiben [32]. Basierend auf einer von Selvaag durchgeführten retrospektiven Analyse der Berichte an das Norwegische Komitee für Arzneimittelnebenwirkungen von 1970 bis 1994 wird die Inzidenz photosensibler Reaktionen oft als bis zu 8 % aller Medikamenten-vermittelten unerwünschten kutanen Wirkungen (64 von 799) angegeben. Dies entspricht etwa 0,5 % aller gemeldeten Nebenwirkungen [33]. Allerdings sprechen zwei Hauptfaktoren dafür, dass diese Schätzungen die weltweiten Inzidenzraten der Medikamenten-induzierten Photosensibilität überbewerten. Erstens sind Personen mit hellem (kaukasischem) Hauttyp anfälliger gegenüber phototoxischen Reaktionen, während der höhere Melaningehalt dunklerer Haut einen gewissen Schutz zu bieten scheint [34]. Dieser Zusammenhang kann bei photoallergischen Reaktionen aufgrund ihres immunologischen Charakters nicht beobachtet werden [26]. In einem skandinavischen Land wie Norwegen, in dem nur 2,4 % der Einwohner einen afrikanischen ethnischen Hintergrund mit einem dunkleren Hauttyp haben [35], führt dies zu einer deutlichen Verzerrung. Zweitens scheint die Anzahl auch die in anderen

Studien gemeldeten Zahlen zu übertreffen. In der *Dundee Photobiology Unit* wurden 7 % aller von 1970–2000 diagnostizierten Photodermatosen als Medikamenten-induzierte Photosensibilität eingestuft [9]. Außerdem zeigte eine Analyse der Medikamenten-induzierten Photosensibilität anhand der Datenbank *Japanese Adverse Drug Event Report (JADER)* durch Nakao et al., dass zwischen 2004 und 2016 nur 0,08 % (330 von 430 587) aller Berichte photosensible Reaktionen betrafen [36]. Werden diese Ergebnisse kombiniert, so scheint 8 % (und aufgrund von Untererfassung möglicherweise mehr) aller Medikamenten-bedingten unerwünschten kutanen Effekte eine sinnvolle Obergrenze für die Medikamenten-induzierte Photosensibilität zu sein, sofern man sich auf besonders gefährdete Gebiete konzentriert. Weltweit ist die Inzidenz wahrscheinlich geringer, selbst unter Berücksichtigung einer höheren „Dunkelziffer“. Allerdings stellen diese Zahlen nur einen Teil der photosensiblen Reaktionen unter (klinisch auffälligen) Photodermatosen dar; die Inzidenz der Medikamenten-induzierten Photosensibilität selbst ist nicht bekannt. In Anbetracht kürzlich erschiener Berichte zur potenziellen Kanzerogenität photosensibler Medikamente haben möglicherweise selbst subklinische photosensible Reaktionen bedeutende Auswirkungen auf die Gesundheit, wenn man chronische Medikamenteneinnahme und Sonnenexposition in Betracht zieht [37]. Auch wenn die Gesundheitsfolgen der Medikamenten-induzierten photosensiblen Reaktionen mit 7 % aller Photodermatosen anscheinend eher gering sind, könnten die weltweiten Auswirkungen doch erheblich sein. Aufgrund der unbekanntenen Inzidenz in Kombination mit der hohen Dunkelziffer, scheinen die folgenden Daten besonders interessant zu sein. In einer Studie wurden die von 2000–2017 in Deutschland und Österreich zurückerstatteten, abgegebenen Verpackungen mit potenziell photosensibilisierenden Medikamenten auf Basis von landesweiten Datenbanken der Krankenversicherungen untersucht. Dabei zeigte sich, dass von etwa 630 Millionen (Deutschland) und 113 Millionen (Österreich) Medikamenten, die pro Jahr abgegeben wurden, die prozentualen Durchschnittswerte der abgegebenen photosensiblen Medikamente in Deutschland 49,5 % und in Österreich 48,2 % betrug [38]. Daher könnte man, zumindest in Industriestaaten, auf eine erhebliche Exposition gegenüber möglichen Photosensibilisatoren schließen. Aufgrund der möglichen Auswirkung einer subklinischen Photosensibilität auf die Kanzerogenität, geben diese Zahlen Anlass zur Besorgnis, insbesondere im Hinblick auf die erhöhten Raten einer chronischen Medikamenteneinnahme und der weltweit zunehmenden Sonnenexposition.

Photosensibilisierende Medikamente

Infolge des wachsenden Interesses an Photosensibilitäts-Reaktionen und Medikamenten, die sie auslösen, wurden in den

vergangenen zwanzig Jahren mehrere Übersichtsarbeiten zur Medikamenten-induzierten Photosensibilität veröffentlicht. In diesen Arbeiten wird eine große Zahl relevanter Medikamente und/oder Medikamentenwirkstoffe erwähnt [3, 9, 10, 26, 39, 40]. Die genaue Zahl der genannten Medikamente unterscheidet sich zwar erheblich zwischen diesen Übersichtsarbeiten, aber Medikamente der folgenden Medikamentenklassen sind in allen veröffentlichten Listen photosensibilisierender Medikamente vertreten: nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), Antimikrobiotika, Antihypertensiva und antineoplastische Medikamente [3, 9, 40]. Eine Studie zu den Verschreibungsraten photosensibilisierender Medikamente in Österreich und Deutschland ergab insgesamt 387 verschiedene Medikamente und Wirkstoffe bei denen phototoxische und/oder photoallergische Reaktionen berichtet wurden [38]. Da dies die größte uns bekannte Sammlung potenzieller Photosensibilisatoren ist, diente sie uns als Grundlage für die Entwicklung einer aktualisierten, sogar noch umfangreicheren Liste, in der alle veröffentlichten photosensiblen Medikamente zusammengefasst sind. Zusätzlich wurde eine PubMed-Suche anhand der Begriffe „drug-induced photosensitivity“, „drug-induced phototoxicity“ und „drug-induced photo-allergy“ durchgeführt, um die Liste zu ergänzen. Dadurch konnten insgesamt sechs Medikamente hinzugefügt werden. Tabelle 1 enthält die endgültige Liste aller potenziellen photosensibilisierenden Medikamente, eingeteilt nach Medikamentenklassen und pharmakologischen Wirkungen. Die endgültige Zusammenstellung besteht aus 393 unterschiedlichen Medikamenten und Medikamentenwirkstoffen, die möglicherweise photosensibilisierend wirken. Sie ist damit das größte derartige Register, das den Autoren derzeit bekannt ist.

Die größte Einschränkung dieser Liste ist das mögliche Fehlen ausreichender wissenschaftlicher Evidenz hinsichtlich des photosensibilisierenden Potenzials einiger Wirkstoffe. Obwohl randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien möglicher photosensibilisierender Medikamente anhand standardisierter Phototests wünschenswert wären, zeigte eine kürzlich von Blakely et al. erstellte Übersichtsarbeit, dass die Mehrzahl der Berichte zu Photosensibilität vor allem Fallberichten und Fallserien entsprachen [40]. Kim et al. folgerten in einer Übersichtsarbeit, dass die meisten Assoziationen zwischen oralen Medikamenten und Phototoxizität nicht durch Evidenz hoher Qualität unterstützt werden. Bei 240 geeigneten Studien (mit insgesamt 2466 Personen) wurden 1134 Fälle einer vermuteten Phototoxizität entweder durch Evidenz von geringer oder sehr geringer Qualität unterstützt; insgesamt betraf dies 89 % aller Studien. Außerdem berichteten sie, dass nur bei 23 % aller Studien eine photobiologische Beurteilung und nur bei 10 % der Fälle Provokations-/Reprovokationstests durchgeführt wurden [39]. Die vorliegende Zusammenstellung ist daher eine Liste aller potenziellen Photosensibilisatoren, die in der Literatur diskutiert werden, jedoch ohne Gewähr auf Vollständigkeit.

Zudem wäre eine systematische vergleichende Analyse des photosensibilisierenden Potenzials verschiedener Photosensibilisatoren wünschenswert, steht jedoch bisher nicht zur Verfügung. In einer kürzlich erschienenen Forschungsarbeit wurde die Anzahl der Publikationen, in denen ein Wirkstoff eine kutane Photosensibilitäts-Reaktion auslösen kann, als Indikator für sein photosensibilisierendes Potenzial verwendet. Dies ergab eine „Heatmap“ der Photosensibilität [38]. Dieser Indikator wurde in Tabelle 1 aufgenommen, um Wirkstoffe mit einer hohen Anzahl ($n \geq 15$) von Berichten zur Photosensibilisierung hervorzuheben (fett gedruckt). Vor Kurzem entdeckte Photosensibilisatoren (2005 und später) sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. Dennoch wird die stärkste Evidenz für die Fähigkeit, phototoxische oder photoallergische unerwünschte Wirkungen zu induzieren, in der Regel Phototests, Photopatchtests oder Reprovokationstests zugeschrieben.

Verteilung von Photosensibilisatoren auf Medikamentenklassen

Die 393 Wirkstoffe und Präparate, die ein potenzielles Risiko zur Auslösung phototoxischer oder photoallergischer Reaktionen (und manchmal beider) darstellen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Klassen, die für diese Übersichtsarbeit festgelegt wurden, sind weder willkürlich noch trivial. Die Zuordnung der Medikamente zu spezifischen Klassen und Subklassen erfolgte auf Grundlage der folgenden Prinzipien: Die Wirkstoffe wurden anhand der Klassifikation *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) beurteilt, die vom *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* erstellt wurde [41]. Schwierigkeiten bei der Verwendung der ATC-Codes ergeben sich daraus, dass (1) einige Länder ihre eigene ATC-Klassifizierung erstellen und (2) viele Pharmazeutika mehr als einen ATC-Code aufweisen. Nichtsdestotrotz war die in dieser Übersichtsarbeit verwendete ATC-Klassifizierung bei der Erstellung einer anfänglichen schematischen Einteilung hilfreich. Anschließend wurden die Medikamentenklassen auf Grundlage ihrer hauptsächlichen therapeutischen Ziele zusammengeführt und letztlich insgesamt sieben hauptsächliche Medikamentenklassen erstellt: Kardiovaskulär, Antiphlogistika, Antineoplastisch, Antiinfektiös, Nervensystem, Stoffwechsel/Endokrin und Sonstige (diese Gruppe umfasst Wirkstoffe, die keiner der oben genannten Gruppen zugeordnet werden konnten). Die Subklassen wurden auf Grundlage ihrer primären Indikation oder ihres Zielmoleküls beziehungsweise ihrer molekularen Struktur eingeteilt. Erneut wurden Wirkstoffe, die keiner der Subklassen zugeordnet werden konnten, ihrer eigenen Subklasse zugeteilt („Sonstige“). Die endgültige Einteilung gleicht eher einem klinischen Ansatz als einer pharmakologischen oder chemischen Klassifikation.

Review Medikamenten-induzierte Photosensibilität: Status quo

Tabelle 1 Zusammenstellung photosensibilisierender Medikamente (n = 393). Die Zahl in Klammern zeigt die Anzahl der Wirkstoffe an, die der jeweiligen Medikamentenklasse beziehungsweise -subklasse zugeordnet wurden. Fett gedruckte Wirkstoffe sind Medikamente mit hoher Evidenz für ihre photosensibilisierende Wirkung (Anzahl Publikationen n ≥ 15). Sternchen bezeichnen Wirkstoffe, deren erste Beschreibung hinsichtlich ihrer photosensibilisierenden Wirkung erst vor Kurzem publiziert wurde (2005 oder später).

Kardiovaskulär (60)				
Diuretika (25)	Hydrochlorothiazid	Bendroflumethiazid	Indapamid	
	Furosemid	Benzthiazid	Triamteren	
	Chlorothiazid	Bumetanid	Chlorothiazid	
	Hydroflumethiazid	Butizid	Amilorid	
	Methyclothiazid	Cyclothiazid	Torasemid	
	Piretanid	Chlorthalidon	Xipamid	
	Polythiazid	Metolazon	Ethacrynsäure	
	Trichlormethiazid	Quinethazon	Acetazolamid	
	Bemetizid			
	RAAS-Beeinflussung (15)	Enalapril	Benazepril	Spironolacton
Ramipril		Lisinopril	Losartan	
Quinapril		Moexipril	Olmesartan*	
Captopril		Valsartan	Telmisartan*	
Fosinopril		Candesartan*	Irbesartan*	
Antiarrhythmika (11)	Amiodaron	Diltiazem	Chinidin	
	Dronedaron*c	Verapamil	Propranolol	
	Disopyramid	Carvedilol	Sotalol	
	Procainamid	Tilisolol	Methyldopa	
Ca ²⁺ -Kanal-Antagonisten (2)	Amlodipin	Nifedipin	Triflusal	
Antihypertensiva (4)	Hydralazin	Diazoxid		
	Rilmenidin	Oxerutine		
Sonstige (3)	Clopidogrel			
Antiphlogistika (38)				
NSARs (28)	Naproxen	Bexaprofen	Benoxafen	
	Ketoprofen	Diflunisal	Indoprofen	
	Tiaprofensäure	Nabumeton	Indomethacin	
	Piroxicam	Benzydamin	Fenoprofen	
	Carprofen	Flurbiprofen	Sulindac	
	Aceclofenac	Ketorolac	Suprofen	
	Diclofenac	*Meclofenamat	Ibuprofen	
	Mefenamensäure	Nalidixinsäure	Tolmetin	
	Phenylbutazon	Oxaprozin	Mesalazin	
	Leflunomid			
	COX-2-Inhibitoren (6)	Celecoxib	Rofecoxib	Nimesulid
		Etodolac	Meloxicam	Valdecoxib
	Sonstige (4)	Heroin	Pentosanpolysulfat	Achillea millefolium
Gold				
Antineoplastisch (47)				
Alkylierend (4)	Hydroxyurea	Dacarbazin	Chlorambucil	
	Procarbazin			
Antimetaboliten (9)	Methotrexat	Pentostatin	Thioguanin	
	Mercaptopurin	Tegafur/Uracil	Tegafur/Gimeracil/Oteracil	
	Capecitabin	Tegafur	Fluorouracil	

Fortsetzung

Review Medikamenten-induzierte Photosensibilität: Status quo

Tabelle 1 Fortsetzung.

Anti-Mikrotubulus (3)	Vinblastin	Docetaxel	Paclitaxel
Anthracycline (1)	Epirubicin		
Niedermolekulare Inhibitoren (14)	Vemurafenib*	Cobimetinib	Regorafenib*
	Vandetanib*	Crizotinib*	Erlotinib*
	Dabrafenib*	Dasatinib*	Imatinib*
	Gefitinib*	Canartinib*	Alectinib
	Lapatinib*	Trametinib*	
Topoisomerase-Inhibitor (1)	Irinotecan		
Monoklonale Antikörper (6)	Nivolumab*	Cetuximab*	Trastuzumab*
	Eculizumab*	Panitumumab*	Mogamulizumab*
Sonstige (9)	Flutamid	Bicalutamid*	Rucaparib
	Midostaurin	Mitomycin	Anagrelid
	PEG-Interferon*	Interferon alpha	Arsen
Antiinfektiös (70)			
Fluorchinolone (16)	Lomefloxacin	Ulifloxacin	Ofloxacin
	Enoxacin	Grepafloxacin	Trovafoxacin
	Ciprofloxacin	Gemifloxacin	Gatifloxacin
	Clinafloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin
	Sparfloxacin	Fleroxacin	Norfloxacin
	Pefloxacin		
Tetracycline (7)	Tetracyclin	Minocyclin	Chlortetracyclin
	Doxycyclin	Oxytetracyclin	Lymecyclin
	Demeclocyclin		
Sulfonamide (5)	Sulfamethoxazol	Sulfadiazin	Sulfasalazin
	Cotrimoxazol	Sulfisoxazol	
Cephalosporine (3)	Cefazolin	Ceftazidim	Cefotaxim
Aminoglycoside (3)	Kanamycin	Streptomycin	Gentamicin
Antimykotika (6)	Griseofulvin	Terbinafin	Itraconazol
	Voriconazol	Ketoconazol	Rosmarin
Antituberkulotika (6)	Isoniazid	Ethionamid	Clofazamin
	Pyrazinamid	Ethambutol	Aminosalicylat-Natrium
Virostatika (11)	Efavirenz	Daclatasvir*	(Val-)Aciclovir
	Ritonavir	Amantadin	Simeprevir*
	Saquinavir	(Val-)Ganciclovir	Ribavirin
	Zalcitabin	Tenofovir	
Sonstige (13)	Chinin	Mefloquin	Dapson
	Chloroquin	Pyrimethamin	Furazolidon
	Hydroxychloroquin	Quinacrin	Methenamin
	Azithromycin	Sulfadoxin	Flucytosin
	Atovaquon/Proguanil		
Nervensystem (80)			
Antidepressiva (23)	Hypericum	Escitalopram	Duloxetin
	Amitriptylin	Paroxetin	*Isocarboxazid
	Imipramin	Protriptylin	Phenelzin
	Clomipramin	Fluvoxamin	Tranylcypromin
	Desipramin	Fluoxetin	Amoxapin
	Trimipramin	Sertralin*	Trazodon
	Nortriptylin	Citalopram	Nefazodon
	Doxepin	Venlafaxin*	

Fortsetzung

Tabelle 1 Fortsetzung.

Antipsychotika (34)	Promethazin	Olanzapin*	Chlorprothixen	
	Thioridazin	Clozapin	Chlorpromazin	
	Fluphenazin	Haloperidol	Perazin	
	Perphenazin	Thioxen	Loxapin	
	Flupentixol	Trimeprazin	Mesoridazin	
	Molindon	Prochlorperazin	Quetiapin	
	Pimozid	Trifluoperazin	Risperidon	
	Thiothixen	Alprazolam	Eszopiclon	
	Ziprasidon	Chlordiazepoxid	Zaleplon	
	Meprobamat	Clorazepat	Maprotilin	
	Zolpidem	Triazolam	Carisoprodol	
	Aripiprazol			
	Antikonvulsiva/ Barbiturate (11)	Carbamazepin	Topiramat	Butabarbital
		Lamotrigin	Valproinsäure	Butalbital
Phenytoin*		Trimethadion	Pentobarbital	
Felbamat		Phenobarbital		
Tryptane (4)	Sumatriptan	Zolmitriptan	Almotriptan	
	Naratriptan			
Sonstige (8)	Cevimeline	Bupropion	Procyclidin	
	Methylphenidat	Danazol	Trihexyphenidyl	
	Ropinirol	Acamprosat		
Stoffwechsel/endokrino­logisch (53)				
Statine (5)	Simvastatin	Pravastatin*	Rosuvastatin*	
	Atorvastatin*	Pitavastatin*		
Fibrate (3)	Fenofibrat	Bezafibrat	Clofibrat	
Antidiabetika (12)	Chlorpropamid	Gliquidon	Canagliflozin	
	Tolbutamid	Glymidin	Sitagliptin*	
	Glyburid	Acetohexamid	Metformin*	
	Glipizid	Glimepirid	Tolazamid	
	Esomeprazol*	Pantoprazol	Rabeprazol	
Protonenpumpen-Inhibitoren (3)	Allopurinol	Febuxostat		
Xanthinoxidase-Inhibitoren (2)	Melatonin	Östrogen	Progesteron	
Hormone (6)	Hydrocortison	Epoetin alfa	Ethinylestradiol	
	Mequitazin	Clemastin	Dimenhydrinat	
	Repirinast	Dexchlorpheniramin	Cyproheptadin	
	Astemizol	Hydroxyzin	Diphenhydramin	
	Azatadin	Meclizin	Loratadin	
	Brompheniramin	Tripelennamin	Cetirizin	
	Chlorpheniramin	Tripolidin	Terfenadin	
	Ranitidin			
	Propylthiouracil			
	Thyreostatika (1)	Bergamotte		
Sonstige (1)				
Sonstige (45)				
Antiseptika (1)	Thimerosal			
Anticholinergika (6)	Scopolamin	Benzatropin	Atropinsulfat	
	Hyoscyamin	Glycopyrrolat	Tiotropium*	
Cholinergika (1)	Pilocarpin			
PDE5-Inhibitoren (2)	Sildenafil	Vardenafil		

Fortsetzung

Tabelle 1 Fortsetzung.

Photosensibilisatoren (11)	Porfimer-Natrium 8-Methoxypsoralen 5-Methoxypsoralen Anthracen	Aminolävulinsäure Temoporfin Verteporfin Protoporphyrin	Dihämatoporphyrinether Trioxsalen Hämatoporphyrin
Interleukine (1)	Aldesleukin		
Retinoide (4)	Isotretinoin Tretinoin	Acitretin	Etretinat
Antifibrotika (1)	Pirfenidon*		
Immunsuppressiva (6)	Tacrolimus Azathioprin	Omalizumab* Colchicin	Tocilizumab* Interferon beta
Chemotherapie-Adjuvantien (1)	Mesna		
Phytotherapie (4)	Ginseng Ruta	Hydrastis canadensis	Angelica sinensis
Zusatzstoffe (3)	Cyclamat	Tartrazin	Saccharin
Antidote (1)	Tiopronin		
Vitamine (2)	Pyridoxin	Acetylcystein*	
Impfstoffe (1)	Pocken		

Wirkstoffe und Präparate sind nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Medikamentenklassen verteilt. Die größte Kategorie ist „Nervensystem“ mit 80 Medikamenten, gefolgt von „Antinfektiös“ (n = 70) und „Kardiovaskulär“ (n = 60). Die Gruppe „Antiphlogistika“ enthält die wenigsten Wirkstoffe (n = 38). Die Kategorie „Antineoplastisch“ ist wohl die einzige Medikamentenklasse, bei der Verschreibung und Gebrauch auf das jeweilige Gebiet begrenzt sind. Abbildung 2 veranschaulicht die relative Verteilung der sieben Medikamentenklassen und bietet eine pharmakologische Sichtweise. Allerdings kann diese Verteilung aus klinischer Sicht irreführend sein. Die Kategorien „Nervensystem“ und „Antinfektiös“ enthalten jeweils mehrere Medikamente, die historisch entwickelt wurden, im klinischen Alltag jedoch eine geringe oder gar keine Bedeutung haben. Kardiovaskuläre, entzündungshemmende und endokrine Photosensibilisatoren werden gegenwärtig häufig verschrieben [38]. Zusätzliche Informationen zur Verteilung der Wirkstoffe und der Subklassen sind in der ergänzenden Abbildung 1 dargestellt. Die Zusammenstellung und Einteilung photosensibilisierender Medikamente sind in erster Linie von akademischem Interesse, da sie keine Informationen zum tatsächlichen Gebrauch liefern.

Klinische Folgen

Diagnose und Management

Bei Patienten, die ein Erythem in lichtexponierten Arealen entwickeln (insbesondere nach einer augenscheinlich leichten Exposition gegenüber Sonnenlicht), sollte immer eine mögliche Photosensibilität erwogen werden. Die Diagnose von

Arzneimittelnebenwirkungen aufgrund einer Photosensibilität beruht auf einer eingehenden Anamnese, insbesondere der Chronologie der Medikation hinsichtlich des Ausbruchs des Ereignisses [40]. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder von phototoxischen und photoallergischen Reaktionen ist die Erfragung möglicher Photosensibilisatoren in der Patientenanamnese unerlässlich. Wichtig ist außerdem die Differenzialdiagnose zwischen phototoxischen und photoallergischen Reaktionen, da sie eine unterschiedliche Behandlung und unterschiedliche Strategien zur Vermeidung eines Rezidivs benötigen. Makroskopisch tendiert phototoxisch geschädigte Haut zu scharfen Begrenzungen aufgrund der beschattenden Kleidung. Diese Grenzen können jedoch bei Photoallergien etwas verschwimmen. Zudem sind phototoxische Reaktionen bei systemischer Verabreichung häufiger, während Photoallergien nahezu ausschließlich nach topischer Anwendung auftreten. Die Behandlung von Hautveränderungen durch Photosensibilisierung sollte immer durch die vollständige Vermeidung des verursachenden Medikaments eingeleitet werden. Falls die Medikation für den Patienten unabdingbar ist, können phototoxische Wirkungen durch Dosisverringerng des Medikaments oder der UV-Strahlung minimiert oder verhindert werden. Bei Photoallergien ist dies aufgrund ihres immunologischen Charakters schwieriger. Des Weiteren sind ergänzende photoprotektive Maßnahmen wie Sonnencreme und das Tragen UV-undurchlässiger Kleidung notwendig. Bei akuten phototoxischen Nebenwirkungen sind topische Steroide eine therapeutische Option. Photoallergische Reaktionen können genauso behandelt werden wie eine allergische Kontaktdermatitis. Primäre Behandlungsoptionen sind topische Steroide, Antihistaminika

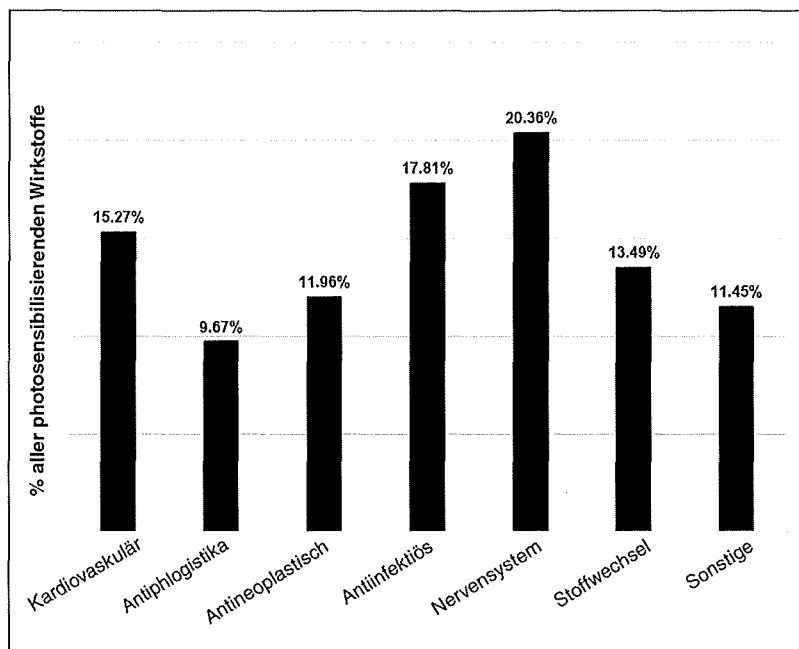


Abbildung 2 Relativer Anteil potenzieller Photosensibilisatoren pro hauptsächlichlicher Medikamentenklasse.

und NSARs [1, 9, 10]. Geeignete Tests auf phototoxische Reaktionen sind gewöhnlich auf unklare Fälle beschränkt, da bei ausreichender Exposition (zumindest theoretisch) alle Personen eine derartige Reaktion zeigen. Allerdings kann der Verdacht auf eine photoallergische Dermatitis mittels Photopatchtest weiter untersucht und bestätigt werden [11].

Photokanzerogene Effekte phototoxischer Pharmazeutika

Medikamenten-induzierte Photokanzerogenität ist eine potentielle Folge der Einnahme eines photosensibilisierenden Medikaments. Dies ist ein ungelöstes Problem, das wissenschaftlich kontrovers diskutiert wird. Obwohl einige spezifische Wirkstoffe mit Photokanzerogenität in Verbindung gebracht wurden, werden die wahrscheinlichen Mechanismen immer noch untersucht [32] und sind Gegenstand von Diskussionen [38]. Der Zusammenhang zwischen der Anwendung photosensibilisierender Medikamente und einem erhöhten Risiko, an Hautkrebs zu erkranken, ist wahrscheinlich multifaktoriell. Derartige Faktoren umfassen die Empfindlichkeit gegen Sonneneinstrahlung, das Patientenalter, die kumulative Dosis und/oder Dauer der Behandlung sowie andere bisher noch unbekannte Faktoren [42]. Außerdem wurde das Absorptionsspektrum des verabreichten Medikaments mit dem histologischen Hautkrebstyp in Verbindung gebracht. Unterschiedliche Maxima im Absorptionsspektrum von Medikamenten wurden mit verschiedenen histologischen Hautkrebstypen assoziiert. So wurde beispielsweise Amilorid (ein

Diuretikum mit maximaler Absorption im UVA-Spektrum) mit einem dosisabhängigen Anstieg bei der Entstehungsrate von Plattenepithelkarzinomen (PEK) assoziiert [43]. Bei diesen Untersuchungen handelte es sich jedoch überwiegend um assoziative Analysen. Eine ursächliche Rolle spezifischer photosensibilisierender Medikamente bei der Auslösung eines konkreten Hautkrebstyps aufgrund eines spezifischen Absorptionsspektrums wurde nur sporadisch nachgewiesen. In verschiedenen epidemiologischen Studien wurden einzelne phototoxische Medikamente, und in einigen Fällen ganze Medikamentenklassen, bereits mit Photokanzerogenität in Verbindung gebracht [43–45]. Allerdings ist die Qualität der Evidenz für diese Wirkstoffe sehr unterschiedlich. Die stärkste Evidenz für eine photokanzerogene Wirkung besteht bei Psoralenen (Furocumarine), bei denen die Effekte in Tiermodellen und am Menschen untersucht wurden. Dazu gehören Studien, die ein erhöhtes Risiko für PEK [46], Basalzellkarzinom (BZK) [47] und Melanom nachweisen konnten [48]. Weitere Medikamente, bei denen ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs beschrieben wurde, sind unter anderem NSARs und Fluorchinolone [45], Thiaziddiuretika [43, 44, 49, 50], Tetracycline [44], Amilorid [43], Amiodaron [51, 52], Azathioprin [53, 54], Vemurafenib [55, 56] und Voriconazol [57, 58]. Das erhöhte Risiko für Hautkrebs nach Verabreichung photosensibilisierender Medikamente ist bei PEK und Melanom wahrscheinlich höher als für die Entstehung eines BZK, obwohl einige Studien für bestimmte Medikamente, wie Amilorid, Ciprofloxacin und Tetracyclin, auch ein erhöhtes Risiko für das BZK nahelegen [44, 59]. Allerdings

sind die verfügbaren Daten bei vergleichbaren Fällen widersprüchlich. So wurde die Verwendung von NSARs mit einem geringeren Risiko für PEK und Melanom assoziiert, insbesondere bei langfristiger Anwendung [60]. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass trotz der zu teilweise widersprüchlichen Daten zum photokanzerogenen Risiko einer langfristigen Verschreibung photosensibilisierender Medikamente eine zunehmende Zahl von Untersuchungen eine positive Korrelation zu Phototoxizität und Photokanzerogenität zeigt. Demnach ist bei Patienten mit supprimiertem Immunsystem besondere Vorsicht geboten [4, 32]. Zukünftige Studien zu dieser Frage werden dringend benötigt, insbesondere unter Berücksichtigung der möglichen Folgen photosensibilisierender und/oder photokanzerogener Medikamente für die Gesundheit einer alternden Bevölkerung mit entsprechend zunehmender Verschreibung von Medikamenten.

Korrespondenzanschrift

Dr. Dr. Benedikt Weber
Forschungsgruppe Disease Modeling and Organoid
Technology (DMOT)
Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich

E-Mail: benedikt.weber@meduniwien.ac.at

Literatur

- Dubakiene R, Kupriene M. Scientific problems of photosensitivity. *Med Kaunas Lith* 2006; 42(8): 619–24.
- Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(4): 551–73; quiz 574–76.
- Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* 2016; 34(5): 571–81.
- Khandpur S, Porter RM, Boulton SJ et al. Drug-induced photosensitivity: new insights into pathomechanisms and clinical variation through basic and applied science. *Br J Dermatol* 2017; 176(4): 902–9.
- Toback AC, Anders JE. Phototoxicity from systemic agents. *Dermatol Clin* 1986; 4(2): 223–30.
- Allen JE. Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharm* 1993; 12(8): 580–7.
- Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med* 1998; 158(18): 1993.
- Morison WL. Clinical practice. Photosensitivity. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1111–7.
- Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18(5): 262–9.
- Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25(5): 345–72.
- Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P. Contact dermatitis. [Online], Springer: Berlin; New York, 2006.
- Mammen L, Schmidt CP. Photosensitivity reactions: a case report involving NSAIDs. *Am Fam Physician* 1995; 52(2): 575–9.
- Ljunggren B, Bjellerup M. Systemic drug photosensitivity. *Photodermatol* 1986; 3(1): 26–35.
- Moore DE. Mechanisms of photosensitization by phototoxic drugs. *Mutat Res* 1998; 422(1): 165–73.
- Shimoda K, Kato M. Involvement of reactive oxygen species, protein kinase C, and tyrosine kinase in prostaglandin E₂ production in Balb/c 3T3 mouse fibroblast cells by quinolone phototoxicity. *Arch Toxicol* 1998; 72(5): 251–6.
- Cimino GD, Gamper HB, Isaacs ST et al. Psoralens as photoactive probes of nucleic acid structure and function: organic chemistry, photochemistry, and biochemistry. *Annu Rev Biochem* 1985; 54: 1151–93.
- Pandel R, Poljšak B, Godic A et al. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 930164.
- Shindo Y, Witt E, Han D et al. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102(1): 122–4.
- Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2003; 17(6): 663–9.
- Besaratinia A, Kim S-I, Pfeifer GP. Rapid repair of UVA-induced oxidized purines and persistence of UVB-induced dipyrimidine lesions determine the mutagenicity of sunlight in mouse cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2008; 22(7): 2379–92.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372(6508): 773–6.
- Willis I, Cylus L. UVA erythema in skin: is it a sunburn? *J Invest Dermatol* 1977; 68(3): 128–9.
- Zaheer MR, Gupta A, Iqbal J et al. Molecular mechanisms of drug photodegradation and photosensitization. *Curr Pharm Des* 2016; 22(7): 768–82.
- Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8(6): 424–31.
- Neumann NJ, Schauder S. Phototoxic and photoallergic reactions. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb* 2013; 64(5): 354–62.
- Glatz M, Hofbauer GFL. Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97: 167–79.
- Coleman JJ, Cox AR. Antihypertensive drugs. In: *Side Effects of Drugs Annual Elsevier* 2014; bk. 35: 363–85.
- Yokoyama WM. Contact hypersensitivity: not just T cells! *Nat Immunol* 2006; 7(5): 437–39.
- Wilm A, Berneburg M. Photoallergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(1): 7–12; quiz 13.
- González E, González S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(6): 871–85; quiz 886–87.
- Veien NK. Systemic contact dermatitis. *Int J Dermatol* 2011; 50(12): 1445–56.
- Ibbotson S. Drug and chemical induced photosensitivity from a clinical perspective. *Photochem Photobiol Sci* 2018; 17(12): 1885–903.

- 33 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; 13(1–2): 21–3.
- 34 Nakamura M, Henderson M, Jacobsen G et al. Comparison of photodermatoses in African-Americans and Caucasians: a follow-up study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30(5): 231–6.
- 35 Kunst JR, Phillibert EN. Skin-tone discrimination by Whites and Africans is associated with the acculturation of African immigrants in Norway. *PLoS One* 2018; 13(12): e0209084.
- 36 Nakao S, Hatahira H, Sasaoka S et al. Evaluation of drug-induced photosensitivity using the Japanese adverse drug event report (JADER) database. *Biol Pharm Bull* 2017; 40(12): 2158–65.
- 37 Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F et al. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(8): 1545–54.
- 38 Hofmann GA, Gradl G, Schulz M et al. The frequency of photosensitizing drug dispensings in Austria and Germany: a correlation with their photosensitizing potential based on published literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(3): 589–600.
- 39 Kim WB, Shelley AJ, Novice K et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(6): 1069–75.
- 40 Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf* 2019; 42(7): 827–47.
- 41 ATC/DDD Index 2020. 2019[Online] 2019 [cited 2020]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Last accessed August 5, 2020].
- 42 Robinson SN, Zens MS, Perry AE et al. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2013; 133(8): 1950–5.
- 43 Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC et al. Use of photosensitizing diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2008; 99(9): 1522–8.
- 44 Kaae J, Boyd HA, Hansen AV et al. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(11): 2942–9.
- 45 Siiskonen SJ, Koomen ER, Visser LE et al. Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melanoma. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(7): 1437–44.
- 46 Stern RS, Thibodeau LA, Kleiner RA et al. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 300(15): 809–13.
- 47 Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91(2): 120–4.
- 48 Stern RS. Photocarcinogenicity of drugs. *Toxicol Lett* 1998; 102–3: 389–92.
- 49 Ruitter R, Visser LE, Eijgelsheim M et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer* 2010; 46(13): 2467–72.
- 50 Addo HA, Ferguson J, Frain-Bell W. Thiazide-induced photosensitivity: a study of 33 subjects. *Br J Dermatol* 1987; 116(6): 749–60.
- 51 Maoz KB-A, Dvash S, Brenner S et al. Amiodarone-induced skin pigmentation and multiple basal-cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2009; 48(12): 1398–400.
- 52 Monk B. Amiodarone-induced photosensitivity and basal-cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15(4): 319–20.
- 53 Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008; 159(1): 198–204.
- 54 Molina BD, Leiro MGC, Pulpón LA et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42(8): 3001–5.
- 55 Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist* 2013; 18(3): 314–22.
- 56 Su F, Viros A, Milagre C et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 207–15.
- 57 Williams K, Mansh M, Chin-Hong P et al. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014; 58(7): 997–1002.
- 58 Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC et al. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol* 2010; 146(3): 300–4.
- 59 Monk BE. Basal cell carcinoma following amiodarone therapy. *Br J Dermatol* 1995; 133(1): 148–9.
- 60 Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer* 2012; 118(19): 4768–76.