

Photodynamische Therapie von Hautkrankheiten: ein Update zu Indikationen, Durchführung, Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen

PDT of Skin Diseases: Update of Indications, Procedure, Efficacy and Side Effects

Autoren

T. Hommel, R.-M. Szeimies

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum VEST GmbH, Behandlungszentrum Knappschafts Krankenhaus Recklinghausen

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121202> |

Akt Dermatol 2018; 44: 30–36

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Theresa Hommel, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum VEST GmbH Recklinghausen, Dorstener Str. 151, 45657 Recklinghausen
t.hommel@web.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die photodynamische Therapie (PDT) stellt ein etabliertes und zunehmend häufiger durchgeführtes Verfahren im dermatologischen Praxisalltag dar. Hauptindikation zur Durchführung einer PDT ist die Behandlung aktinischer Keratosen, superfizieller sowie nodulärer Basalzellkarzinome und des Morbus Bowen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass durch eine PDT hautverjüngende Prozesse in Gang ge-

setzt werden, was dazu führte, dass die PDT auch im ästhetischen Bereich eingesetzt wird. Vereinzelt findet die PDT aber auch Anwendung in der Behandlung entzündlicher Dermatosen. Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rötung und Krustenbildung werden nach ausführlicher Aufklärung in der Regel gut toleriert und führen nur selten zu Therapieabbrüchen oder -verweigerungen. Mit der jüngst zugelassenen Tageslicht-PDT in der Behandlung aktinischer Keratosen steht nun auch ein nahezu schmerzfreies Verfahren zur Verfügung.

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) represents an established and frequently used therapeutic procedure in dermatological daily routine. Main indications are the treatment of actinic keratoses, non-melanoma-skin-cancer like superficial and nodular basal cell carcinoma and Bowen's disease. In addition, studies have shown that the PDT induces skin rejuvenational effects, so that PDT is also used for aesthetic indications. Furthermore, successful treatment of inflammatory diseases has been reported with topical PDT. Side effects of the PDT like pain, erythema and crusting are normally well tolerated. The recently registered daylight-PDT for actinic keratoses now enables an almost pain-free treatment.

Einleitung

In den letzten Jahren hat die photodynamische Therapie (PDT) zunehmend an Bedeutung im dermatologischen Praxisalltag gewonnen. Hauptindikation zur Durchführung einer PDT stellt nach wie vor die Behandlung aktinischer Keratosen (AK) sowie vereinzelt auch superfizieller Basalzellkarzinome und des Morbus Bowen dar. Neben der klassischen PDT mit rotem Licht konnte hier das Spektrum der PDT durch die Einführung einer Pflaster-PDT sowie der Tageslicht-PDT entscheidend erweitert werden. Ferner wird die PDT zunehmend häufiger im ästhetischen Sektor zur Hautverjüngung eingesetzt und findet vereinzelt auch Anwendung in der Behandlung entzündlicher Dermatosen, was im Folgenden näher ausgeführt wird (► **Tab. 1**).

Das Grundprinzip der PDT

Grundsätzlich beruht das Prinzip der PDT auf der selektiven Anreicherung von sog. Photosensibilisatoren im erkrankten Gewebe. Es hat sich etabliert, Photosensibilisatoren oder deren Präkursoren anzuwenden, die topisch aufgetragen werden und anschließend in die Haut penetrieren. Hierzu werden in aller Regel 5-Aminolävulinsäure-haltige (5-ALA) Produkte verwendet. 5-ALA gilt als Vorläufersubstanz des eigentlichen Photosensibilisators Protoporphyrin IX (PpIX). PpIX wird nicht direkt aufgetragen, da es aufgrund seines Molekulargewichts nicht in die Haut penetrieren würde. In Deutschland stehen aktuell vier ALA-haltige Produkte zur Verfügung, die zur Durchführung einer PDT verwendet werden können: eine 5-ALA-haltige Nano-

► **Tab. 1** Indikationen der PDT.

Non-Melanoma-Skin-Cancer	Ästhetische Indikation	Entzündliche Dermatosen (Bsp.)
aktinische Keratosen superfizielle BCC noduläre BCC Morbus Bowen	Skinrejuvenation	Acne vulgaris Sarkoidose Necrobiosis lipoidica Lichen sclerosus et atrophicus zirkumskripte Sklerodermie



► **Abb. 1** Belichtung der PDT mit rotem Licht aus einem LED-Lampensystem (630 nm, 37 J/cm²). Kühlung während der Belichtung durch kalte Luft.

emulsion als Gel (Ameluz[®], Biofrontera), zwei Methylester in Cremeform (Metvix[®] und Luxerm[®], Galderma) sowie ein 5-ALA-haltiges Pflaster (Alacare[®], Galderma) [1, 2]. Nach einer Inkubation von 3 h bzw. 4 h (5-ALA-Pflaster) haben sich intrazellulär hohe PpIX-Konzentrationen gebildet. Erfolgt nun die Belichtung mit rotem Licht (► **Abb. 1**), kommt es zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die eine Nekrose und Apoptose der Zellen induzieren. Insgesamt absorbiert PpIX Licht der Wellenlänge zwischen 410 nm und 635 nm mit einem Absorptionsmaximum bei 410 nm (blaues Licht). Aufgrund der geringen Eindringtiefe von blauem Licht hat sich insbesondere bei der Behandlung von Hauttumoren und AK jedoch die Durchführung der PDT mit rotem Licht der Wellenlänge 630 nm etabliert [3, 4]. Vorteil der PDT ist, dass 5-ALA insbesondere von stoffwechselaktiven Tumorzellen aufgenommen und zu PpIX synthetisiert wird, was



► **Abb. 2** Phototoxische Reaktion 2 Tage nach Durchführung einer PDT mit rotem Licht bei aktinischen Keratosen i. S. einer Feldkanzerisierung.

dazu führt, dass die Effekte auf das erkrankte Gewebe beschränkt sind, während das gesunde Gewebe weitestgehend geschützt ist [5, 6].

Hauptnebenwirkung der PDT ist eine zum Teil ausgeprägte Rötung mit Blasen- und Krustenbildung 1–2 Tage nach der Belichtung (► **Abb. 2**). Diese ist auf das Applikationsareal des Photosensibilisators beschränkt und heilt in der Regel nach spätestens 2–3 Wochen folgenlos ab. Eine Narbenbildung nach PDT ist nicht zu erwarten, da die Eindringtiefe mit <2–3 mm die Epidermis nicht überschreitet und somit die Basalmembran intakt bleibt [5]. Ein anderes Problem hingegen stellt die Schmerzhaftigkeit während der Belichtungszeit dar. Diese kann mitunter so stark sein, dass Patienten die Behandlung abbrechen oder weitere Therapiezyklen ablehnen [7, 8]. Hier hat sich in den letzten Jahren mit der sog. Tageslicht-PDT (NDL-PDT, natural daylight-PDT) ein vergleichbar effektives und nahezu schmerzloses Verfahren entwickelt, das seit 2016 zur Behandlung einer Feldkanzerisierung mit milden bis moderaten AK in Deutschland zugelassen ist und auch durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird [1, 9]. Mit dem Produkt Luxerm[®] (Galderma) steht zudem ein Photosensibilisator zur Verfügung, der speziell zur Durchführung der NDL-PDT als Selbstapplikation durch den Patienten entwickelt wurde. Nach Auftragen eines chemischen UV-Schutzes für ca. 15 Minuten werden die AK-Läsionen leicht angeraut, um die Penetration des Photosensibilisators zu erhöhen. Dieser wird anschließend auf das Behandlungsareal aufgetragen. Ein licht- und luftundurchlässiger Verband ist in diesem Fall nicht notwendig. Innerhalb der nächsten 30 Minuten Inkubationszeit werden die Patienten dann gebeten, sich 2 Stunden dem natürlichen Tages-

licht auszusetzen. Während dieser Zeit kommt es zu einer kontinuierlichen Bildung kleiner Mengen von PpIX, noch in den Mitochondrien der erkrankten Zellen lokalisiert, die zeitgleich durch die Lichtexposition aktiviert werden (photodynamische Reaktion). Da der Sensibilisator zu diesem Zeitpunkt noch intrazellulär lokalisiert ist und keine Exkretion in den interzellulären Raum stattgefunden hat, werden hierdurch keine freien Hautnervenendigungen sensibilisiert, was die nahezu fehlende Schmerzhaftigkeit erklärt. Damit diese intrazellulären Prozesse aber ablaufen können, sollte eine Umgebungstemperatur von mindestens 10°C vorliegen, Sonnenschein ist nicht zwangsläufig erforderlich. Am besten geeignet zur Durchführung einer NDL-PDT sind daher die Monate von April bis Oktober [1].

PDT als Therapie aktinischer Keratosen und NMSC

Aktinische Keratosen gelten als Präkanzerosen für Plattenepithelkarzinome (PEK). Man geht davon aus, dass bei einem Patienten mit >5 AK das Risiko bei 6–10% liegt, in den nächsten Jahren ein PEK zu entwickeln [10,11]. Dabei kann weder aufgrund des klinischen Befundes noch anhand histopathologischer Kriterien festgestellt werden, welche AK-Läsion potenziell ein höheres Risiko zur Progression aufweist, sodass empfohlen wird, jede AK-Läsion so früh wie möglich zu behandeln [1,12]. Neben zahlreichen topischen Behandlungsoptionen hat sich hier die PDT als sehr effektives Therapieverfahren etabliert. Man muss eine feldgerichtete PDT für eine Feldkanzerisierung mit AK abgrenzen von einer läsionsgerichteten PDT für isolierte AK-Läsionen. Für die läsionsgerichtete PDT steht seit 2012 ein 5-ALA-haltiges Pflaster zur Verfügung. Dieses durchmisst 4 cm² und enthält 8 mg 5-ALA. Das Pflaster wird direkt auf die zu behandelnde Läsion appliziert. Nach einer Inkubationszeit von 4 h erfolgt die Belichtung mit rotem Licht (630 nm, 37 J/cm²). Vorteil der Behandlung mit dem Pflaster ist das einfache Vorgehen, was sich problemlos in den klinischen Alltag integrieren lässt. Ferner ist der Patient nicht durch lästige Verbände während der Inkubationszeit behindert [1,2,13,14]. Nebenwirkungen wie Rötungen, Blasen- oder Krustenbildung sind auf die Fläche des Pflasters begrenzt und damit für den Patienten nicht so beeinträchtigend wie nach einer flächenhaften PDT. Studien konnten Abheilraten von 82–89% 12 Wochen nach PDT nachweisen. Diese Ergebnisse waren den Abheilraten der Kryotherapie mit 77% deutlich überlegen. Ferner zeigten sich hervorragende kosmetische Ergebnisse ohne postinflammatorische Hypopigmentierungen [13–15]. Wie bereits oben erwähnt, stehen für die feldgerichtete PDT mit rotem Licht die Präparate Ameluz® (5-ALA-Nanoemulsion) und Metvix® (MAL) zur Verfügung. Speziell für die PDT mit natürlichem Tageslicht wurde zudem das Präparat Luxerm® entwickelt® (s.o.). Diese Varianten der PDT sind zugelassen für eine Feldkanzerisierung mit milden bis moderaten AK am Kapillitium und im Gesichtsbereich. Es konnte gezeigt werden, dass die PDT mit MAL mit Ansprechraten von 71–91% zu den effek-

tivsten Therapieverfahren bei AK zählt [16,17]. Für die PDT mit der 5-ALA-Nanoemulsion wurden sogar Ansprechraten von 80–91% 12 Wochen nach Behandlung publiziert [18]. Vorteil dieser Form der PDT ist, dass aufgrund der Flächenbehandlung auch inzipiente AK-Läsionen mitbehandelt werden und so das Auftreten neuer AK verhindert oder zumindest verzögert wird. Dieses konnte auch in Langzeitbeobachtungen nachgewiesen werden [18,19]. Trotz der guten Erfolgsaussichten lehnen immer wieder Patienten eine PDT aufgrund der ausgeprägten Schmerzhaftigkeit ab. Hier konnte sich seit 2015 die NDL-PDT, zugelassen für MAL, etablieren (s.o.). So konnte gezeigt werden, dass die Ansprechraten nach NDL-PDT vergleichbar sind wie nach konventioneller PDT mit rotem Licht (89,2% vs. 92,8%). Auch Nebenwirkungen wie großflächige Rötungen, Krusten- und Blasenbildung waren in beiden Fällen vergleichbar, heilten aber folgenlos mit einem ausgezeichneten kosmetischen Ergebnis ab [1,9,20–22].

Neben der Behandlung von AK hat sich die PDT auch zur Behandlung oberflächlicher Non-melanoma-skin-cancer (NMSC) wie des superfiziellen und nodulären Basalzellkarzinoms (BCC) und des Morbus Bowen bewährt. In diesen Fällen sollte die PDT in der Regel zweimal im Abstand von einer Woche wiederholt werden. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die PDT mit MAL bei superfiziellen und nodulären BCC bis zu einer Tumordicke von 1 mm initial vergleichbare Ansprechraten wie eine Operation zeigte (superfizielle BCC 92,2% vs. 98,2%; noduläre BCC 91% vs. 98%) [23,24]. Jedoch konnten nach PDT häufiger Rezidive beobachtet werden als nach einer Operation [23,24–26]. Demgegenüber waren die kosmetischen Ergebnisse nach PDT aber deutlich ansprechender [23]. Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass die Operation bei BCC immer noch den therapeutischen Goldstandard darstellt. Bei superfiziellen oder nodulären BCC bis zu einer Tumordicke von 1 mm stellt die PDT aber eine gute Alternative dar, v.a. wenn die Läsionen bspw. in der Flächenausdehnung sehr groß sind, eine ästhetisch störende Narbe seitens des Patienten unbedingt vermieden werden soll oder eine Operation aufgrund zahlreicher Begleiterkrankungen nicht möglich ist. Allerdings sollte das Vorhandensein sklerodermiformer, mikronodulärer und/oder pigmentierter Varianten des BCC vor Indikationsstellung für eine topische PDT sicher ausgeschlossen sein, da sie hier nicht ausreichend sicher wirkt.

Auch zur Behandlung des Morbus Bowen ist die zweimalige PDT im Abstand von einer Woche zugelassen. In Studien konnten Abheilraten von 80% 12 Monate nach MAL-PDT beobachtet werden, was der Kryotherapie (67%) und der Therapie mit 5-Fluorouracil (69%) deutlich überlegen war. Auch das kosmetische Ergebnis war deutlich zufriedenstellender [27]. Jedoch scheint der Erfolg maßgeblich vom Alter des Patienten und den histologischen Befunden des Morbus Bowen abzuhängen. Höheres Alter sowie ausgeprägte histopathologische Befunde scheinen das Ergebnis negativ zu beeinflussen und das Rezidivrisiko zu erhöhen, sodass auch hier die Operation den Goldstandard darstellt, die PDT aber individuell eine sehr gute Therapiealternative ist [28].

PDT unter ästhetischen Gesichtspunkten

Im Rahmen der Behandlung von AK mittels PDT wurde immer wieder das gute kosmetische Ergebnis als positiver Nebeneffekt beobachtet, was inzwischen durch zahlreiche Studien bestätigt werden konnte [29]. Eine Vergleichbarkeit dieser Studien ist zwar schwierig, da in den Studienprotokollen unterschiedliche Lichtquellen (IPL, blaues Licht, rotes Licht, gepulster Farbstofflaser) und größtenteils nicht standardisierte ALA-Zubereitungen verwendet wurden, dennoch zeigte sich in der Zusammenschau ein durchweg positiver Effekt hinsichtlich der Hautverjüngung [29]. Dieser zeichnete sich durch eine signifikante Besserung der fleckigen Hyperpigmentierungen, feiner Fältchen und der Rauigkeit aus. Sehr tiefe Falten und Talgdrüsenhyperplasien als Zeichen der Hautalterung konnten jedoch nicht beeinflusst werden [30–32]. Ursächlich für diese hautverjüngenden Effekte scheint ein signifikanter Anstieg der Marker Prolyl-4-Hydroxylase und TGF- β durch die PDT zu sein, was in einer Aktivierung der Fibroblasten und einer nachfolgend gesteigerten Kollagensynthese resultiert. So konnte in Studien eine vermehrte Bildung von Kollagen 1 nach PDT in den oberen Dermis-schichten nachgewiesen werden [33, 34]. Darüber hinaus zeigte sich eine Abnahme der Matrixmetalloproteinasen MMP 1 und 3, die als Kollagen-abbauende Enzyme entscheidende Prozesse der Hautalterung wie z. B. die Fältchenbildung bedingen [33, 35]. Jedoch waren diese Prozesse ca. 6 Monate nach der PDT rückläufig, was darauf schließen lässt, dass eine PDT zur Hautverjüngung keine einmalige Behandlung darstellt, sondern regelmäßig wiederholt werden muss, um das gute kosmetische Ergebnis aufrecht zu erhalten [29, 34]. Ferner kann das Ergebnis durch Kombinationsverfahren verbessert werden. Als besonders effektiv hat sich das sog. Microneedling nach Sensibilisatorapplikation oder eine Vorbehandlung mit einem fraktionierten CO₂-Laser oder Er:YAG-Laser vor Auftragen des Photosensibilisators erwiesen. Durch beide Verfahren werden kleine Kanäle in der Epidermis erzeugt, die die Penetration des Photosensibilisators und damit die Wirksamkeit steigern [36–39]. Darüber hinaus gibt es positive Berichte über Vorbehandlungen mit milden chemischen Peelings mit α -Hydroxy-Säure oder Salicylsäure bis zu 3 Tage vor Durchführung der PDT [36–39]. Nach entsprechender Vorbehandlung zeigt sich aufgrund der gesteigerten Effektivität nicht selten ein prolongierter Verlauf phototoxischer Reaktionen wie Rötung, Krusten- und Blasenbildung, worüber die Patienten aufgeklärt werden müssen [36–40]. Trotz der guten Datenlage ist die Durchführung einer PDT aus ästhetischen Gesichtspunkten bisher off label, sodass es kein allgemein gültiges Standardverfahren gibt, um derartige Effekte zu erzielen. So liegt es in der Entscheidung des Behandlers, ob eine entsprechende Vorbehandlung durchgeführt wird oder nicht. Auch die Wahl der Lichtquelle ist nicht vorgegeben. Wie bereits oben erwähnt, zeigten sich vergleichbare Ansprechraten nach PDT mit IPL, blauem Licht, mithilfe des gepulsten Farbstofflasers sowie nach klassischer PDT mit rotem Licht [29, 41, 42]. Jedoch scheint die Behandlung mittels IPL-Lasers aufgrund der sehr kurzen Belichtungszeit etwas weniger schmerzhaft zu sein als eine PDT mit rotem Licht [43]. Dennoch sollte bei ausgeprägtem UV-Schaden der Haut mit gegebenenfalls gleichzeitigem Vorliegen

milder AK eine PDT mit rotem Licht unter standardisierten Bedingungen (s.o.) gewählt werden [41]. Zudem wird immer wieder diskutiert, ob eine PDT mit natürlichem Tageslicht als einfaches und kostengünstiges Verfahren nicht ähnliche Effekte zur Hautverjüngung aufweist wie eine PDT mit rotem Licht, da eine entsprechende Effektivität zur Behandlung von AK ja bereits nachgewiesen werden konnte (s.o.). Hier müssen jedoch weiterführende Studien und Untersuchungen durchgeführt werden, um den kosmetischen Vorteil zu belegen [44].

PDT als Therapie entzündlicher Dermatosen

Seit Jahren wird der Einsatz der PDT zur Behandlung entzündlicher Dermatosen wie der Akne vulgaris, Necrobiosis lipoidica, Sarkoidose oder sklerosierender Hauterkrankungen diskutiert und untersucht.

Besonders gut untersucht ist die Behandlung der **Akne vulgaris** mittels PDT. Allgemein wird von einer 54–68%igen Besserung der Akneläsionen 12 Wochen nach PDT gesprochen [45]. Jedoch basieren diese Aussagen auf zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Protokollen, Lichtquellen und ALA-Zubereitungen, was eine objektive Beurteilung schwierig macht. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine PDT die Talgproduktion sowie die Menge an Propionibacterium acnes reduziert [46, 47]. So konnten Hongcharu et al. zeigen, dass es 20 Wochen nach einer PDT mit einer ALA-Zubereitung und anschließender Belichtung mit einer Breitbandlichtquelle (550–700 nm) zu einer reduzierten Talgproduktion und verminderten bakteriellen Porphyrin-fluoreszenz kam. Histologisch zeigten sich deutlich verkleinerte und teils zerstörte Talgdrüsen im Vergleich zu unbehandelten Arealen. Diese histopathologischen Beobachtungen entsprachen dem deutlich besseren klinischen Bild mit signifikant besserer Abheilung der Akneläsionen im Vergleich zu unbehandelten Arealen [48]. Wiegell et al. untersuchten den Einfluss von ALA vs. MAL als Photosensibilisator bei einer PDT zur Behandlung der Akne vulgaris. 15 Patienten mit einer entzündlichen Akne vulgaris wurden im Halbseitenvergleich mit MAL-PDT vs. ALA-PDT behandelt. 12 Wochen nach der Behandlung zeigte sich eine 59%ige Reduktion der Akneläsionen ohne signifikanten Unterschied im Seitenvergleich. Die Patienten berichteten über zum Teil starke Schmerzen während der Belichtungszeit. Anschließend zeigten sich eine Rötung, Pusteln und Krusten. Die Nebenwirkungen schienen im Bereich der mit ALA behandelten Seite etwas stärker ausgeprägt zu sein, heilten aber folgenlos ab [49]. Zusammenfassend kann eine PDT im Einzelfall bei therapieresistenten Verläufen der Akne vulgaris einen sinnvollen Therapieversuch im Off-label-Use darstellen, weitere randomisierte Studien sind aber erforderlich, um eine allgemein gültige Therapieempfehlung auszusprechen.

Bei der **Necrobiosis lipoidica** handelt es sich um eine granulomatöse Erkrankung unklarer Genese, welche häufig mit einem Diabetes mellitus assoziiert ist. Gekennzeichnet ist die Necrobiosis lipoidica durch das Auftreten teils bizarr konfigurierter, gelb-roter Plaques im Bereich der Tibiavorderkante, die häufig ulzerieren. Problematisch sind die nicht seltenen thera-

pierefraktären Verläufe dieses Krankheitsbildes. Hier konnten einige Fälle berichtet werden, bei denen es unter Anwendung einer PDT zu einer Besserung des Befundes gekommen ist. Borgia et al. berichten von einer 44-jährigen Frau mit ausgeprägter, therapierefraktärer Necrobiosis lipoidica, bei der nach Durchführung einer PDT (6 Sitzungen im Abstand von 2 Wochen) mit 5-ALA eine deutliche Befundbesserung mit Abheilung der Ulzera beobachtet wurde [50]. Ein weiterer Fallbericht beschreibt das Bild einer 60-jährigen Patientin mit einer seit 10 Jahren bestehenden Necrobiosis lipoidica. Nach 6-maliger MAL-PDT im Abstand von 1 Woche zeigte sich eine klinische und histologische Abheilung des Befundes [51]. Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 18 Patienten konnte eine Ansprechrate von 39% nach PDT mit rotem Licht beobachtet werden, wobei es nur in einem Fall zu einer vollständigen Abheilung nach insgesamt 9 Zyklen PDT kam [52].

Ferner gibt es einzelne Berichte über erfolgreiche Behandlungen einer kutanen **Sarkoidose** mittels wiederholter PDT-Sitzungen [53, 54]. Größere Studien oder Fallserien fehlen jedoch, um hier eine allgemein gültige Aussage treffen zu können.

Der genaue Wirkmechanismus der PDT zur Behandlung inflammatorischer und granulomatöser Erkrankungen ist bisher unbekannt. Es wird vermutet, dass es ähnlich wie bei den ästhetischen Effekten durch die PDT zu einer immunmodulatorischen Wirkung kommt und das entzündliche Infiltrat beeinträchtigt wird. Ferner machen die Fallberichte deutlich, dass i. d. R. mehrere PDT-Sitzungen in kurzen Abständen notwendig sind, um bei entzündlichen und granulomatösen Dermatosen einen Effekt zu erzielen [55]. Aufgrund dieses aufwendigen, nicht standardisierten Verfahrens, der dünnen Datenlage sowie der fehlenden Zulassung kann daher die PDT bei entzündlichen und granulomatösen Erkrankungen nicht generell als Therapieoption empfohlen werden.

Immer wieder wird auch ein Einfluss der PDT bei **sklerosierenden Hauterkrankungen** diskutiert. So gibt es eine kleine Fallserie, die über eine positive Wirkung der PDT bei zirkumskripter Sklerodermie berichtet. Insgesamt 5 Patienten erhielten eine PDT mit 3% 5-ALA und anschließender Belichtung mit einer inkohärenten Lichtquelle (40 mW/cm², 10 J/cm²). Diese Behandlung wurde 1–2-mal pro Woche über 3–6 Monate durchgeführt. Darunter zeigte sich in allen Fällen eine deutliche Besserung der Sklerosierung. Als Nebenwirkung wurde eine vorübergehende Hyperpigmentierung beschrieben [56]. Eine weitere Publikation beschreibt eine Verbesserung des Pruritus bei einem Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva. Insgesamt wurden 12 Patienten mittels PDT behandelt. 5 Stunden nach Applikation einer 20%igen 5-ALA-Lösung erfolgte eine Belichtung mittels Farbstofflaser. Diese Behandlung wurde im überwiegenden Fall nur einmal durchgeführt. 6–8 Wochen nach der Behandlung zeigte sich bei 10 der 12 Patienten eine deutliche Besserung des Juckreizes, die ca. 6 Monate anhielt. Die Schmerzempfindungen während der Belichtungszeit waren sehr unterschiedlich. Während 8 Patientinnen keinerlei Schmerzmittel benötigten, erhielten 3 der Patientinnen intravenöse Opioide [57]. Neuere Fallberichte oder Untersuchungen liegen jedoch nicht vor, sodass hier keine allgemein gültige Therapieempfehlung gegeben werden kann.

Insgesamt handelt es sich in allen Fällen um kleine Untersuchungsreihen mit geringen Fallzahlen. Zudem erfolgten die Behandlungen in den meisten Fällen nicht mit den heute zugelassenen Photosensibilisatoren. Ferner variieren die verwendeten Lichtquellen und Protokolle sehr, sodass für entzündliche, granulomatöse und sklerosierende Dermatosen aktuell die PDT nicht allgemein empfohlen werden kann. Bei sehr therapierefraktären Befunden kann sie in Einzelfällen sicherlich einen zusätzlichen Therapieversuch im off-label-Use darstellen. Zudem sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, dass in der Regel wiederholte Sitzungen über einen längeren Zeitraum notwendig sind, um überhaupt einen Therapieerfolg zu erzielen.

Interessenkonflikt

T. Hommel: TH hat als Prüfärztin an klinischen Studien im Indikationsgebiet der Firmen Almirall, Biofrontera, Galderma und Leo teilgenommen, sowie Vortrags- und Beratungshonorare von Biofrontera und Galderma erhalten.

R.-M. Szeimies: RMS hat als Prüfärztin an klinischen Studien im Indikationsgebiet der Firmen Almirall, Biofrontera, Galderma und Leo teilgenommen, von den genannten Firmen sowie photonamic Vortrags- und Beraterhonorare erhalten und ist Mitglied in Advisory Boards von Almirall, Biofrontera, Galderma, ISDIN, Leo, photonamic und Pierre-Fabre. RMS war ferner an der Entwicklung eines ALA-haltigen TTS und einer LED-Lampe zur PDT beteiligt.

Literatur

- [1] Hommel T, Szeimies RM. Actinic keratoses. *Hautarzt* 2016; 67: 867–875
- [2] Strunk T, Szeimies RM. Aktinische Keratosen. *Pathogenese, Klinik und moderne Therapieoptionen*. *Hautarzt* 2014; 65: 241–252
- [3] 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; 2: 137–148
- [4] Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 536–544
- [5] Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 483–490
- [6] Lee PK, Kloser A. Current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of MAL/PDT and ALA/PDT. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 925–930
- [7] Wiegell SR. Update on photodynamic treatment for actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol* 2015; 46: 122–128
- [8] Szeimies RM, Torezan L, Niwa A et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 150–159
- [9] Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 740–746
- [10] Marks R, Foley P, Goodman G et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115: 649–655

- [11] Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029–1031
- [12] Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 991–997
- [13] Hauschild A, Stockfleth E, Popp G et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1066–1074
- [14] Szeimies RM, Stockfleth E, Popp G et al. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol* 2010; 162: 410–414
- [15] Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One* 2014; 9: e96829
- [16] Szeimies RM, Karrer S, Bäcker H. Therapeutic options for epithelial skin tumors. Actinic keratoses, Bowen disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Hautarzt* 2005; 56: 430–440
- [17] Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258–262
- [18] Dirschka T, Radny P, Dominicus R et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 825–836
- [19] Szeimies RM, Torezan L, Niwa A et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 150–159
- [20] Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 673–679
- [21] Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2342–2348
- [22] Fargnoli MC, Piccioni A, Neri L et al. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1926–1932
- [23] Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8–20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1302–1311
- [24] Rhodes LE, de Rie M, Enström Y et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17–23
- [25] Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs. surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1131–1136
- [26] Zou Y, Zhao Y, Yu J et al. Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2016; Jun 30. doi:10.1111/jocd.12236. [Epub ahead of print]
- [27] Morton C, Horn M, Leman J. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 2006; 142: 729–735
- [28] Westers-Attema A, Lohman BG, van den Heijkant F et al. Photodynamic therapy in Bowen's disease: influence of histological features and clinical characteristics on its success. *Dermatology* 2015; 230: 55–61
- [29] 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; 2: 137–148
- [30] Szeimies RM, Torezan L, Niwa A et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 1: 150–159
- [31] Ruiz-Rodríguez R, López L, Candelas D et al. Photorejuvenation using topical 5-methyl aminolevulinate and red light. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 633–637
- [32] Zane C, Capezzeri R, Sala R et al. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med* 2007; 3: 203–209
- [33] 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; 1: 85–95
- [34] Orringer JS, Voorhees JJ, Hamilton T et al. Dermal matrix remodeling after nonablative laser therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 5: 775–782
- [35] Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Vieira MT et al. Photorejuvenation with topical methyl aminolevulinate and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study. *Dermatol Surg* 2010; 1: 39–48
- [36] Szeimies RM, Lischner S, Philipp-Dormston W et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: treatment options – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 7: 632–636
- [37] Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1262–1269
- [38] Torezan L, Chaves Y, Niwa A et al. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg* 2013; 8: 1197–1201
- [39] Peterson JD, Goldman MP. Rejuvenation of the aging chest: a review and our experience. *Dermatol Surg* 2011; 37: 555–571
- [40] Lehmann P. Side effects of topical photodynamic therapy. *Hautarzt* 2007; 7: 597–603
- [41] 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
- [42] Zhang HY, Ji J, Tan YM et al. Evaluation of 5-aminolevulinic acid-mediated photorejuvenation of neck skin. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 498–509
- [43] Ruiz-Rodríguez R, Sanz-Sánchez T, Córdoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002; 8: 742–744
- [44] Le Pillouer-Prost A, Cartier H. Photodynamic Photorejuvenation: A Review. *Dermatol Surg* 2016; 42: 21–30
- [45] Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 267–278
- [46] Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1093–1095

- [47] Kim M, Jung HY, Park HJ. Topical PDT in the Treatment of Benign Skin Diseases: Principles and New Applications. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 23259–23278
- [48] 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
- [49] Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 647–651
- [50] Borgia F, Vaccaro M, Cantavenera LG et al. Ulcerative necrobiosis lipoidica successfully treated with photodynamic therapy: case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 516–518
- [51] Heidenheim M, Jemec GBE. Successful treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1548–1550
- [52] Berking C, Hegyi J, Arenberger P et al. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica – a multicenter study of 18 patients. *Dermatology* 2009; 218: 136–139
- [53] Patterson C. Successful treatment of cutaneous sarcoid by photodynamic therapy with minimal discomfort using a fractionated dosing regime. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 276–277
- [54] Wilsmann-Theis D, Bieber T, Novak N et al. Photodynamic therapy as an alternative treatment for cutaneous sarcoidosis. *Dermatology* 2008; 217: 343–346
- [55] Karrer S, Szeimies RM. Photodynamic therapy: non-oncologic indications. *Hautarzt* 2007; 58: 585–596
- [56] Karrer S, Abels C, Landthaler M. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 26–27
- [57] Hillemanns P, Untch M, Pröve F et al. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 71–74