

Photodynamische Therapie – neue Wege, kritische Abwägung

New Applications in Photodynamic Therapy: A Critical Appraisal

Autor

H. Kurzen^{1,2}

Institute

- 1 Haut- und Laserzentrum Freising
- 2 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-112659> |

Akt Dermatol 2017; 43: 412–417

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hjalmar Kurzen, Haut- und Laserzentrum Freising, Kesselschmiedstr. 2, 85354 Freising
hjalmar.kurzen@nexgo.de

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren gewinnt die photodynamische Therapie (PDT) an Bedeutung in der Behandlung des chronischen Lichtschadens. Im Vordergrund steht die Behandlung der Feldkanzerisierung und damit von bösartigen, oberflächlichen epidermalen Karzinomen (aktinische Keratosen). Als Nebeneffekt wurde immer wieder ein positiver Effekt auf das Gesamterscheinungsbild und damit ein kosmetischer Effekt beschrieben. Untermauert wird dies durch Untersuchungen zur epidermalen Dicke und aktinischen Elastose nach PDT. In Kombination mit fraktionierten ablativen Lasern oder dem Mikroneedling kann eine synergistische

Wirkungsverstärkung erzielt werden. Komplexe Behandlungsschemata, die PDT mit IPL, Farbstoff-Laser sowie Mikroneedling oder Mikrodermabrasion kombinieren, werden sowohl in der eigentlichen Verjüngungsbehandlung, jedoch auch zur Therapie der Akne oder auch infektiöser Hauterkrankungen eingesetzt. Die alleinige kosmetische Anwendung der PDT auf nicht sonnengeschädigter Haut steht auch aufgrund der hohen Kosten und besserer Konkurrenzmethoden nicht im Vordergrund.

ABSTRACT

In recent years, photodynamic therapy (PDT) has gained increasing importance in the treatment of chronic light damage. The treatment of field cancerization which comprises malignant superficial epidermal carcinomas (actinic keratoses) plays the most important role. Many users have noted a pronounced positive effect of PDT on the cosmetic appearance of the treated patients. Recent studies have addressed this issue and have systematically examined PDT effects on epidermal thickness and dermal elastosis. The combination with fractional ablative lasers or microneedling can increase synergistically the observed effects. Complex treatment schemes combining PDT with IPL, pulsed dye lasers, microneedling or microdermabrasion are being used in rejuvenation and the treatment of acne or infectious diseases. The use of PDT for purely cosmetic purposes on non-sun-damaged skin is currently not preferred due to high cost and better competing technologies.

Einleitung

Die topische photodynamische Therapie (PDT) ist eine anerkannte und wertvolle Option in der Behandlung von aktinischen Keratosen und oberflächlichen Basaliomen. Die besondere Stärke der PDT war schon immer die hohe Effektivität und das ausgezeichnete kosmetische Resultat der Behandlung, während bislang das Hauptproblem in der starken Schmerzhaftigkeit lag [1]. Neben 5-alpha-aminolevulinic Acid (ALA) wird auch der Methylester von ALA (MAL) als Photosensibilisator verwendet. Beide Substanzen werden nach Aufnahme in die Zielzelle zu Protoporphyrin IX (PpIX) verstoffwechselt, der eigentlich photoreaktiven Substanz. PpIX hat seinen maximalen Absorptionsbereich bei 410 nm (Soret-Bande) und 3 geringere Absorptionsbereiche bei 506 bis 540 nm, 572 bis 582 nm und 628

bis 635 nm (Q-Banden) (► **Abb. 1**) [2]. Die Anregung von PpIX mit einer entsprechenden Lichtquelle führt zur Produktion von zytotoxischen Sauerstoff-Radikalen, die über Nekrose- und Apoptose-Induktion den jeweiligen Zelltod bewirken. Die Aufnahme in gesunde Keratinozyten erfolgt langsamer als in neoplastisch veränderte oder schnell proliferierende Keratinozyten z. B. einer aktinischen Keratose oder eines Basalioms. Außerdem wird PpIX in der Haarfollikel-Talgdrüsen-Einheit verstärkt angereichert, was die Grundlage für die Wirksamkeit bei Akne darstellt. Die PDT zeichnet sich daher durch eine selektive hohe Wirksamkeit und schnelle Regeneration nach Behandlung aus, da gesunde Zellen nicht oder zumindest weniger stark durch PpIX beschädigt werden. Neben der epithelialen Wirkung kommt es in der Dermis auch zur Elimination von UV-beschä-

digtem Kollagen durch transiente Hochregulierung von bestimmten Matrix-Metalloproteinasen und Hochregulierung von TGF-beta, welches die Prokollagen-I/III-Produktion in Fibroblasten stimuliert [3,4].

Vielen Anwendern ist in den vergangenen Jahren der positive kosmetische Effekt der PDT aufgefallen. Mit unterschiedlichen Ansätzen wurde versucht, den erzielbaren kosmetischen Effekt zu optimieren und gleichzeitig die Behandlungszeit zu verkürzen und die Nebenwirkungsrate zu minimieren.

Indikationen

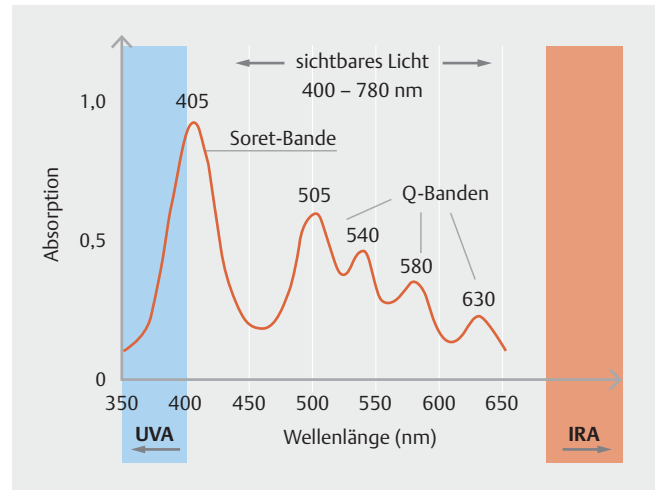
Die in Deutschland zugelassene Indikation für MAL- (Konzentration von Methylaminolävulinsäure 16% in Metvix®, Luxerm®) und ALA- (Konzentration von 5-Aminolävulinsäure 7,8% in Ameluz®) PDT ist die Behandlung von oberflächlichen Basaliomen sowie die Behandlung von nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen und Morbus Bowen (siehe jeweilige Fachinformation).

In der zugelassenen Indikation werden international unterschiedliche ALA-Konzentrationen verwendet, während MAL nur als Fertigpräparat in einer Konzentration erhältlich ist. ALA wird in Europa überwiegend in kommerziell erhältlichen 7,8%-bis zu 10%-Rezepturen verwendet. In den USA und anderen Teilen der Welt werden zusätzlich sowohl 20% ALA (Levulan® Kerastick) als auch eine liposomale 0,5%-ALA-Spray-Formulierung eingesetzt. 20% ALA wird mittlerweile zusammen mit einer kurzen Inkubationszeit und Blaulicht verwendet, während 0,5%-ALA-Spray als Wirkungsverstärker zusammen mit hochenergetischen Lichtquellen wie IPL oder Farbstofflaser zur Anwendung kommt.

0,5% ALA wird nicht nur zur Faltenreduktion, sondern auch zur Behandlung therapierefraktärer Akne mit gutem Erfolg eingesetzt. Es liegen kontrollierte Studien unter Verwendung von Blau- oder Rotlicht [5–9], Blitzlampe [11] oder Farbstofflaser [12, 13] vor, die die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie bei der Akne belegen. Mögliche Wirkmechanismen sind photodynamische Zerstörung von Bakterien, anti-inflammatorischer Effekt durch leukozytotoxische Wirkung sowie Antagonisierung der Seborrhoe durch temporäre oder irreversible Schädigung der Talgdrüsen. Allerdings sind die vorliegenden Studien mit Vorsicht zu interpretieren, da die Gruppengröße klein und die Kontrollen nicht ideal waren. Darüber hinaus ist bislang zu wenig über Langzeit-Nebenwirkungen einer PDT bei Akne bekannt.

Neben der Akne sind weitere (nicht zugelassene) Indikationen für die PDT Genital- und Nagelwall-Warzen, plane Warzen oder die kutane Leishmaniose, die alle in der aktuellen europäischen PDT-Leitlinie [1] mit einem gleich hohen Empfehlungsgrad beurteilt werden wie die Therapie der Feldkanzerisierung oder die Prävention von hellem Hautkrebs bei Organtransplantierten (Empfehlungsgrad B, Beweisebene 1).

Der Begriff photodynamische Hautverjüngung („rejuvenation“, PR-PDT) wurde 2002 für die Kombination von ALA-PDT und intense pulsed light (IPL) eingeführt [14] und auf die Anwendung von MAL und anderen Lichtquellen übertragen, wobei unterschiedliche Protokolle zur Anwendung kamen und über-



► **Abb. 1** Protoporphyrin IX hat seinen maximalen Absorptionsbereich bei 410 nm (Soret-Bande) und 3 geringere Absorptionsbereiche bei 506 bis 540 nm, 572 bis 582 nm und 628 bis 635 nm (Q-Banden). Der Hauptabsorptionsbereich liegt im Bereich des sichtbaren Lichtes. Langwelliges UV-Licht (UVA1) und kurzwelliges Rot-Infrarot (IRA) absorbieren in unterschiedlichem Ausmaß Protoporphyrin IX und können prinzipiell für die PDT verwendet werden.

wiegend gute Ergebnisse produzierten. Die ersten Studien waren noch klein und unkontrolliert, seit 2008 hat sich die Studien- und Datenlage jedoch deutlich verbessert, da auch objektive Messgrößen (Ultraschall, Histologie, Immunhistologie) in die Auswertung mit einbezogen wurden [15].

Unterschiedliche Lichtquellen

Es liegt nahe, Licht der Soret-Banden-Wellenlänge zur Aktivierung von PpIX zu verwenden, da hierfür theoretisch die geringsten Dosen und Zeiten gebraucht werden. Jedoch kommen Blaulichtquellen (417 nm) fast ausschließlich in Kombination mit 20%-5-ALA-Präparation (Levulan, DUSA Pharmaceuticals, USA) in den USA zur Anwendung, haben aber in Europa keine Verbreitung gefunden. Dominierend waren in Europa, auch bedingt durch die Zulassungsstudien, die Anwendung von kurzweiligen Schmalspektrum-Rotlichtquellen (Actilite 635 nm) und von längerwelligen Breitspektrum-Infrarotlichtquellen (z.B. Photodyn 750–1400 nm); letztere aufgrund der etwas geringeren Absorption mit einer längeren Belichtungszeit (ca. 15–20 min), dafür jedoch mit einer tieferen Eindringtiefe. In einer Vergleichsstudie zeigten die längerwelligen Infrarotlichtquellen eine etwas geringere Ansprechrate im Vergleich zu kurzwelligem Rotlicht [16]. Bislang liegt nur eine kleine Vergleichsstudie zwischen Blaulicht- und Rotlichtquellen in Kombination mit MAL vor, die keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate nachweisen konnte [17].

Ein weiterer Aspekt der Belichtung ist die Sauerstoffabhängigkeit des erwünschten Prozesses. Daher werden vielfach „fraktionierte“ Protokolle mit unterbrochener Belichtung verwendet, die es dem Gewebe erlauben, in den Belichtungspausen wieder zu reoxigenieren. Für superfizielle Basaliome konnte

eine Überlegenheit der Fraktionierung gezeigt werden, für aktinische Keratosen bislang nicht [18].

Die Tageslicht-PDT

Ein Durchbruch im Management von Wirkung und Nebenwirkungen stellt die Tageslicht-PDT (Daylight PDT, DL-PDT) dar. Übereinstimmend zeigen bisherige Studien hierzu nur eine minimale Schmerzhaftigkeit der DL-PDT zur cPDT bei vergleichbarer ausgezeichneter Wirksamkeit. Bei der DL-PDT findet die PpIX-Produktion und -Aktivierung graduell über einen längeren Zeitraum von ca. 2 Stunden statt und nicht wie bei der klassischen PDT in kurzer Zeit (12–20 Minuten) nach einer längeren Anreicherungsphase (3 Stunden). Eine Einschränkung stellt die Abhängigkeit von klimatischen Bedingungen dar. So kann die DL-PDT zwar bei bewölktem Wetter in Mitteleuropa ebenso wie bei Sonnenschein durchgeführt werden, nicht jedoch bei Regen oder bei Außentemperaturen von $<10^{\circ}\text{C}$. Eine weitere Einschränkung liegt in der eingeschränkten Standardisierbarkeit, insbesondere wenn der Patient ALA oder MAL selbst aufträgt. Um diese Nachteile zu umgehen, kommen derzeit immer mehr zertifizierte Leuchtensysteme auf den Markt, die reines Tageslichtspektrum (400–700 nm) in ausreichender Dosierung emittieren. Da diese Leuchten (LED oder Halogenstrahler) UV-frei arbeiten, fällt das Auftragen von Sonnenschutzcreme vor DL-PDT weg. Zusätzlich lassen sich diese Systeme ganzjährig einsetzen [19, 20] ► **Abb. 2**.

Optimale Vorbehandlung

Optimierung der Wirkung und synergistische Wirkansätze bestehen in der Verbesserung der Penetration durch Entfernung von Hyperkeratosen etwa durch Mikrodermabrasion oder Chemical Peelings. Vorzugsweise besitzen die vorbereitenden Methoden selbst bereits eine gewünschte verjüngende therapeutische Wirkung.

Die Anwendung von Mikroneedling oder fraktionierten Lasern soll die Wirkstoff-Penetration durch das Stratum corneum und ggf. auch bis in die obere Dermis ermöglichen. Beim Mikroneedling muss zuerst der Wirkstoff aufgetragen werden, der dann durch die Nadelstiche und die durchgeführte Massage in die Haut eingearbeitet wird. Beim Arbeiten mit fraktionierten ablativen Lasern (CO_2 oder Erbium:YAG) erfolgt zuerst die Perforation der Haut und anschließend die Wirkstoff-einarbeitung. Werden kurze Nadellängen (0,3–1 mm) verwendet, überwiegt die verbesserte PDT-Wirkung. Benutzt man längere Nadellängen ($>1,5$ mm), kommt es zu einem synergistisch verbesserten Ergebnis mit verstärkter Kollagenbildung, allerdings auch mit stärkeren Nebenwirkungen [21, 22].

Ablative fraktionierte Laser (CO_2 und Erbium:YAG) werden von manchen Autoren als Goldstandard der Hautverjüngung und der Behandlung des chronischen Lichtschadens angesehen. Häufig ist jedoch die ausgedehnte „Downtime“ nach tiefer penetrierenden oder „schärfer“ eingestellten Behandlungsschemata ein wesentliches Problem. Um ein Kollagen-Remodelling zu erreichen, müssen diese Laser über eine entsprechende Stärke verfügen und sehr lange Impulszeiten verwenden, so



► **Abb. 2** Simulierte Tageslicht-PDT mit dem IndoorLux®-Strahler der Firma Swiss Red (Schweiz). In einem Zeitraum von 2 Stunden werden Patienten mit einer Lichtintensität von ca. 60 000–100 000 Lux belichtet. Die Wellenlänge liegt zwischen 560 und 630 nm. Die Behandlung ist schmerzfrei.

dass zu der eigentlichen Wundheilungsreaktion auch noch eine Hitzereaktion hinzukommt. Da diese Reaktionen unspezifisch sind, brauchen sie eine hohe Energiedichte. Die Hinzunahme der ALA-PDT ermöglicht ein schonenderes Verfahren mit verkürzter „Downtime“ aufgrund synergistischer „Remodelling“-Effekte. In einer kleinen Split-face-Studie an 4 Patienten ohne aktinische Keratosen wurde dies von Ruiz-Rodriguez und Kollegen überprüft [23]. Nach 2 Sitzungen einer fraktionierten CO_2 -Lagerung kombiniert mit ALA-PDT mit rotem Licht zeigte sich in der Nachbeobachtung nach 4 und 12 Wochen in der kombiniert behandelten Seite in 3 von 4 Patienten eine deutliche Verbesserung von perioralen Falten im Vergleich zu der nur mit fraktioniertem Laser behandelten Seite. In dieser Studie fehlt leider der Vergleich zu nur mit PDT behandelten Patienten.

Eine jüngst erschienene Studie befasst sich mit der Wirksamkeit unterschiedlicher Vorbehandlungen und verglich die Wirksamkeit einer konventionellen PDT mit PDT nach Kürettage, Mikro-Pad-Vorbehandlung, Mikrodermabrasion, Mikroneedling oder fraktioniertem CO_2 -Laser. Sowohl die klinische Wirksamkeit als auch die PpIX-Fluoreszenz-Intensität nach identischer Einwirkzeit war nach fraktioniertem CO_2 -Laser am stärksten, gefolgt von Mikroneedling und Mikrodermabrasion, die beide aber auch wirksamer waren als die konventionelle PDT. Interes-

santerweise hatten die Dichte und Tiefe der Laserimpulse des fraktionierten Lasers keinen Einfluss auf die Fluoreszenz-Intensität [24].

Kosmetische Effekte – Optimierung durch Kombinationsbehandlungen

In der kosmetischen Anwendung konnte für die Kombination von MAL und ALA mit Rotlicht eine signifikante Zunahme der dermalen Dicke durch Neokollagenese sowie eine leichte Abnahme der Epidermisdicke und der dermalen Elastose nach 2 Sitzungen PDT nachgewiesen werden [4, 25]. Sowohl für aktinische Keratosen als auch für Hautfarbe, Hautstruktur, Pigmentierung und Hautweichheit sind Ansprechraten von ca. 50–90% publiziert. Der Effekt auf Falten ist schwerer quantifizierbar und wird daher meist nur qualitativ angegeben. Tiefere Falten und Talgdrüsenhyperplasien sprechen offensichtlich nicht gut auf unterschiedliche untersuchte PDT-Verfahren an [26].

Blitzlampen/IPL und PDT

Blitzlampen- (Intense pulsed light, IPL) Geräte emittieren inkohärentes Licht eines breiten Wellenlängenspektrums (500–1200 nm). Dieses wird sowohl von vaskulären als auch pigmentierten Chromophoren aufgenommen. Für unterschiedliche IPL-Prozeduren konnte sowohl die Verbesserung der epidermalen Lichtschäden wie Hyperpigmentierungen als auch die Induktion der Kollagenneubildung nachgewiesen werden [27].

Die Vorteile der IPL-Anwendung liegen auf der Hand: eine verkürzte Behandlungszeit, kaum vorhandene Schmerzen und der IPL-eigene Hautverjüngungseffekt. In einer kleinen Studie mit 7 Patienten verglichen Marmor und Kollegen den Effekt von IPL mit IPL+ALA-PDT auf chronisch lichtgeschädigte Haut und fanden eine deutlich stärkere Zunahme des dermalen Kollagen 1 durch die Kombinationsbehandlung [28].

Mittlerweile hat sich die Kombination aus IPL und PDT etabliert und scheint in Bezug auf die Hautverjüngung eine ca. 3-fach stärkere Wirkung zu haben als IPL alleine, wie in Halbseiten-Studien gezeigt werden konnte [29–32]. Einschränkung sei hier auf die sehr unterschiedlichen IPL-Geräte hingewiesen, die nicht nur unterschiedliche Wellenlängenbereiche aufweisen, sondern auch extrem unterschiedliche Impulszeiten (Einzel-, Doppel-, Trippelpuls) und damit unterschiedliche spezifische Fluence.

Laser-PDT

Laser emittieren kohärentes Licht einer definierten Wellenlänge. Sowohl Farbstofflaser (PDL, 585 nm) als auch Frequenzdoppelte Neodymium:YAG- bzw. KTP-Laser (532 nm) absorbieren natürlicherweise im Bereich des Oxyhämoglobins, was ihre Wirkung auf Blutgefäße erklärt. Sie können aber auch die schwächeren PpIX-Absorptionsbereiche (Q-Banden) selektiv anregen. Da meist die Behandlungsköpfe der verwendeten

Laser relativ klein sind (1–5 mm), eignen sich diese vor allem für die Behandlung kleinerer Areale [2].

Komplexe Kombinationstherapie

Wenige prospektive Studien haben den Effekt kombinierter Lichtquellen in der PDT untersucht. Clementoni und Kollegen behandelten 21 Patienten mit chronischem Lichtschaden in einer einzigen Sitzung mit einer Kombination von Rotlicht-ALA-PDT und IPL. Sowohl feine Fältchen wie auch Hyperpigmentierung, Rauigkeit und Teleangiektasien waren in der Nachbeobachtung nach 3 und 6 Monaten signifikant verbessert [33].

Auch MAL mit sowohl rotem als auch blauem Licht in Kombination mit IPL oder auch PDL (Farbstoff-Laser) konnte in einer Split-face-Studie an 18 Patienten eine deutliche Verbesserung von Zeichen des chronischen Lichtschadens (Pigmentstörung, Erythem, feine Fältchen) bewirken. Als Vergleich wurde nur mit IPL oder PDL kontralateral therapiert [34].

In einer retrospektiven Studie wurde der Effekt multipler sequentiell verwendeter Lichtquellen bei ALA-PDT auf die Hautverjüngung an 96 Patienten untersucht (Blaulicht, Farbstoff-Laser, IPL und/oder Rotlicht). Die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch etwas erschwert durch eine hohe Dropout-Rate, eine inhomogene Gruppengröße und unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten [35].

Die Komplexität kann noch gesteigert werden durch eine vorbereitende Kurzzeit-Imiquimod-Therapie (täglich 1 Woche), gefolgt von einer Mikrodermabrasion, 20% ALA und nachfolgende fokale Aktivierung mit Farbstofflaser (5–7 mm Spot) und IPL (560 nm cutoff) jeweils mit vorsichtiger Dosierung, gefolgt von Blaulicht- und/oder Rotlicht-Therapie [36]. Die fokalen Behandlungen mit Laser und IPL zielen auf Pathologien wie aktinische Keratosen, Pigmentstörungen und vaskuläre Läsionen ab. Leider werden in dieser Publikation keine konkreten Ergebnisse vorgestellt, sondern nur dieses nicht standardisierte Behandlungsschema. Die Komplexität zeigt, was prinzipiell kombiniert werden kann, ohne unbedingt mehr Nebenwirkungen zu produzieren. Zu diskutieren ist natürlich, ob die Kombination in einer Sitzung tatsächlich einen synergistischen Effekt ausmacht oder ob die einzelnen Prozeduren auch separat angewandt möglicherweise besser verträglich sind. Hierzu fehlt es an Daten und die Entscheidung sollte individuell mit dem Patienten getroffen werden.

Nebenwirkungsmanagement

Insgesamt treten bei der PDT zu erwartende Nebenwirkungen in Form von Rötung, Schwellung, Krustenbildung, Erosionen und in 20–30% auch Pusteln auf, die je nach verwendeter Methode meist im Laufe einer Woche rückläufig sind. Hilfreich bei der Bewältigung der indizierten toxischen Dermatitis sind feuchte, kühlende Umschläge, beruhigende Gele und Cremes. Antibiotika sind auch beim Auftreten von Pusteln, die immer steril sind und durch die Ruptur von Haarfollikelwänden mit nachfolgendem Einstrom von Neutrophilen entstehen, nicht

indiziert. Topische Steroide sind selten nötig, um eine überschießende Reaktion abzufangen.

Selten können bakterielle Sekundärinfektionen oder auch ausgedehnte Herpes-Infektionen auftreten, die meist jedoch gut zu managen sind. Bei klassischen PDT-Behandlungen von aktinischen Keratosen am Kapillitium sind auch neurologische Veränderungen im Sinne einer globalen Amnesie beschrieben worden. Pigmentstörungen sind selten und treten am ehesten nach der Behandlung von Basaliomen und/oder Morbus Bowen an den Extremitäten oder am Stamm auf, möglicherweise bedingt durch Débridement vor der PDT [1, 37, 38]

Schmerzen sind das Hauptproblem aller PDT-Formen mit Ausnahme der DL-PDT. Die stärksten Schmerzen verursacht die Schmalspektrum-Rotlicht-PDT mit ALA oder MAL. Insbesondere bei großen Flächen, wie z. B. einer Glatze mit starkem chronischen Lichtschaden, überschreiten die Schmerzen häufig das Erträgliche und Zumutbare. Auch die Anwendung von kalter Zugluft (-30°C) ist in der Regel nicht ausreichend. Da eine lokale Anästhesie mit z. B. Tetracain-Creme aus pharmakologischen Gründen nicht möglich ist, werden Leitungsanästhesieverfahren, wo immer möglich, empfohlen (z. B. Okzipitalblock). Bei der Behandlung von kleineren Flächen ist die kalte Zugluft in der Regel ausreichend. Bei manchen Lampensystemen kann die Intensität reguliert werden, wodurch die Schmerzhaftigkeit sinkt. Auch die Fraktionierung in mehrere Abschnitte à 2–4 min kann die Schmerzhaftigkeit leicht reduzieren (und gleichzeitig die Wirksamkeit steigern). Gegebenenfalls kann eine Prämedikation mit 400–800 mg Ibuprofen oder vergleichbaren NSAIDs erfolgen. Gesicherte Daten gibt es hierzu nicht [39–41].

Durch die Einführung der DL-PDT hat die Problematik zumindest für aktinische Keratosen an Akuität verloren, denn bei diesem Verfahren entstehen nur minimale Schmerzen, die ohne weiteres Hilfsmittel zu tolerieren sind [19].

Zusammenfassung

Was die PDT einzigartig unter vergleichbaren kosmetischen Prozeduren macht, ist die Möglichkeit, Schönheit mit Gesundheit zu verbinden, indem man nicht nur weiche Parameter wie Elastizität, Hautfarbe und Beschaffenheit verbessert, sondern auch krankhaft bzw. bösartig veränderte Zellen entfernt und damit zur Gesunderhaltung der Haut wesentlich beiträgt. In diesem Zusammenhang ist der Übergang von cPDT (kosmetischer) zu pPDT (prophylaktischer) zu therapeutischer PDT fließend.

Insbesondere in Kombination mit unterschiedlichen Lasern und IPL erfreut sich die PDT einer wachsenden Beliebtheit. Allerdings ist zu bedenken, dass bei Abwesenheit krankhaft veränderter Zellen zum einen die Wirksamkeit deutlich reduziert ist und es einer Kombination mit Wirkungsverstärkern (IPL, PDL, fraktionierte Laser) bedarf. Zum anderen muss bei der Auswahl der geeigneten kosmetischen Methode immer bedacht werden, welches der wichtigste erwünschte Effekt ist und wie dieser am verträglichsten und ggf. auch am kostengünstigsten erreicht werden kann. Leider sind die in Deutschland erhältlichen Fertigpräparate für jede PDT, ob MAL oder ALA, nach wie vor sehr teuer. In diesem Zusammenhang sei

darauf hingewiesen, dass bei der Behandlung von Krankheiten auf den Zulassungsstatus der verwendeten Medikamente und Gerätschaften geachtet werden muss. In der rein kosmetischen Anwendung stellt sich diese Problematik im Grunde nicht, da per se grundsätzlich ein „off-label use“ vorliegt. Die rechtliche Situation wird durch einen Behandlungsvertrag geregelt, sollte jedoch bei der Therapieentscheidung bedacht werden. Ein Arzt, der ein kosmetisches Verfahren anwendet, trägt die volle Verantwortung für etwaig auftretende Nebenwirkungen.

Insgesamt treten bei der PDT zu erwartende Nebenwirkungen in Form von Rötung, Krustenbildung, Erosionen und Pusteln auf, die je nach verwendeter Methode meist im Laufe einer Woche rückläufig sind. Selten können bakterielle Sekundärinfektionen oder auch ausgedehnte Herpes-Infektionen auftreten, die meist jedoch gut zu managen sind. Schwere Nebenwirkungen sind selten, können jedoch jederzeit auftreten.

Aus diesem Grund wird die cPDT nicht in jedem Fall die erste Wahl sein, sondern ggf. andere Verjüngungsverfahren, die unter Umständen nebenwirkungsärmer oder kostengünstiger sind.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A et al. European guidelines for topical PDT part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Europ Acad Dermatol Venerol* 2013; 27: 536–544
- [2] Tierney E, Barker A, Ahdout J et al. Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous neoplasia, inflammatory disorders, and photoaging. *Dermatol Surg* 2009; 35: 725–746
- [3] Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A et al. European guidelines for topical PDT part 2: emerging indications – field cancerization, photo-rejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Europ Acad Dermatol Venerol* 2013; 27: 672–679
- [4] Park MY, Sohn S, Lee ES et al. Photorejuvenation induced by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: a histologic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 85–95
- [5] Hong SB, Lee MH. Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 322–325
- [6] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 183–192
- [7] Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 608–613
- [8] Pollock B, Turner D, Stringer MR et al. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol* 2004; 151: 616–622
- [9] Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 647–651

- [10] Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 969–976
- [11] Rojanamatin J, Choawawanich P. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with intense pulsed light and short contact of topical 5-aminolevulinic acid: a pilot study. *Dermatol Surg* 2006; 32: 991–996; discussion 996–997
- [12] Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR et al. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 387–394
- [13] Alexiades-Armenakas M. Long-pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild to severe comedonal, inflammatory, or cystic acne. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 45–55
- [14] Ruiz-Rodriguez R, López L, Candelas D et al. Enhanced efficacy of photodynamic therapy after fractional resurfacing: fractional photodynamic rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 818–820
- [15] Le Pillouer-Prost A, Cartier H. Photodynamic Photorejuvenation: A Review. *Dermatol Surg* 2016; 42: 21–30
- [16] Szeimies RM, Radny P, Sebastian M et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 386–394
- [17] Palm MD, Goldman MP. Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinate in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 53–60
- [18] de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA et al. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 641–647
- [19] Philipp-Dormston WG, Sanclemente G, Torezan L et al. Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of ‘actinic field damage’: recommendations of an international expert group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 8–15
- [20] Kellner C, Bauriedl S, Hollstein S et al. Simulated-daylight photodynamic therapy with BF-200 aminolevulinic acid for actinic keratosis: assessment of the efficacy and tolerability in a retrospective study. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1146–1148
- [21] Clementoni MT, Roscher M, Munavalli GS. Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light, and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med* 2010; 42: 150–159
- [22] Torezan L, Chaves Y, Niwa A et al. A pilot split-face study comparing methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1197–1201
- [23] Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002; 28: 742–744
- [24] Bay C, Lerche CM, Ferrick B et al. Comparison of Physical Pretreatment Regimens to Enhance Protoporphyrin IX Uptake in Photodynamic Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 270–278
- [25] Sanclemente G, Correa LA, Garcia JJ et al. Methyl aminolevulinate plus red light vs. placebo plus red light in the treatment of photodamaged facial skin: histopathological findings. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 379–386
- [26] Karrer S, Kohl E, Feise K et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 137–148
- [27] Goldman MP, Weiss RA, Weiss MA. Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1179–1187
- [28] Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7: 21–24
- [29] Babilas P, Knobler R, Hummel S et al. Variable pulsed light is less painful than LEDs for topical PDT of AKs: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 157: 111–117
- [30] Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 35–38
- [31] Dover JS, Bhatia AC, Stewart B et al. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1247–1252
- [32] Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM et al. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg* 2006; 32: 795–801; discussion 801–803
- [33] Clementoni MT, B-Roscher M, Munavalli GS. Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light, and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med* 2010; 42: 150–159
- [34] Palm MD, Goldman MP. Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinate in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 53–60
- [35] Friedmann DP, Goldman MP, Fabi SG et al. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid in the treatment of photodamage: a retrospective study. *J Cosmet Laser Ther* 2015; 17: 252–258
- [36] Friedmann DP, Goldman MP. Photodynamic Therapy for Cutaneous Photoaging: A Combination Approach. *Dermatol Surg* 2016; 42: S157–S160
- [37] Reinholz M, Heppt MV, Hoffmann FS et al. Transient memory impairment and transient global amnesia induced by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1258–1262
- [38] Lehmann P. Nebenwirkungen der topischen photodynamischen Therapie. *Hautarzt* 2007; 58: 597–603
- [39] Zeitouni NC, Paquette AD, Housel JP et al. A retrospective review of pain control by a two-step irradiance schedule during topical ALA-photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 89–94
- [40] Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F et al. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 493–497
- [41] Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I et al. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 404–408