

Diplomarbeit

**Photodynamische Therapie mit Blaulicht bei
aktinischen Keratosen**

eingereicht von

Nicole Höllweger

Mat.Nr.: 0433045

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Angelika Hofer

und

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Legat

Ort, Datum

Unterschrift.....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift.....

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Hauptbetreuerin Univ.-Prof. Dr. med.univ. Angelika Hofer, die mir die Diplomarbeit im Fachgebiet Dermatologie ermöglichte und mich bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützte.

Ich möchte mich auch bei meinem Zweitbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Legat für die Durchsicht meiner Diplomarbeit und die konstruktiven Anmerkungen dazu bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. univ. Peter Wolf für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Ulrike und Wolfgang Höllweger, die mir das Studium ermöglicht haben. Ohne die Unterstützung meiner Eltern und deren festen Glauben an mich wäre es mir nicht möglich gewesen, das Studium und all die damit verbundenen Herausforderungen zu meistern.

Ein herzlicher Dank gilt auch meinen Freunden, die mir in der Studienzeit zur Seite gestanden sind.

Die vorliegende Arbeit wurde im generischen Maskulinum, das sowohl männliche als auch weibliche Personen beinhaltet, verfasst, um die Lesbarkeit zu erleichtern.

1 Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagung	3
1 Inhaltsverzeichnis	5
2 Tabellenverzeichnis	7
3 Abbildungsverzeichnis	9
4 Abkürzungsverzeichnis	10
5 Zusammenfassung	12
6 Abstract.....	14
7 Grundlagen der photodynamischen Therapie.....	16
7.1 Definition	16
7.2 Geschichtliche Entwicklung.....	16
7.3 Physikalische Grundlagen.....	18
7.4 Wirkmechanismus.....	19
7.5 Photosensibilisatoren	21
7.6 Lichtquellen	22
7.7 Praktische Durchführung.....	23
7.8 Nebenwirkungen	25
8 Indikationen für die PDT in der Dermatologie	26
8.1 Nicht onkologische Indikationen.....	26
8.1.1 Verruca vulgaris.....	26
8.1.2 Akne vulgaris	28
8.1.3 Psoriasis vulgaris.....	31
8.2 Onkologische Indikationen	34
8.2.1 Aktinische Keratosen	34
8.2.2 Basalzellkarzinom.....	34
8.2.3 Morbus Bowen.....	37
8.2.4 Plattenepithelkarzinom	38
8.2.5 Mycosis fungoides	39
9 Das dermatologische Krankheitsbild der aktinischen Keratosen	41
9.1 Definition	41
9.2 Klinik.....	41
9.3 Histologie	42
9.4 Pathogenese	43

9.5	Epidemiologie.....	43
10	Therapeutisches Management bei aktinischen Keratosen	45
10.1	Photodynamische Therapie.....	45
10.2	Chirurgische Therapie	54
10.3	Kryotherapie.....	55
10.4	Topische Therapie.....	56
10.4.1	5-FU	56
10.4.2	Imiquimod.....	57
10.4.3	Diclofenac.....	58
10.5	Guidelines für das therapeutische Vorgehen bei AK.....	59
11	Vergleich Blaulicht- / Rotlicht-PDT bei aktinischen Keratosen.....	64
11.1	Therapieregime	64
11.2	Wirksamkeit.....	65
12	Studie	68
12.1	Hintergrund und Fragestellung.....	68
12.2	Patienten und Methodik.....	68
12.2.1	Patienten	68
12.2.2	Methodik.....	71
12.2.3	Statistik.....	73
12.3	Ergebnisse	73
12.3.1	Klinisches Ergebnis bei der 1. Kontrolle	73
12.3.2	Rezidiv.....	76
12.3.3	Schmerz	79
12.3.4	Klinisches Ergebnis in Abhängigkeit verschiedener Parameter.....	81
12.3.5	Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Dosis	86
12.3.6	Zusammenhang zwischen Dosis und Schmerz.....	86
12.3.7	Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Schmerz	87
12.4	Diskussion.....	88
13	Literaturverzeichnis	96
14	Anhang.....	107

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spektralfarben des Lichts	18
Tabelle 2: Nebenwirkungen der PDT	25
Tabelle 3: Studienergebnis Stender et al.	27
Tabelle 4: Studien zur Wirksamkeit der MAL-PDT bei Akne vulgaris im Gesicht	30
Tabelle 5: Auswahl an bisher durchgeführten Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der topischen ALA-PDT bei Psoriasis vom Plaque-Typ	33
Tabelle 6: Studien zur PDT bei nodulären Basaliomen	35
Tabelle 7: Studien zur PDT bei superfiziellen Basaliomen	36
Tabelle 8: Studienergebnis Morton et al.	37
Tabelle 9: histologische Klassifikation der AK nach Röwert-Huber et al.	42
Tabelle 10: Studien zur MAL-PDT mit Rotlicht bei AK.....	48
Tabelle 11: Studien zur ALA-PDT mit Blaulicht bei AK.....	53
Tabelle 12: Studienergebnis Krawtchenko et al.	56
Tabelle 13: Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen bei AK	60
Tabelle 14: Therapieprotokolle für die topische PDT mit Blau- und Rotlicht.....	64
Tabelle 15: Bewertungsskala Fluoreszenz.....	71
Tabelle 16: Bewertungskriterien für das klinische Ergebnis	73
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Schmerzintensität.	81
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: Lokalisationen gesamt.....	82
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: Kapillitium	82
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: Gesicht	83
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: HR und UA	83
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: Lokalisationen gesamt.....	84
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: Kapillitium	84
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: Gesicht	85

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis:

HR und UA	85
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Dosis.....	86
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Dosis und Schmerz	86
Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Schmerz.....	87

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung des phototoxischen Effektes aus dem Zusammenspiel von Photosensibilisator, Sauerstoff und Licht.....	19
Abbildung 2: Häm-Biosyntheseweg.....	20
Abbildung 3: AK am Kapillitium: Foto vor der PDT.....	60
Abbildung 4: Foto nach der PDT	60
Abbildung 5: Therapie-Algorithmus bei aktinischen Keratosen	63
Abbildung 6: Diagramm zur MAL-PDT + Rotlicht bei AK.....	66
Abbildung 7: Diagramm zur ALA-PDT + Blaulicht bei AK.....	66
Abbildung 8: Organigramm zur Patientenauswahl und Aufteilung auf die drei verschiedenen Lokalisationsgruppen	69
Abbildung 9: Geschlechterverteilung: Patienten gesamt	70
Abbildung 10: Geschlechterverteilung: Gesicht.....	70
Abbildung 11: Geschlechterverteilung: HR und UA.....	70
Abbildung 12: Strahlerkennlinie der PDT-Leuchtstofflampe Waldmann® F-36W/blue V	72
Abbildung 13: Klinisches Ergebnis bei 1. Kontrolle: Lokalisationen gesamt.....	74
Abbildung 14: Klinisches Ergebnis bei 1. Kontrolle unterteilt in Gruppen: Kapillitium, Gesicht, Handrücken und Unterarme.....	75
Abbildung 15: Rezidiv: Lokalisationen gesamt	76
Abbildung 16: Rezidiv unterteilt in Gruppen: Kapillitium, Gesicht, Handrücken und Unterarme	78
Abbildung 17: Durchschnittliche Schmerzintensität in Abhängigkeit von der Lokalisation	79
Abbildung 18: Durchschnittliche Schmerzintensität in Abhängigkeit des Geschlechts	80

4 Abkürzungsverzeichnis

ALA	Aminolävulinsäure
AK	aktinische Keratose(n)
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CCCR	Complete Clinical Clearance Rate
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CR	Complete Response
DNA	Desoxyribonukleinsäure
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
FU	Fluorouracil
g	Gramm
GABA	γ-Aminobuttersäure
h	Stunde
Hp	Hämatoporphyrin
HpD	Hämatoporphyrin-Derivat
HPV	humanes Papillomavirus
HR	Handrücken
HV	Hautveränderung
i.v.	intravenös
J/cm ²	Joule pro Quadratzentimeter
LED	Light Emitting Diode
m.	mit
MAL	Methylaminolävulinsäure
MF	Mycosis fungoides
mm	Millimeter
NA	nicht angegeben
nm	Nanometer
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
NW	Nebenwirkung

Pat.	Patienten
PDT	photodynamische Therapie
PG-E2	Prostaglandin-E2
PpIX	Protoporphyrin IX
PR	Partial Response
PUVA	Psoralen plus UVA
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	Reactive Oxygen Species (reaktive Sauerstoffspezies)
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
Sek.	Sekunde
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UA	Unterarme
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
W/cm ²	Watt pro Quadratzentimeter
z.B.	zum Beispiel

5 Zusammenfassung

Die photodynamische Therapie (PDT), deren Wirkung auf der Zerstörung von maligne entarteten Zellen durch das Zusammenspiel von Licht, einem Photosensibilisator und Sauerstoff beruht, wird seit dem 20. Jahrhundert in verschiedenen medizinischen Fachrichtungen sowohl zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen der Haut und Schleimhaut, als auch für nicht-onkologische Indikationen eingesetzt. Die topische photodynamische Therapie ist minimal invasiv, führt zu einer narbenfreien Wundheilung mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen und bietet auch die Möglichkeit zur Kombination mit anderen Therapieverfahren. Aufgrund dieser Vorteile konnte sich die topische PDT mit Rot- und Blaulicht über die letzten Jahre als modernes Therapieverfahren in der Dermatologie etablieren.

Neben einer ausführlichen Literaturrecherche zur topischen PDT mit Rot- und Blaulicht in der Dermatologie, liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit vor allem auf der topischen PDT mit Blaulicht bei aktinischen Keratosen.

Die aktinische Keratose ist ein In-situ-Karzinom der Haut, welches durch Proliferation atypischer Keratinozyten in der Epidermis definiert ist und ohne Therapie in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann. Aktinische Keratosen (AK) entstehen aufgrund chronischer UV-Schädigung der Haut durch jahrelange ungeschützte Sonnenexposition und stellen, aufgrund der Tatsache der steigenden Prävalenzrate dieses Krankheitsbildes im höheren Lebensalter, in unserer immer älter werdenden Bevölkerung ein zunehmendes Problem dar. Die Wahl der geeignetsten Therapie aus einem breiten Spektrum möglicher Behandlungsoptionen für AK gestaltet sich bei einem multimorbiden Patientengut höheren Lebensalters und damit verbundener niedriger Compliance schwierig. Die topische PDT, sowohl mit Rot-, als auch mit Blaulicht, ist eine wirkungsvolle Behandlungsmethode bei AK, wie zahlreiche klinische Studien beweisen.

In unserer Studie haben wir uns mit der Wirksamkeit der niedrigdosierten PDT mit Blaulicht in Kombination mit dem Photosensibilisator Aminolävulinsäure (ALA-PDT 450) bei älteren Patienten mit multiplen AK an verschiedenen Lokalisationen beschäftigt. Dieses Therapieregime wird an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz bereits seit mehreren Jahren durchgeführt und war bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht Gegenstand einer klinischen Studie. Die verwendete Bestrahlungszeit bei der ALA-PDT 450 ist deutlich kürzer als bei den in bisherigen

klinischen Studien angewandten Therapieregimen zur Behandlung der AK und stellt daher für den Patienten eine geringere Belastung dar.

Wir haben die niedrigdosierte PDT mit Blaulicht bei multiplen aktinischen Keratosen im Hinblick auf den Therapieerfolg und weitere Faktoren, wie Rezidivrate, Schmerzintensität und Korrelation zwischen dem klinischen Ergebnis und verschiedenen therapiebezogenen Parametern, retrospektiv untersucht. Die Studie beinhaltet die Daten von 105 Patienten, die aufgrund AK im Gesicht, am Kapillitium und an Handrücken und Unterarmen ein- oder mehrmals mit der ALA-PDT 450 therapiert wurden.

Wir können mit unseren Daten erstmals zeigen, dass auch mit der niedrigdosierten PDT mit Blaulicht gute Ergebnisse bei der Behandlung aktinischer Keratosen erzielt werden können.

6 Abstract

Photodynamic therapy (PDT), whose effect is based on the destruction of malignantly degenerated cells by the interaction of light, a photosensitizer, and oxygen, is used in various medical fields both for the treatment of oncological diseases of the skin and mucous membrane and for non-oncological indications since the 20th century. The topical photodynamic therapy is minimal invasive, leads to a scar-free wound-healing with excellent cosmetic outcome, and offers also the possibility for combination with other therapeutic procedures. Due to these advantages topical PDT with red and blue light could be established as a modern treatment procedure in Dermatology over the last decade.

Apart from a detailed literature research on topical PDT with red and blue light in Dermatology, the focus of this work is particularly based on the topical photodynamic therapy with blue light for actinic keratoses.

The actinic keratosis is an in-situ carcinoma of the skin, which is defined by proliferation of atypical keratinocytes in the epidermal layer and can change into an invasive squamous cell carcinoma, if no treatment is accomplished. Actinic keratoses (AK) develop because of chronic solar damage of the skin through unprotected sun exposure and represent, due to the fact of the increasing prevalence of this skin disease in the elderly, a growing problem in our aging population. The choice of the most suitable therapy from a wide range of possible treatment options for AK becomes difficult with multi-morbid patients of advanced age and associated low compliance. Topical photodynamic therapy both with red and blue light is an effective treatment method for AK, as numerous clinical studies prove.

In our study we analyzed the effectiveness of the low-dose blue-light-PDT in combination with the photosensitizer aminolaevulinic acid (ALA-PDT 450) in elderly patients with multiple AK at different locations. This therapy regimen is carried out at the Department of Dermatology and Venerology in Graz for several years and has not yet been subject of a clinical study at this Department. The irradiation time with ALA-PDT 450 is shorter than with previously used regimens in clinical trials for topical PDT in AK and therefore is a lower burden for the patient.

We examined the low-dose blue-light-PDT at multiple AK with regard to the therapy success and further factors, like recurrence rate, pain intensity, and correlation between the clinical result and different treatment-related parameters, retrospectively.

The study contains the data of 105 patients who were treated with ALA-PDT 450 due to AK on the face, scalp, and back of the hands and forearms.

With our data we are able to show for the first time that also with low-dose blue-light-PDT good results can be achieved in treating actinic keratoses.

7 Grundlagen der photodynamischen Therapie

7.1 Definition

Die photodynamische Therapie (PDT) wird seit dem 20. Jahrhundert in verschiedenen medizinischen Fachrichtungen sowohl zur Behandlung von Tumoren und prämaligen Läsionen der Haut und Schleimhaut, als auch für nicht-onkologische Indikationen eingesetzt.

Die Wirkung dieses Therapieverfahrens beruht auf der Zerstörung von maligne entarteten Zellen durch den kombinierten Einsatz von Licht, einem Photosensibilisator und Sauerstoff. Der exogen applizierte Photosensibilisator reichert sich spezifisch im Tumorgewebe an und absorbiert Licht einer bestimmten Wellenlänge. Nach der Bestrahlung mit Licht und der daraus resultierenden Bildung von zytotoxisch reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wird fast ausschließlich tumoröses Gewebe durch Apoptose und Nekrose zerstört und das umgebende gesunde Gewebe geschont. (1), (2), (3)

Da die PDT minimal invasiv ist, eine narbenfreie Wundheilung mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen ermöglicht und auch mit anderen Therapieverfahren kombiniert werden kann, hat sich diese Therapieform in der Dermatologie zur Behandlung von Hauttumoren, Präkanzerosen und anderen Hauterkrankungen bewährt. (4)

7.2 Geschichtliche Entwicklung (5), (6), (7)

Die Geschichte der PDT steht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung von neuen Medikamenten gegen Malaria, mit der sich Prof. Dr. Hermann von Tappeiner, Vorstand des Pharmakologischen Institutes der Universität in München, gegen Ende des 19. Jahrhunderts beschäftigte. Oskar Raab, ein Münchner Medizinstudent, machte im Rahmen der Forschungsarbeiten für seine Dissertation bei Prof. Tappeiner 1897 die Entdeckung, dass die Toxizität des Farbstoffes Acridin gegenüber Protozoen bei gleicher Konzentration höher war, wenn Licht einwirkte. Dieses Forschungsergebnis gab Anlass zu weiteren Untersuchungen und es konnte gezeigt werden, dass auch Farbstoffe, wie Chinin, Phosphin und Eosin unter Beleuchtung denselben Effekt hatten.

Zum Wirkmechanismus dieses Phänomens gab es allerdings unterschiedliche Sichtweisen: Während von Tappeiner überzeugt war, dass die Toxizität der Farbstoffe Fluoreszenz-mediiert war und für diesen Effekt 1904 den Begriff

„photodynamische Reaktion“ prägte, konnten Georges Dreyer in Kopenhagen und Albert Neisser in Breslau diese Ansicht nicht teilen. Dreyer erforschte die Wirkung von Licht auf Bakterien und glaubte, dass die Sensibilisierung gegenüber dem roten Lichtspektrum und nicht die Absorption für die photodynamische Reaktion verantwortlich sei.

Die ersten Versuche am Menschen wurden 1903 durchgeführt. Hermann von Tappeiner und Albert Jesionek behandelten Hauttumore sowie syphilitische und tuberkulöse Hautläsionen mit topischer Applikation von Eosin und nachfolgender Bestrahlung mit Sonnenlicht oder Licht von einer Kohlebogenlampe. Die Freude über die guten Behandlungsergebnisse wurde jedoch durch schnelles Rezidivieren der Hautläsionen getrübt. Auch Georges Dreyer musste seine Versuche an Patienten mit Lupus vulgaris, denen er eine sterile Erythrosinlösung in die Haut injizierte und dann mit sichtbarem Licht bestrahlte, aufgrund von schweren Nebenwirkungen, wie Narbenbildung und starken Schmerzen, abbrechen.

Im Jahre 1911 publizierte Walter Hausmann seine Forschungsergebnisse über Hämatoporphyrin (Hp) als potenten Photosensibilisator. Diese Erkenntnis veranlasste Friedrich Meyer-Betz, Assistenzarzt an der Universitätsklinik München, im Oktober 1912 ein Experiment an sich selbst durchzuführen. Nach einer Injektion von 0,2 g Hp bestrahlte er einen Teil seines Unterarmes mit Licht, was zu einer Ulzeration im Bereich des Bestrahlungsfeldes führte. Einige Tage nach der Injektion kam es während einer Zugfahrt zum Auftreten einer ausgeprägten phototoxischen Reaktion, die mit einer Schwellung und Schmerzen der dem Sonnenlicht ausgesetzten Körperhälfte einherging.

1955 gelang es Samuel Schwartz ein Hämatoporphyrin-Derivat (HpD) herzustellen und somit schwere phototoxische Nebenwirkungen zu reduzieren. Wie auch schon Hämatoporphyrin konnte dessen Derivat nicht nur als Photosensibilisator eingesetzt werden, sondern ermöglichte auch die Detektion von neoplastischem Gewebe aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaft.

Thomas Dougherty führte 1978 an 25 Patienten mit Hauttumoren eine HpD-PDT mit Licht des roten Spektrums durch und erzielte ein sehr gutes Therapieergebnis. Dennoch war die systemische Applikation von HpD nicht komplikationslos: Nach der Verabreichung dieses Photosensibilisators kam es zu einer mehrere Wochen andauernden generalisierten Photosensibilisierung der Haut.

Ein Meilenstein für die Etablierung der PDT in der Dermatologie gelang James Kennedy im Jahre 1990 mit der Einführung von Aminolävulinsäure (ALA), einem Porphyrinvorläufer. Wegen des niedrigen Molekulargewichts kann ALA auch lokal appliziert werden und führt zu keiner generalisierten Photosensibilisierung.

7.3 Physikalische Grundlagen

Der physikalische Hintergrund der photodynamischen Therapie umfasst vor allem den Bereich der Optik.

Unter dem Begriff Licht versteht man elektromagnetische Wellen. Zu den für die PDT wichtigsten physikalischen Größen gehören die Lichtintensität und die Energiedosis. Die Lichtintensität wird in W/cm^2 angegeben und entspricht dem Energiestrom pro Fläche. Die Energiedosis, auch Lichtdosis genannt, ergibt sich aus der Zeit und der Lichtintensität, mit der die Bestrahlung eines Gewebeareals erfolgt. Ihre Einheit ist J/cm^2 . (8), (9)

Der für unser Auge sichtbare Bereich des Lichts liegt zwischen ca. 400 und 800 nm (8). Bestimmte Wellenlängenbereiche des sichtbaren Lichts sind jeweils unterschiedlichen Farbtönen zugeordnet, man spricht von den Spektralfarben des Lichts. (10)

Farbe	violett	blau	grün	gelb	orange	rot
≈Wellenlänge in nm	380–420	420–490	490–575	575–585	585–650	650–750

Tabelle 1: Spektralfarben des Lichts (10)

Die Wahl des richtigen Lichtspektrums für die PDT hängt von mehreren Faktoren ab: Damit die Wirksamkeit der PDT gewährleistet wird, muss Licht in das zu behandelnde Gewebe weit genug eindringen können, um den dort angereicherten Photosensibilisator zu aktivieren. Die Eindringtiefe von elektromagnetischen Wellen in die Haut wird jedoch aufgrund von Streuung und Absorption durch körpereigene Bestandteile, zu denen der rote Blutfarbstoff Hämoglobin, Eiweiße und Melanin gehören, beschränkt. Der Wellenlängenbereich, in dem das Licht am wenigsten von Strukturen des Körpers abgeschwächt wird, liegt etwa zwischen 600 und 1000 nm und heißt optisches Fenster. Bei der Auswahl eines für die Lichttherapie geeigneten Spektrums muss aber auch das Absorptionsmaximum des verwendeten Photosensibilisators, welches für Porphyrine bei etwa 400 bis 410 nm liegt, beachtet

werden. Aus diesen Tatsachen ergibt sich, dass Licht des roten Spektrums gut für die Behandlung tiefer gelegener Hautläsionen geeignet ist, während Blaulicht gut für oberflächlichere Hautveränderungen eingesetzt werden kann. (9)

7.4 Wirkmechanismus

Die Wirkung der photodynamischen Therapie beruht auf dem Mechanismus der Phototoxizität. Voraussetzung für den phototoxischen Effekt auf maligne entartete Zielzellen ist das Zusammenspiel von drei Faktoren: (11)

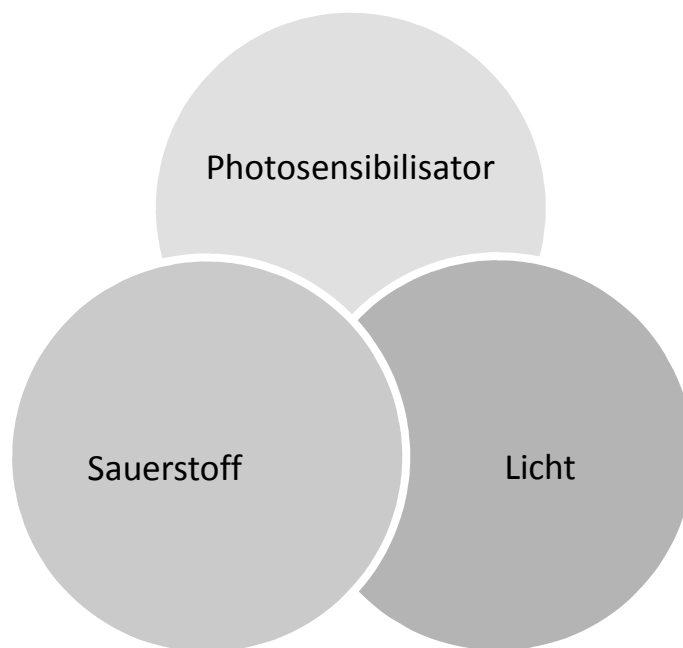


Abbildung 1: Entstehung des phototoxischen Effektes aus dem Zusammenspiel von Photosensibilisator, Sauerstoff und Licht

Bei der photodynamischen Therapie in der Dermatologie finden vor allem die Substanzen ALA und dessen veresterte Form MAL, sogenannte Prodrugs, Anwendung. Nach topischer Applikation wird ALA ins Zellinnere aufgenommen und als Porphyrinvorstufe in den Häm-Biosyntheseweg eingeschleust. Durch eine Reihe von enzymatischen Prozessen, die im Cytosol und in den Mitochondrien stattfinden, kommt es schließlich zur Bildung von Protoporphyrin IX (PpIX), einem Photosensibilisator (3). PpIX reichert sich im Zielgewebe an, weil es schneller und in größeren Mengen produziert wird, als es von den Zellen verstoffwechselt werden kann (11). Der komplexe Vorgang der Häm-Biosynthese wird in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

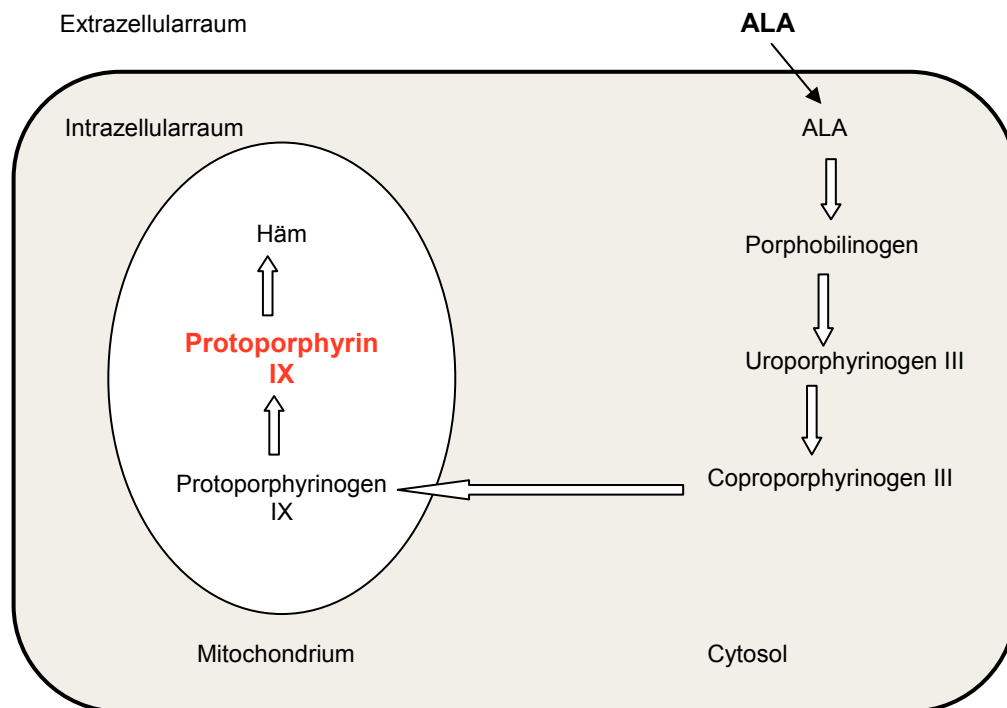


Abbildung 2: Häm-Biosyntheseweg (3)

Die selektive Anreicherung des Photosensibilisators in tumorösen Gewebe lässt sich wahrscheinlich durch verminderte Eisenverfügbarkeit, veränderte Aktivität der Enzyme des Häm-Stoffwechsels und eine gesteigerte Penetration durch das pathologisch veränderte Stratum corneum erklären. (3)

Wenn man das Zielgewebe nun mit Licht einer geeigneten Wellenlänge beleuchtet, absorbieren die PpIX-Moleküle Lichtteilchen (Photonen), was zur Änderung ihres energetischen Zustandes führt. In diesem elektronisch angeregten Zustand sind die Photosensibilisatormoleküle in der Lage, die absorbierte Energie auf Sauerstoffmoleküle zu übertragen und selbst wieder in den energetischen Grundzustand zurückzukehren (11). Es kommt zur Bildung von reaktivem Singulett-Sauerstoff und freien Radikalen, die zusammen als reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bezeichnet werden. Diese ROS sind sehr kurzlebig und entfalten ihre Wirkung innerhalb eines Radius von 0,01 μm . (12)

Der reaktive Sauerstoff oxidiert Lipide und Proteine, zerstört die Zellmembran und Zellorganellen. Der Schweregrad der Zellschädigung hängt von der gewählten Lichtdosis und Lichtintensität ab. Je höher diese beiden Parameter sind, desto mehr ROS wird gebildet und desto mehr Zellen gehen zu Grunde. Der Zelltod wird entweder durch Nekrose oder Apoptose ausgelöst. Die Nekrose spielt eher bei der hochdosierten PDT eine Rolle, während bei niedrigerer Lichtdosis vor allem der programmierte Zelltod eintritt. (13)

Die Wirkung der topischen PDT beschränkt sich vor allem auf oberflächlichere Hautläsionen bis zu ca. 2 mm Dicke, weil die maximale Lichtabsorption von PpIX in einem verhältnismäßig kurzwelligem Bereich liegt, der eine geringe Eindringtiefe in die Haut aufweist. (1)

Bleibt die Belichtung des Zielgewebes aus, wird PpIX in einem Zeitraum von 24 – 48 Stunden von der Zelle in Häm umgewandelt. (2)

7.5 Photosensibilisatoren

Photosensibilisatoren werden nach dem Zeitpunkt ihrer Entwicklung in Substanzen der 1. und 2. Generation eingeteilt. Zu den ersten Photosensibilisatoren, die in der Dermatologie ab 1970 von Thomas Dougherty für die Behandlung von Hauttumoren eingesetzt wurden, zählen Hämatoporphyrin-Derivate (HpD). Heutzutage finden in der Dermatologie vor allem PpIX-Vorläufer, wie ALA und MAL, aufgrund der besseren Pharmakodynamik und –kinetik und der Möglichkeit zur topischen Applikation Anwendung. (7)

Für die therapeutische Anwendung von Photosensibilisatoren in der Medizin gibt es einige Anforderungen an diese Substanzen: (14)

- chemische Reinsubstanz
- ausreichende Bildung von ROS
- Photostabilität
- chemische Stabilität
- Gewebselektivität
- Lichtabsorption im langwelligen Bereich
- geringe Toxizität
- keine Mutagenität
- schnelle Eliminierung aus dem Körper, um Nebenwirkungen zu vermeiden

Diese Anforderungen ergaben sich aus den Erfahrungen, die mit Photosensibilisatoren der 1. Generation gemacht wurden und die Notwendigkeit für die Entwicklung einer neuen Substanzgeneration aufzeigten.

Photosensibilisatoren der 1. Generation:

Dazu gehören Hämatoporphyrin-Derivate, wie zum Beispiel Photofrin®. Es handelt sich dabei um keine chemische Reinsubstanz, was einige Nachteile mit sich bringt. Photofrin® kann nur systemisch appliziert werden und führt zu einer mehrere

Wochen andauernden generalisierten Photosensibilisierung (15). Eine topische Applikation ist aufgrund fehlender Hautpenetration wegen der Molekülgröße des Wirkstoffes nicht möglich (7).

Photofrin® wird 40 – 50 Stunden vor der Bestrahlung mit Licht des roten Spektralbereiches (630 nm) intravenös appliziert. Die Halbwertszeit des Wirkstoffes liegt bei ca. 10 Tagen. Patienten sollten sich nach der Therapie mindestens einen Monat lang vor Licht schützen. (1)

Photosensibilisatoren der 2. Generation:

Dazu gehören die Prodrugs 5-Aminolävulinsäure (ALA) und dessen veresterte Form Methylaminolävulinsäure (MAL), die nach Verabreichung in den Häm-Biosyntheseweg eingeschleust werden und zur Anreicherung des Photosensibilisators PpIX führen. ALA kann sowohl systemisch, als auch topisch angewendet werden. Die topische Applikation hat natürlich den Vorteil, dass ungewünschte Effekte, wie die generalisierte Photosensibilisierung, die bei der systemischen Verabreichung von ALA ca. 24 – 48 Stunden anhält, ausbleiben. Je nach Applikationsart kann ALA in einer Salbe, in physiologischer Kochsalzlösung oder einem Alkohol-Wasser-Gemisch gelöst werden. (1), (16)

MAL ist aufgrund der Veresterung lipophil und wird deshalb bei der topischen Applikation schneller in die Haut aufgenommen als das hydrophile ALA. Laut Empfehlung der FDA sollten zwischen der Anwendung und der Lichtexposition bei der ALA-Creme Levulan® 16 Stunden liegen, während bei der MAL-Creme Metvix® eine Zeitspanne von nur 3 Stunden notwendig ist. (17)

Bei der topischen Applikation erfolgt der Abbau von ALA über die Häm-Biosynthese (1). Wird ALA systemisch verabreicht (oral, i.v.), gelangt es in die Leber, wo es in PpIX umgewandelt und über die Galle ausgeschieden wird. Auch die Niere scheidet einen Teil des Photosensibilisators aus. (16)

7.6 Lichtquellen

Bei der photodynamischen Therapie in der Dermatologie kommen vor allem blaues Licht, das dem Absorptionsmaximum von PpIX bei ca. 410 nm (Soret-Band) am nächsten kommt, und Licht des roten Spektrums (635 nm), das aufgrund der höheren Wellenlänge tiefer ins Gewebe eindringen kann, zum Einsatz. Welches Lichtspektrum verwendet wird, hängt meist von der Therapieindikation ab. (18), (19)

Es kommen verschiedene Lichtquellen für die PDT in Frage: (20)

1. **Inkohärente Lampensysteme:** Xenon-Lampen (ca. 600 – 720 nm), Halogenlampen (ca. 600 – 800 nm)
2. **Laser:** gepulste Farbstofflaser (585 nm), Argonlaser (488, 514 nm), Diodenlaser (ca. 800 – 1000 nm)
3. **LED** (633 +/- 5 nm)

Ad 1. Diese Lampen emittieren gefiltertes Licht, das dem photodynamisch wirksamen Wellenbereich entspricht (21). Im Vergleich zu Lasern sind inkohärente Lampen preiswerter und bieten die Möglichkeit, größere Hautareale zu bestrahlen (22).

Ad 2. Bei Lasern (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) handelt es sich um kohärente Lichtquellen, die sehr teuer sind und deren Strahlungsdurchmesser relativ klein ist. Daher werden für die topische PDT inkohärente Lichtquellen bevorzugt. (21)

Ad 3. LEDs (Light Emitting Diodes) gehören zu den neueren Lichtquellen, die Licht mit einem schmalen Wellenlängenspektrum emittieren. Zu den Vorteilen gegenüber nicht kohärenten Lampen zählen geringere Wärmeproduktion, kürzere Bestrahlungszeiten und leichtere Anwendung. Bei der MAL-PDT von aktinischen Keratosen mit LEDs wurde ein mit inkohärenten Lichtquellen vergleichbares Behandlungsergebnis erreicht. (22)

7.7 Praktische Durchführung

Die praktische Durchführung der topischen PDT mit blauem oder rotem Licht unterscheidet sich bis auf die unterschiedlichen Einwirkzeiten der Photosensibilisatoren, die Lichtdosen und die Belichtungszeiten im Wesentlichen nur gering. Der Ablauf der ALA bzw. MAL-PDT gliedert sich in folgende Schritte: (23), (24)

- Stellen der Diagnose „aktinische Keratose“ als Indikation für die topische PDT
→ evtl. Biopsie bei unsicherer Diagnose
- Ausschluss von Kontraindikationen (allergische Reaktion auf Bestandteile der Photosensibilisatoren, Porphyrurie, Schwangerschaft)
- Aufklärung des Patienten über das Therapieprozedere und mögliche Nebenwirkungen
- evtl. Fotodokumentation der Läsionen

- Vorbehandlung der Läsionen:
Dazu gehören das Abtragen von hyperkeratotischem Hautmaterial und Krusten und das Aufrauen der Hautoberfläche, um ein besseres Eindringen des Photosensibilisators und der Lichtstrahlen in die Haut zu ermöglichen. Die Entfernung der oberflächlichen Hautschichten kann mittels Kürette, scharfem Löffel oder der Methode des „Tesa-Strippings“ erfolgen; beim „Tesa-Stripping“ wird ein Klebebandstreifen auf die Haut aufgebracht und anschließend schnell wieder abgezogen, wodurch sich die oberflächlichen Hautschichten ablösen. Die Präparation des zu behandelnden Hautareals ist im Rahmen der Rotlicht-PDT mit Metvix® obligat (25), bei der Blaulicht-PDT mit ALA optional je nach Ausprägung der AK.
- Auftragen der ALA bzw. MAL-Creme- oder Gelzubereitung auf die AK unter Einschluss eines 0,5 – 1 cm breiten Saumes des umgebenden gesunden Gewebes
- Abdecken des Behandlungsareals mit einem okklusiven, lichtundurchlässigen Verband
- evtl. orale Verabreichung eines Analgetikums
- Einwirken des Photosensibilisators:
3 h Einwirkzeit bei Verwendung von Metvix® in Kombination mit Rotlicht, für ALA beträgt die Einwirkzeit je nach Zubereitung 4 – 16 h
- Entfernen des Verbandes und der überschüssigen ALA- bzw. MAL-Creme
- Beurteilen der roten Fluoreszenz der Porphyrine an der Hautoberfläche mit einer Wood-Lampe
- Aufsetzen einer Schutzbrille
- Platzieren der Lichtquelle im korrekten Abstand zu den Läsionen
- Bestrahlen des Behandlungsareals mit der zuvor bestimmten Wellenlänge und Lichtdosis
- evtl. Kühlen des Behandlungsfeldes mittels Ventilator oder Kaltwasser-Spray zur Schmerzlinderung
- Nach der topischen PDT mit Rot- oder Blaulicht soll das Behandlungsareal 1 – 2 Tage vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden. Um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen, sollte eine Sonnenlichtexposition bis zu 6 Wochen lang soweit wie möglich vermieden werden (25).
- Termin zur Nachkontrolle festlegen

7.8 Nebenwirkungen

Zu den wichtigsten und häufigsten Nebenwirkungen der topischen PDT in der Dermatologie zählt der Schmerz, der einen brennenden und stechenden Charakter hat (26). Die höchste Schmerzintensität wird einige Sekunden bis Minuten nach Beginn der Bestrahlung erreicht und nimmt dann kontinuierlich ab. Wie stark der Schmerz während der PDT empfunden wird, hängt auch von der Größe und Lokalisation der Hautläsionen ab. Zu den empfindlichsten Stellen gehören Kapillitium und Gesicht. (27)

Die PDT mit MAL verursacht weniger starke Schmerzen als die PDT mit ALA. Die genaue Ursache dafür ist noch nicht geklärt. Es wird aber angenommen, dass GABA-Rezeptoren, die ALA in periphere Nervenendigungen transportieren, eine Rolle spielen. (20)

Um den Schmerz während der Bestrahlung etwas zu lindern, kann die Verwendung von kalter Luft oder eines kühlenden Wassersprays hilfreich sein (27). Bei großflächiger Bestrahlung, wie es bei multiplen aktinischen Keratosen an chronisch sonnengeschädigter Haut notwendig ist, ist es sinnvoller, dem Patienten schon einige Zeit vor der Lichtexposition Analgetika zu verabreichen (26).

Häufigkeit	Nebenwirkungen
regelmäßig	brennender und stechender Schmerz während der Bestrahlung Schwellung und lokalisierte Rötung nach der Bestrahlung Erosion, Krustenbildung und Nekrose des Tumors
gelegentlich	Schmerzen einige Stunden nach der Bestrahlung Bildung von sterilen Pusteln im Bereich der Haarfollikel Narbenbildung
selten	Ulzeration Alopezie Hypo- oder Hyperpigmentierung der bestrahlten Haut

Tabelle 2: Nebenwirkungen der PDT (26)

Eine sehr seltene Nebenwirkung bei der Anwendung der MAL-Creme Metvix® ist das Auftreten einer allergischen Kontaktdermatitis, wie in einem Fallbericht von Harries et al. (28) beschrieben ist.

Bei der systemischen Gabe von ALA oder MAL wurden neben der vorübergehenden generalisierten Photosensibilisierung der Haut unerwünschte Wirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Hypotonie beobachtet. (26)

8 Indikationen für die PDT in der Dermatologie

8.1 Nicht onkologische Indikationen

Wie schon im vorherigen Kapitel beschrieben, kommt es nach externer Applikation von ALA zur Anreicherung der Häm-Vorstufe PpIX im erkrankten Gewebe. Es hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass die Anreicherung des Photosensibilisators nicht nur spezifisch für maligne oder prä-maligne entartetes Gewebe ist, sondern auch in gutartigen Hautveränderungen auftritt. Der Wirkmechanismus der topischen PDT ist bei nicht malignen Hauterkrankungen eher durch Immunmodulation, als durch Zellzerstörung zu erklären. Zu den in der Literatur am besten beschriebenen nicht onkologischen Indikationen für die topische PDT mit ALA bzw. MAL zählen (29), (30):

8.1.1 Verruca vulgaris

Bei einer Verruca, sprich einer Warze, handelt es sich um eine benigne Hyperplasie der Epidermis, hervorgerufen durch eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV). Es gibt viele verschiedene Typen dieser DNA-Viren, die zur Gruppe der Papovaviren zählen und durch Hautkontakt übertragen werden. Als Eintrittspforte für die Viren dienen vor allem kleine Hautverletzungen. Das klinische Erscheinungsbild der Hautveränderungen hängt vom Virustyp ab. Für das Entstehen von multiplen Verrucae vulgares, Mosaik- und Dornwarzen sind überwiegend die HPV-Typen 2, 27 und 57 verantwortlich. Die Warzen sind meist rund, erhaben, stecknadelkopfgroß und besitzen eine raue, papillomatöse Oberfläche. Zu den häufigen Lokalisationen zählen Finger, Handrücken und Fußsohlen, an denen die Warzen endophytisch wachsen und als Dornwarzen bezeichnet werden. (31), (32)

Die Therapiemodalitäten sind vielfältig, was auch auf der Tatsache beruht, dass Warzen oft sehr „hartnäckig“ zu eliminieren sind. Die Methoden reichen von Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, chirurgischer Exzision, topischen Keratolytika, wie Salizylsäure und Retinoiden, bis zur intraläsionellen Therapie mit dem Chemotherapeutikum Bleomycin oder topischer Imiquimod Therapie. (32), (33)

Die PDT gewinnt vor allem bei therapieresistenten Warzen immer mehr an Bedeutung und konnte in klinischen Studien der letzten Jahre gute Ergebnisse erzielen.

Stender et al. (34) führten zur Wirksamkeit der ALA-PDT bei Hand- und Fußwarzen eine Pilotstudie durch. 30 Patienten mit insgesamt 250 bisher therapieresistenten Warzen wurden in fünf Therapiegruppen randomisiert eingeteilt:

- I. dreimalige ALA-PDT mit weißem Licht
- II. einmalige ALA-PDT mit weißem Licht
- III. dreimalige ALA-PDT mit rotem Licht
- IV. dreimalige ALA-PDT mit blauem Licht
- V. Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff

Vor der PDT wurde ein Keratolytikum verwendet und eine Kürettage mit dem Skalpell durchgeführt. Die Einwirkzeit des Photosensibilisators betrug 5 Stunden und die darauffolgende Bestrahlung erfolgte mit einer Lichtdosis von 40 J/cm². Die verschiedenen Behandlungsschemata lieferten folgende Ergebnisse:

Therapiegruppe	Warzenanzahl	CR (%)	PR (%)	NR (%)
I	56	73	25	2
II	71	71	0	30
III	48	42	2	56
IV	25	28	0	72
V	50	20	40	40

Tabelle 3: Studienergebnis Stender et al. (34);

CR: Complete Response, PR: Partial Response, NR: None Response

38 Patienten mit insgesamt 48 plantaren Warzen wurden in einer Studie von Schroeter et al. (32) mit ALA-PDT und Rotlicht (Lichtdosis 90 – 120 J/cm²) behandelt. Die Einwirkzeit für ALA betrug 4 – 8 Stunden. Im Durchschnitt wurde jede Warze 2 – 3-mal mit rotem Licht bestrahlt. Das Studienergebnis ist mit einer kompletten Remission von 42 der 48 Warzen (88 %) als sehr zufriedenstellend zu betrachten.

In einer Pilotstudie beschäftigten sich Schroeter et al. (35) mit der Wirksamkeit der ALA-PDT bei peri- und subungualen Verrucae. 20 Patienten mit einer Gesamtanzahl von 40 Warzen wurden nach Kürettage der Warzenoberfläche mittels Skalpell und einer 3 – 6 stündigen Einwirkzeit des Photosensibilisators ALA mit rotem Licht bei einer mittleren Lichtintensität von 71,3 mW/cm² für durchschnittlich 15,2 Minuten bestrahlt. Mit diesem Therapieschema konnte bei 18 der 20 Patienten (90 %) eine komplette Abheilung der Warzen (36 der insgesamt 40) in einem mittleren Zeitraum von 4,7 Monaten erzielt werden.

8.1.2 Akne vulgaris

Akne vulgaris ist eine Hauterkrankung, die von den Talgdrüsenfollikeln ausgeht, und aufgrund von Änderungen im Hormonhaushalt vor allem Jugendliche während der Pubertät betrifft. Seborrhö, Hyperkeratose des Follikel­epithels, Hautbesiedelung mit *Propionibacterium acnes* und daraus resultierende entzündliche Veränderungen führen zum typischen klinischen Bild der Akne mit Komedonen, Papeln, Pusteln und Knoten an den Prädilektionsstellen Gesicht, Dekolleté und Rücken.

Zur Standardtherapie der Akne gehören topische Retinoide, lokale oder systemische Antibiotika, antiandrogenhaltige Kontrazeptiva bei Frauen; bei sehr schwerer Verlaufsform die orale Gabe von Isoretinoin, das teratogen ist und zu Myalgien und Arthralgien führen kann. Aufgrund der Nebenwirkungen der Standardtherapeutika und der zunehmenden Antibiotikaresistenz des *Propionibacterium acnes* ist man auf der Suche nach neuen Therapieverfahren. (36), (37)

Die Beobachtung, dass sich Akne vulgaris bei Sonnenexposition bessert, hat zur Durchführung von klinischen Studien bezüglich der Wirkung von Lichttherapie und photodynamischer Therapie bei dieser Hauterkrankung veranlasst.

Propionibacterium acnes produziert endogene Protoporphyrine. Bei der topischen ALA- und MAL-PDT mit Blau- oder Rotlicht werden *Propionibakterien* abgetötet und Talgdrüsen selektiv geschädigt. (38)

Einige Studien, die sich mit der topischen PDT bei Akne vulgaris beschäftigen, wurden in den letzten Jahren veröffentlicht:

Itoh et al. (39) behandelten 13 Patienten mit Akne vulgaris im Gesicht einmalig mit ALA-PDT unter Verwendung einer Halogen-Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 600 – 700 nm (Lichtdosis 13 J/cm²). Eine 20 %ige ALA Emulsion wurde 4 Stunden vor Bestrahlung unter Okklusion auf das Gesicht aufgetragen. Es gab keine Kontrollgruppe in dieser Studie. Ein, drei und sechs Monate nach der ALA-PDT konnte bei allen Patienten eine Verbesserung des klinischen Hautzustandsbildes festgestellt werden, weiter traten weniger neue Akneläsionen auf. Die Patienten empfanden die Bestrahlung als schmerzhaft und es kam zu einer ödematösen Rötung der Haut nach der PDT.

In einer offenen kontrollierten Studie von Goldman und Boyce wurden 10 Patienten mit Gesichtsakne zweimalig mit ALA-PDT und Blaulicht therapiert. Die Einwirkzeit von ALA betrug nur 15 Minuten. Die aus 12 Patienten bestehende Kontrollgruppe wurde nur mit Blaulicht bestrahlt. Das Therapieergebnis beider Gruppen wurde 14

Tage nach Therapieabschluss beurteilt und ergab eine 68 %ige Reduktion der entzündlichen Papeln nach zweimaliger ALA-PDT, während in der Kontrollgruppe eine 40 %ige Abnahme der entzündeten Papeln zu verzeichnen war. (37)

Pollock et al. (40) führten eine Studie zum Wirkungsnachweis der topischen ALA-PDT bei Akne vulgaris am Rücken durch. 10 Patienten wurden insgesamt dreimal im Abstand von jeweils einer Woche mit ALA-PDT und Rotlicht (635 nm) aus einem Diodenlaser behandelt (ALA 3 h, Lichtdosis 15 J/cm²). Am Rücken der Patienten wurden vier 30 cm² große Felder markiert und jedes Hautareal wurde randomisiert einer Therapie zugeteilt: ALA-PDT, nur Licht, nur ALA oder als Kontrolle unbehandelt. Vor der ersten Behandlung und bei jedem Kontrolltermin wurden die Akneläsionen gezählt. Das Ergebnis zeigte, dass nach drei Wochen nur die mit ALA-PDT behandelten Hautareale eine signifikante Abnahme der entzündeten Akneläsionen aufwiesen und somit die ALA-PDT mit Rotlicht der alleinigen Rotlichttherapie bei Akne vulgaris überlegen ist.

Zur Wirksamkeit der MAL-PDT bei Akne vulgaris im Gesicht publizierten Wiegell et al. (37) und Hörfelt et al. (41) verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien:

Autor	Hörfelt et al. 2006 (41)	Wiegell et al. 2006 (37)
Patientenzahl	30	36: 21 in Behandlungsgruppe, 15 in Kontrollgruppe
Studiendesign	MAL-PDT vs. Placebo-Creme und Licht in einer Split-face Studie	Vergleich der MAL-PDT im Gesicht mit einer Kontrollgruppe ohne Therapie
Anzahl der Behandlungen	2 Behandlungen im Abstand von 2 Wochen, Auswertung 4 und 10 Wochen nach Behandlung	in der Behandlungsgruppe 2 Therapien im Abstand von 2 Wochen; Evaluierung beider Gruppen 4, 8 und 12 Wochen nach Therapie
Wellenlänge in nm	653 nm	630 nm
Dosimetrie	37 J/cm ²	37 J/cm ²
Vorbehandlungszeit mit MAL in Stunden	3 h	3 h

Ergebnis	12 Wochen nach MAL-PDT statistisch signifikante Reduktion von 54 % der entzündlichen Akneläsionen versus 20% ige Reduktion nach Placebo PDT; Reduktion von nicht inflammatorischen Läsionen beobachtet, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen; klinische Erfolgsrate in Woche 12 bei MAL-PDT signifikant höher als bei Placebo PDT (30 % vs. 10 %)	Zwölf Wochen nach Behandlung statistisch signifikante Reduktion von 68 % der entzündlichen Akneläsionen in der Behandlungsgruppe versus no change in der Kontrollgruppe, keine signifikante Abnahme der nicht entzündlichen Läsionen in beiden Gruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen einer und zwei MAL-PDTs
Nebenwirkungen	Schmerz, Erythem, Hautschwellung → Abklingen der HV nach 7 – 10 Tagen; Schmerz während MAL-PDT stärker als bei Placebo PDT (VAS ¹ : 5,1 cm vs. 0,0 cm); 3 Pat. beendeten Studie nach erster PDT aufgrund von NW	Mittelmäßige bis starke Schmerzen während Behandlung; im behandelten Hautareal Auftreten von ödematösen Erythem, Pusteln, Krusten, Abschuppung → 1 Woche nach Therapie Abklingen der HV, keine Narbenbildung; 7 Pat. erhielten aufgrund der NW keine 2. MAL-PDT

Tabelle 4: Studien zur Wirksamkeit der MAL-PDT bei Akne vulgaris im Gesicht

Horn et al. (42) behandelten 7 Patienten, die im Bereich der zu Akne neigenden Hautpartien nach langjähriger Antibiotikatherapie an multiplen perifollikulären Pusteln litten, mit MAL-PDT. Nach einer 2,5 stündigen Einwirkzeit der MAL-Creme wurden die erkrankten Hautareale einmalig mit Rotlicht aus einer polychromatischen (Lichtdosis: 75 J/cm²) oder einer LED Lichtquelle (Lichtdosis: 37,5 J/cm²) bestrahlt. Zur Auswertung des Therapieergebnisses wurde eine Skala von -5 bis +5 verwendet, wobei -5 für Verschlechterung, 0 für keine Veränderung und +5 für komplette Abheilung der entzündlichen Veränderungen der Haarfollikel steht. 10 – 14 Tage nach der photodynamischen Therapie mit MAL und Rotlicht betrug das durchschnittliche Ansprechen auf die Behandlung +2,3 auf der zuvor erklärten Skala. Bei 6

¹ Visuelle Analogskala: Patient trägt auf einer Linie von 0-10 cm die Schmerzintensität ein; 0: kein Schmerz, 10: maximal vorstellbarer Schmerz

von den 7 Patienten kam es zu einer signifikanten Besserung der perifollikulären Pusteln.

Aus diesen Studien wird deutlich, dass die photodynamische Therapie mit ALA oder MAL bei entzündlichen Akneläsionen im Gesicht und Rücken zu einem guten Therapieergebnis führt und der alleinigen Lichttherapie überlegen ist. Die bessere Wirkung auf entzündlich veränderte Läsionen lässt sich durch die leichtere Penetration der Prodrugs ALA und MAL in geschädigte Haut erklären.

Nachteil der PDT sind auch bei dieser Indikation die unangenehmen lokalen Nebenwirkungen im behandelten Hautareal, wie Schmerzen, Schwellung, Erythem, Pustel- und Krustenbildung und Abschuppung der obersten Hautschicht. Diese Nebenwirkungen klingen zwar meist innerhalb einer Woche bis einen Monat vollständig ab und führen zu keiner Narbenbildung, wirken sich aber negativ auf die Akzeptanz der PDT bei Patienten aus. Man muss jedoch bedenken, dass Standardtherapeutika zu schweren systemischen Nebenwirkungen, z.B. Teratogenität durch Isoretinoin, führen können und somit die reversiblen lokalen Nebenwirkungen der PDT relativieren.

Die positiven Therapieergebnisse der ALA und MAL-PDT, die in den bisher durchgeführten Studien beobachtet wurden, bieten die photodynamische Therapie bei Akne vulgaris als mögliche Alternative zu den derzeitigen Standardtherapien an. Es fehlen jedoch noch Studien mit größeren Fallzahlen und der direkte Wirkungsvergleich der PDT zu den Standardtherapien. (37), (38)

8.1.3 Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris, auch Schuppenflechte genannt, ist eine chronische Dermatose, die zum Auftreten von erythematosquamösen Plaques an Prädilektionsstellen, wie Extremitätenstreckseiten, Lumbal- und Sakralbereich und Kopfhaut, führt. In der kaukasischen Bevölkerung liegt die Prävalenz dieser Hauterkrankung bei ca. 1 – 3 %. Die für die Pathogenese der Psoriasis typische Hyperproliferation der Epidermis ist sowohl genetisch, als auch immunologisch bedingt.

Die medikamentöse Therapie der Schuppenflechte umfasst die Lokalthherapie mit Salizylsäure, Vitamin D-Analoga, Cortison und Retinoiden und die systemische Therapie mit Steroiden, Retinoiden, Methotrexat, Ciclosporin und Biologicals. Auch eine Lichttherapie, wie PUVA und UVB 311, kann zur Besserung der psoriatischen Hautveränderungen führen. (43)

Seit einigen Jahren wird in klinischen Studien untersucht, ob die photodynamische Therapie mit topischer Applikation von ALA einen positiven Effekt auf die Psoriasis hat. Einige dieser Studien sind in Tabelle 5 zusammengefasst. (44)

Autor	Maari et al. 2003 (45)	Beattie et al. 2004 (46)	Radakovic-Fijan et al. 2005 (47)	Fransson et al. 2005 (48)	Schleyer et al. 2006 (49)
Studiendesign	Klinische Evaluierung der Blaulichttherapie	Vergleich ALA-PDT/Schmalband UVB Phototherapie	randomisierte Beobachter-verblindete Studie	klinische und immunhisto-chemische Beurteilung nach ALA-PDT	prospektive randomisierte doppelblind Phase/II Patientenver-gleichsstudie für ALA-PDT
Patientenzahl am Ende der Studie	17	4	21	8	9
Topischer Photosensi-bilisator	Keine exogene ALA-Appl., Pat. mussten hohe endogene PpIX-Spiegel haben	20 % ALA	10 % ALA	20 % ALA	ALA-Konzentration: 0,1 %, 1 % oder 5 %
Vorbehandlungszeit mit ALA in Std.	NA	4 h	4 – 6 h	4 – 5 h	4 – 6 h
Anzahl der PDT-Sitzungen	12	Maximal 12	12	2 – 5	Maximal 12
Wellenlänge in nm	Maximal 417 nm	630 nm	600 – 740 nm	Maximal 630 nm	600 – 740 nm
Dosimetrie	10 J/cm ² bei 8,5 mW/cm ²	10 J/cm ²	5, 10 oder 20 J/cm ² bei 60mW/cm ²	10 – 30 J/cm ²	20 J/cm ² bei 60 mW/cm ²
Ergebnis	Blaulicht führte zu keiner Besserung der Psoriasis	Bei 75 % der Patienten vergrößerten sich die Plaques u. persistierten 4 - 10 Monate → Überlegenheit der UVB-Ther.	59 %ige Reduktion des PASI ² mit PDT bei 20 J/cm ² , 46 und 49 %ige Reduktion mit PDT bei 10 und 5 J/cm ²	PDT führt zur Besserung der Psoriasis u. führt zur dermalen Neovaskularisation	Mittlerer Prozentsatz der Verbesserung des PASI lag bei 37,5 %, 45,6 %, 51,2 % für 0,1 %, 1 %, 5 % ALA

² Psoriasis area and severity index: zur Beurteilung von Schuppung, Erythem und Induration psoriatischer Plaques, Bewertung von 0 (kein) – 3 (sehr stark), maximale Punktezahl ist 9

Nebenwirkungen	Behandlung wurde gut toleriert, kein Pat. klagte über Schmerzen	NA	stechender und brennender Schmerz während bis einige h nach Bestrahlung	sehr schmerzhaft, 4 Pat. haben aufgrund von Schmerz die Studie beendet	starker brennender Schmerz
-----------------------	---	----	---	--	----------------------------

Tabelle 5: Auswahl an bisher durchgeführten Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der topischen ALA-PDT bei Psoriasis vom Plaque-Typ (44)

In Zusammenschau der in den letzten Jahren durchgeführten Studien, zeigt sich, dass die topische ALA-PDT zu einer teilweisen Besserung der Plaques bei Psoriasis vulgaris führt. Es sind dafür aber mehrere PDT-Sitzungen notwendig, wobei der Schmerz während der Bestrahlung ein limitierender Faktor für die Compliance der Patienten ist. Die durch die PDT sekundär ausgelöste Entzündungsreaktion kann zum Auftreten des Köbner-Phänomens führen und die Psoriasis verschlechtern. Einen Vorteil gegenüber der PUVA-Therapie (Photosensibilisator + UVA) hat die PDT in ihrer fehlenden Karzinogenität und Mutagenität.

Die bis jetzt durchgeführten Studien haben alle zu geringe Fallzahlen, um die Wirksamkeit der ALA-PDT bei Psoriasis ausreichend beurteilen zu können und ein standardisiertes Therapieschema aufzustellen. Trotzdem bleibt die PDT eine Option für die Behandlung der Schuppenflechte und kann in Zukunft an Bedeutung gewinnen, wenn es durch neuere verbesserte Photosensibilisatoren und Lichtquellen gelingt, die Tiefe der Hautpenetration zu erhöhen und die Schmerzen durch eine kürzere Belichtungszeit zu reduzieren. (44)

8.2 Onkologische Indikationen

8.2.1 Aktinische Keratosen

Die aktinischen Keratosen als onkologische Indikation für die topische photodynamische Therapie werden im Kapitel 10.1 (siehe Seite 45) gesondert abgehandelt.

8.2.2 Basalzellkarzinom

Das Basaliom, der am häufigsten vorkommende maligne Hauttumor, entsteht aus den Basalzellen der Epidermis. Die Ätiologie dieses semimaligen Tumors liegt vorwiegend in der chronischen UV-Lichtschädigung der Haut. Basaliome sind meist im zentrofazialen Bereich vor allem in den oberen zwei Drittel zu finden. Das klinische Bild des knotigen Basalioms ist gekennzeichnet durch einen Nodulus mit glänzender und von Teleangiektasien durchzogener Oberfläche. Neben dem knotigen Basalzellkarzinom gibt es noch weitere Formen, welche sich in der Morphologie unterscheiden (50):

superfizielles Basaliom (Rumpfhautbasaliom), sklerodermiformes Basaliom, pigmentiertes Basaliom, Ulcus rodens und Ulcus terebrans.

Die therapeutischen Möglichkeiten für das Basalzellkarzinom sind vielfältig. Die Behandlung kann mittels Kryotherapie, Exzision (oder „Mohs Surgery“), Elektrokauter, topischer 5-Fluorouracil- oder Imiquimod-Therapie erfolgen. Auch die topische photodynamische Therapie konnte sich aufgrund sehr guter Studienergebnisse in den letzten Jahren als Behandlungsoption für das Basaliom etablieren. (50)

Die Langzeit-Wirkung der MAL-PDT (570 – 670 nm, Lichtdosis 50 – 200 J/cm²) auf noduläre und superfizielle Basaliome, welche nach vorherigen Lichttherapien mit MAL komplett abgeheilt waren, untersuchten Soler et al. (51) an insgesamt 59 Patienten. Nach einem mittleren Follow-up von 35 Monaten betrug die Rezidivrate 11 % (33 von insgesamt 310 Läsionen) und das kosmetische Ergebnis war in 98 % der abgeheilten Basaliome sehr zufriedenstellend.

Horn et al. (52) führten eine Multicenterstudie durch, um den Therapieeffekt der MAL-PDT auf schwierig zu behandelnde Basaliome zu testen. 94 Patienten mit insgesamt 123 Basalzellkarzinomen wurden in die Studie eingeschlossen und mit mindestens einem MAL-PDT Zyklus, bestehend aus zwei Therapien im Abstand von 7 Tagen, behandelt. 3 Monate nach der letzten Therapie betrug die klinische Remissionsrate 92 % für superfizielle und 87 % für noduläre Basaliome, die

Remission nach histologischer Untersuchung 85 % für superfizielle und 75 % für noduläre Basaliome. Nach zwei Jahren lag die Rezidivrate bei insgesamt 18 %. Weitere Studien zum Thema photodynamische Therapie bei nodulären oder superfiziellen Basaliomen werden in den folgenden Tabellen angeführt:

Studien zur PDT bei nodulären Basaliomen		
Autor	Thissen et al. (53)	Rhodes et al. (54)
Studiendesign	1xige ALA-PDT, 3 Wochen zuvor partielle Kürettage der Hautläsionen	Vergleich zwischen MAL-PDT und chirurgischer Exzision; 2xige MAL-PDT (im Abstand von 7 Tagen) bei 52 Pat., 49 Pat. chirurgisch behandelt
Patientenzahl	23	101
Zahl der Hautläsionen	24	105
Lichtdosis und Wellenlänge	120 J/cm ² , 630 – 635 nm	75 J/cm ² , 570 – 670 nm
Photosensibilisator	ALA	MAL
Follow-up	3 Monate	3, 12 und 24 Monate
Ergebnis	<u>Klinische und histopathologische CR nach 3 Mon.:</u> 92 % (22/24) der nodulären Basaliome	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 98 % mit chir. Ther., 91 % mit MAL-PDT <u>CR nach 12 Mon.:</u> 96 % mit chir. Ther., 83 % mit MAL-PDT <u>CR nach 24 Mon.:</u> 94 % mit chir. Ther., 74 % mit MAL-PDT; kosmetisches Ergebnis nach MAL-PDT besser

Tabelle 6: Studien zur PDT bei nodulären Basaliomen

Die photodynamische Therapie mit ALA bzw. MAL bei nodulären Basaliomen ist den Standardtherapien im kosmetischen Ergebnis überlegen, jedoch sind die Rezidivraten im Vergleich zur chirurgischen Behandlung höher, was auf die limitierte Eindringtiefe des Lichts in die Haut zurückzuführen sein könnte.

Studien zur PDT bei superfiziellen Basaliomen			
Autor	Basset-Seguin et al. (55)	Szeimies et al. (56)	Morton et al. (57)
Studiendesign	MAL-PDT vs. Kryotherapie, 60 Pat. mit MAL-PDT behandelt (1xig), 58 Pat. kryotherapiert (2 Zyklen); wenn nötig nach 3 Mon. 2 weitere MAL-PDTs oder Wiederholung der Kryotherapie	Vergleich der Wirksamkeit u. des kosmetischen Ergebnisses zw. MAL-PDT u. chirurgischer Exzision; 2xige MAL-PDT (im Abstand von 7 Tagen) bei 100 Pat., 96 Pat. chirurgisch behandelt	ALA-PDT bei großen oder multiplen Mb. Bowen Läsionen und superfiziellen BCCs, 1 – 3 ALA-PDT Behandlungen
Patientenzahl	118	196	18
Zahl der Hautläsionen	219	267	40
Lichtdosis und Wellenlänge	75 J/cm ² , 570 – 670 nm	37 J/cm ² , Rotlicht	100 J/cm ² , 630 +/- 15 nm
Photosensibilisator	MAL	MAL	ALA
Follow-up	3 – 60 Monate	12 Monate	12 – 60 Monate
Ergebnis	<u>CR nach 3 Monaten:</u> 97,1 % mit MAL-PDT, 94,9 % mit Kryother. <u>Rezidivrate nach 5 Jahren:</u> 22 % mit MAL-PDT, 20 % mit Kryotherapie; <u>Exzellentes kosmetisches Outcome:</u> 60 % mit MAL-PDT vs. 16 % mit Kryotherapie	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 92,2 % d. Läsionen mit MAL-PDT, 99,2 % mit Exzision, <u>CR nach 12 Mon.:</u> 90,7 % mit MAL-PDT, 100 % mit Exzision; statistisch gesehen besseres kosmetisches Ergebnis mit MAL-PDT	<u>CR nach 1 – 3 ALA-PDT Behandlungen bei superfiziellen BCCs:</u> 88 % <u>Rezidivrate innerhalb von 34 Monaten:</u> 10 % (4/40)

Tabelle 7: Studien zur PDT bei superfiziellen Basaliomen

In Zusammenschau der Studienergebnisse lässt sich die Aussage treffen, dass sowohl die MAL-, als auch die ALA-PDT mit Rotlicht für superfizielle Basaliome wirksame Behandlungsmethoden darstellen, weil sie nur gering invasiv sind und zu sehr guten kosmetischen Resultaten führen.

8.2.3 Morbus Bowen

Ähnlich wie die aktinische Keratose, ist auch der Morbus Bowen ein In-situ-Karzinom der Haut. Diese Frühform des Plattenepithelkarzinoms manifestiert sich bevorzugt ab dem 50. – 60. Lebensjahr. Zu den Prädilektionsstellen zählen vor allem Stamm und Extremitäten. In der Entstehung des Morbus Bowen spielen chronische UV-Lichtexposition, humane Papillomaviren und chemische Karzinogene eine wesentliche Rolle.

Das klinische Erscheinungsbild des Morbus Bowen ist gekennzeichnet durch eine scharf begrenzte, erythematöse, makulöse oder flach papilläre Hauteffloreszenz mit schuppender Oberfläche. Die Läsionen treten meist solitär auf und verlaufen für die Patienten subjektiv symptomlos. (58), (59)

Neben den Standardtherapien, wie Kryotherapie, 5-FU und chirurgischer Exzision, wird die topische PDT in den „Britischen Richtlinien für Photodynamische Therapie“ (60) anhand von Vergleichsstudien als effektive Therapieoption bei Morbus Bowen bewertet, die vor allem für große oder multiple Hautläsionen Vorteile zeigt und zu einem sehr guten kosmetischen Ergebnis führt.

In einer großen europäischen Studie (225 Patienten mit insgesamt 275 Mb. Bowen Läsionen) verglichen Morton et al. (61) die Effektivität von zweimaliger MAL- oder Placebo-PDT (Rotlicht 570 – 670 nm, Lichtdosis 75 J/cm²), einmaliger Kryotherapie und 4 wöchiger topischer Applikation von 5-FU bei Morbus Bowen.

Das Studienergebnis wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

	MAL-PDT	Placebo-PDT	Kryotherapie	5-FU
CR 3 Monate nach letzter Therapie	86 % (107/124)	17 % (4/20)	82 % (75/91)	83 % (30/36)
Rezidivrate nach 12 Monaten	15 %	NA	24 %	21 %

Tabelle 8: Studienergebnis Morton et al. (61)

Die Complete Response-Raten der verschiedenen Therapieoptionen bei Morbus Bowen waren ähnlich, jedoch führte die MAL-PDT im Vergleich zu den Standardtherapien zu weniger Rezidiven und zu einem besseren kosmetischen Ergebnis.

In einer randomisierten Studie von Salim et al. (62) wurde an insgesamt 40 Patienten die Wirksamkeit der ALA-PDT (Rotlicht 630 +/- 15 nm, Lichtdosis 100 J/cm²) mit einer 4 wöchigen topischen Anwendung von 5-FU verglichen. Bei einem Nichtansprechen der Bowen-Hautläsionen nach 6 Wochen wurde die jeweilige Therapie wiederholt. 88 % (29 von 33) der mit PDT behandelten und 67 % (22 von 33) der mit 5-FU therapierten Hautläsionen zeigten eine komplette Remission. Auch nach einem 12 monatigen Follow-up zeigte sich die ALA-PDT mit einer klinischen Clearance-Rate von 82 % gegenüber 48% mit 5-FU als überlegenes Therapieschema bei Morbus Bowen.

8.2.4 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom, auch als spinozelluläres Karzinom oder Spinaliom bezeichnet, ist ein maligner, potentiell metastasierender Tumor epidermalen Ursprungs. Es entwickelt sich aus In-situ-Karzinomen, wie dem Morbus Bowen oder solaren Keratosen, indem atypische Keratinozyten die Basalmembran durchbrechen. Als zweithäufigster Hauttumor betrifft das Spinaliom vor allem Menschen höheren Lebensalters. Als Hauptauslöser für die Entstehung dieses Karzinoms gilt die chronische UV-Schädigung der Haut. Das klinische Bild des Plattenepithelkarzinoms zeigt zu Beginn eine hautfärbige bis bräunliche, leicht erhabene, breitbasige, hyperkeratotische Hauteffloreszenz, die meist an sonnenexponierten Hautarealen, wie Gesicht und Extremitäten, lokalisiert ist. (63), (64)

Zur Wirksamkeit der topischen photodynamischen Therapie bei Plattenepithelkarzinomen gibt es nur wenige Studien, die sich ausschließlich mit der ALA-PDT befassen.

Fink-Puches et al. (65) untersuchten in einer retrospektiven Studie den unmittelbaren und Langzeit-Therapieeffekt der ALA-PDT mit UVA oder sichtbarem Licht bei oberflächlichen Platten- und Basalzellkarzinomen. Sowohl das unmittelbare Ansprechen mit 54 % (19/35), als auch die Rezidivrate nach einem mittleren 8 monatigen Follow-up von 69 % (11/16), stellten für die Lichttherapie beim Plattenepithelkarzinom kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis dar.

Calzavara-Pinton (66) befasste sich in einer Studie mit der topischen ALA-PDT (Rotlicht: 630 nm) bei nicht-melanotischen Hauttumoren, wobei unter anderem 12 oberflächliche und 6 noduläre Plattenepithelkarzinome behandelt wurden. Zu Beginn lag die Ansprechrate für die oberflächlichen Spinaliome bei 91,65 % (11/12), für die

nodulären Plattenepithelkarzinome bei 66,7 % (4/6). Nach einem mittleren Follow-up von 29 Monaten sank der Therapieerfolg auf 83,3 % und 33,3 %.

Laut den „Britischen Richtlinien für photodynamische Therapie“ (60) sollte das invasive Plattenepithelkarzinom keine Indikation für die topische PDT sein. Hinsichtlich des Metastasierungspotenzials dieses Tumors sollte die Therapie chirurgisch erfolgen. Anders sieht die Empfehlung für oberflächliche und vor allem In-situ- Plattenepithelkarzinome aus, denn hier sind die bisherigen Studienergebnisse vielversprechend.

8.2.5 Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides (MF) zählt zu den weltweit häufigsten primär kutanen T-Zell-Lymphomen. Diese Erkrankung verläuft in verschiedenen Stadien: Ekzemstadium, Plaquestadium und Tumorstadium. Da die MF meist mehrere Jahre bis Jahrzehnte lang im Anfangsstadium verharrt, gehört sie in die Gruppe der niedrigmalignen Hautlymphome. Die Therapie wird an das jeweilige Stadium angepasst und setzt sich zusammen aus PUVA-Therapie, lokaler oder systemischer Gabe von Corticosteroiden, Retinoiden, Interferon α und Chemotherapie. (67)

Eine Sonderform dieses niedrigmalignen kutanen T-Zell-Lymphoms stellt die uniläsionelle MF dar, welche durch das Vorkommen eines einzelnen Patches oder Plaques, der unter 5% der Körperoberfläche einnimmt, gekennzeichnet ist. Es wurden einige Studien zur PDT mit MAL oder ALA bei singulären MF Läsionen veröffentlicht. (68)

Wolf et al. (69) erzielten bei zwei Patienten mit uniläsioneller MF im Plaque-Stadium nach 4 – 5 maliger ALA-PDT (400 – 700 nm, Lichtdosis 40 J/cm²) und einem Follow-up von drei Monaten eine komplette Remission der Erkrankung.

Edström et al. (70) führten eine Studie zur klinischen und histologischen Wirkung der ALA-PDT bei 10 Patienten mit MF durch. Nach 5 – 6 stündigem Einwirken der 20 %igen ALA-Emulsion wurden insgesamt 10 Plaques und 2 Tumoren mit inkohärentem Rotlicht (630 nm) bestrahlt. Nach 2 – 11 maliger Therapie kam es bei 7 von 9 Plaque-Läsionen zur kompletten klinischen Abheilung und zur Abnahme des lymphozytären Infiltrats in der histologischen Untersuchung der Hautbiopsien. Hingegen zeigte die ALA-PDT bei den tumorösen Veränderungen der MF im Follow-up von 4 – 19 Monaten keine Wirkung.

Auch Díez Recio et al. (71) berichten über 2 Patienten mit uniläsioneller MF, die mit 20 %iger ALA-Emulsion (4 h) und nachfolgender Belichtung mit einem Laser bei 585

nm und einer Lichtdosis von 8 J/cm² behandelt wurden. Nach dreimaliger PDT verschwanden die Plaques klinisch vollständig; die vor und nach Therapie durchgeführten Hautbiopsien zeigten einen Rückgang der histologischen Veränderungen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten kam es zu keinem Rezidiv der MF.

Zane et al. (68) führten an 5 Patienten mit therapierefraktärer uniläsioneller MF eine MAL-PDT mit Metvix® und Rotlicht (635 nm, Lichtdosis 37,5 J/cm²) durch. 4 Patienten erreichten eine komplette Remission der MF nach durchschnittlich sechs Behandlungen. In einem Fall kam es nur zu einer partiellen Besserung des kutanen T-Zell-Lymphoms im Follow-up Zeitraum zwischen 12 bis 34 Monaten.

Diese Studienergebnisse geben Anhalt, dass die ALA- und MAL-PDT vor allem bei uniläsioneller MF im Patch- und Plaque-Stadium eine wirksame Therapiealternative darstellt. Um die topische PDT als Standardtherapie bei MF zu etablieren, sind jedoch kontrollierte klinische Studien mit größerer Patientenzahl notwendig.

9 Das dermatologische Krankheitsbild der aktinischen Keratosen

9.1 Definition

Die aktinische Keratose ist ein In-situ-Karzinom der Haut, welches durch Proliferation atypischer Keratinozyten in der Epidermis definiert ist und ohne Therapie in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann. Im Jahre 1926 beschrieb Freudenthaler diese durch chronische Sonnenexposition bedingte Hautkrankheit unter dem Namen „Keratoma senilis“. Der Ausdruck „aktinische Keratose“ wurde 1958 von Pinkus eingeführt und bezeichnet wörtlich eine durch Strahleneinwirkung übermäßig verhornende Hautläsion. Von aktinischen Keratosen betroffen sind vor allem ältere Menschen mit heller Haut, die Jahre lang ungeschützt dem Sonnenlicht exponiert waren. (72), (73)

9.2 Klinik

Zu den Prädilektionsstellen der aktinischen Keratosen zählen Hautareale, die dem UV-Licht am meisten ausgesetzt sind, wie z.B. Kapillitium, Stirn, Wangen, Nasenrücken, Ohrhelix, Hals, Dekolleté, Handrücken und Unterarme. In der Größe variieren die AK von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern und können sowohl einzeln, als auch multipel auftreten. Die umgebenden Hautbereiche weisen meist typische Zeichen chronisch sonnengeschädigter Haut auf: solare Elastose, Teleangiektasien, Atrophie, fleckige Pigmentierung und gelbliche Verfärbung. (74)

Das klinische Erscheinungsbild der aktinischen Keratosen ist sehr vielfältig und kann in verschiedene Typen eingeteilt werden: (72), (74)

- Erythematischer Typ:
rötliche, teleangiektatische, meist scharf begrenzte Makulae oder Plaques mit schuppig-rauer Oberfläche
- Keratotischer Typ:
scharf begrenzte, honiggelb bis bräunlich-schwarze hyperkeratotische Plaques mit krustiger Oberfläche
- Pigmentierter Typ:
bräunlich pigmentierte Form der AK
- Cornu-Cutaneum Typ:
hypertrophe und hyperkeratotische, hautfärbige Läsion, die hornförmig über das Hautniveau wächst

Aktinische Keratosen werden meist anhand des klinischen Bildes diagnostiziert. Die Differenzierung zwischen AK und Plattenepithelkarzinom kann sich, vor allem bei Läsionen, die schnell wachsen, ulzerieren und dem Patienten Schmerzen bereiten, als schwierig gestalten und eine Biopsie zur histologischen Untersuchung notwendig machen. (72), (74)

9.3 Histologie

Das histologische Bild der AK zeigt eine Proliferation pleomorpher Keratinozyten im Stratum basale, das durch die dichte Anordnung der atypischen Zellen basophil erscheint. Im Verlauf können sich diese Keratinozyten über die gesamten Schichten der Epidermis verteilen, was zur Störung der epidermalen Histoarchitektur führt. Die Epidermis erscheint teils durch Akanthose verbreitert, teils atroph. Weitere histologische Kriterien aktinischer Keratosen sind Hyper- und Parakeratosen. All diese Merkmale haben die unterschiedlichen histologischen Typen der aktinischen Keratosen (bowenoid, hypertroph, pigmentiert und atroph) gemeinsam.

Auf zellulärer Ebene können AK und Plattenepithelkarzinome nicht unterschieden werden, weil beide pleomorphe Keratinozyten mit Malignitätskriterien, wie vermehrte Mitosen, Polaritätsverlust und Kernatypien, aufweisen. (72), (75)

Mit der Annahme, dass AK aufgrund der identen zytopathologischen Veränderungen und der ähnlichen genetischen Mutationen der Zellen In-situ-Plattenepithelkarzinome sind, schlugen Röwert-Huber et al. (76) ein neues histologisches Einteilungssystem vor. In dieser Klassifikation werden AK in drei Typen unterteilt, basierend auf der Ausdehnung atypischer Keratinozyten in der Epidermis.

Typ	Grad	Histologische Charakteristika
frühes In-situ SCC Typ AK I	I (mild)	atypische Keratinozyten in der Basal- und Suprabasalschicht der Epidermis, follikuläres Infundibulum nicht involviert
frühes In-situ SCC Typ AK II	II (moderat)	atypische Keratinozyten in den unteren zwei Drittel der Epidermis
In-situ SCC Typ AK III	III (schwer)	Ausdehnung der Keratinozyten auf mehr als zwei Drittel der gesamten Epidermisdicke; Involvierung der Epithelien von Haarfollikeln, Infundibula und Acrosyringia; Keratinozytenester in der oberen papillären Dermis

Tabelle 9: histologische Klassifikation der AK nach Röwert-Huber et al. (76)

9.4 Pathogenese

Bei der Entstehung aktinischer Keratosen fungiert das UV-Licht, insbesondere UVB, als Hauptkarzinogen. Treffen UV-Strahlen auf unsere Haut, interagieren diese mit der DNA der Keratinozyten. Dies führt zur Bildung von Thymidin-Dimeren, einer spezifisch durch Sonnenlicht ausgelösten Mutation. (72), (77)

Eine weitere relevante Mutation bewirkt die Aktivierung der Telomerase und verhindert oder verzögert dadurch die Apoptose entarteter Keratinozyten (72).

Ein ähnlicher Pathomechanismus unterliegt auch der Mutation des Tumorsuppressorgens p53, welches die Aufgabe hat, den Zellzyklus zu kontrollieren und genetisch defekte Zellen durch Apoptose zu eliminieren. Kommt es jedoch durch chronische UV-Lichtexposition zur Mutation des p53 Gens, verliert es seine Funktion, was zur Folge hat, dass sich genetisch veränderte Zellen unkontrolliert teilen können. Die Akkumulation der durch UV-Strahlung bedingten genetischen Mutationen führt zur neoplastischen Umwandlung der Keratinozyten und somit zur Entstehung aktinischer Keratosen. Da die UV-Strahlung Zellen großflächiger Hautareale genetisch verändert, treten die AK in diesen sonnenexponierten Bereichen meist multipel auf. Es kommt zu einem Nebeneinander von klinisch sichtbaren und subklinischen Läsionen. Dieses Phänomen nennt sich im englischen Sprachraum „field cancerization“, ins Deutsche übersetzt also Feldkanzerisierung. Im weiteren Verlauf können sich die aktinischen Keratosen entweder zurückbilden, persistieren oder zu invasiven Plattenepithelkarzinomen werden, wenn die entarteten Keratinozyten die Basalmembran durchbrechen. Das Risiko, dass sich aus einer AK ein invasives Plattenepithelkarzinom entwickelt, liegt bei 0,025 – 16 % pro Jahr. Da man nicht vorhersagen kann, welche AK zu invasiven Karzinomen fortschreiten werden, sollten alle Läsionen adäquat therapiert werden. (77), (78), (79)

9.5 Epidemiologie

Da es nur wenige epidemiologische Studien aus Europa gibt, die aussagekräftige Zahlen zum Thema aktinische Keratosen in der Bevölkerung liefern, ist es schwierig die Inzidenz und Prävalenz für diese In-situ-Karzinome richtig einzuschätzen.

Memon et al. (80) beschäftigten sich im Rahmen einer Studie mit der Prävalenz sonnenbedingter Hautschädigung in der kaukasischen Bevölkerung Nord-West Englands. Die Prävalenz aktinischer Keratosen betrug 15,4 % bei Männern und 5,9 % bei Frauen. Es zeigte sich ein starker Anstieg der Prävalenzrate mit

zunehmendem Lebensalter: 34,1 % bei Männern über dem 70. Lebensjahr und 18,2 % bei Frauen derselben Altersgruppe.

Besser belegt sind die epidemiologischen Daten in Bezug auf aktinische Keratosen aus Australien und den USA: (81), (82)

Bei 46 % der kaukasischen Bevölkerung im australischen Bundesstaat Queensland konnte im Rahmen einer epidemiologischen Studie mindestens eine AK diagnostiziert werden. Auch hier wurde ein Anstieg der Prävalenz im höheren Lebensalter beobachtet.

In einer älteren Studie aus den USA lag die Prävalenz aktinischer Keratosen für Männer bzw. Frauen zwischen 45 und 74 Lebensjahren bei 5,3 % bzw. 3,4 %. Weitere epidemiologische Untersuchungen aus Australien und den USA geben Prävalenzen von 11 – 26 % für aktinische Keratosen an.

Bei Betrachtung der relativ hohen Prävalenzraten für aktinische Keratosen in den verschiedenen Ländern, wird deutlich, dass diese neoplastischen Hautveränderungen in den nächsten Jahren mehr und mehr zur Herausforderung für das Gesundheitswesen werden könnten. Um notwendige Präventivmaßnahmen zu treffen, ist es wichtig, über die Risikofaktoren der AK Bescheid zu wissen.

In einer Multicenter-Fall-Kontroll-Studie fanden Hensen et al. (83) prädisponierende Faktoren für die Entstehung von AK in der Nord-West-Deutschen Bevölkerung heraus. Die fünf wichtigsten Risikofaktoren in dieser Studie sind:

1. Alter
2. männliches Geschlecht
3. maligne Hauttumore in der Anamnese
4. heller Hauttyp (Fitzpatrick Hauttyp I und II)
5. berufsbedingte chronische Sonnenexposition

Weitere Faktoren, die eine Rolle spielen, sind: Anzahl der Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr, hohe Sonnenexposition in der Freizeit, keine Verwendung von Sonnenschutzmitteln und maligne Hauttumoren in der Familie.

Auch medizinische Ursachen, wie z.B. chronische Immunsuppression oder seltene Erkrankungen, wie Albinismus und Xeroderma pigmentosa, bringen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von AK mit sich. (72)

10 Therapeutisches Management bei aktinischen Keratosen

Die Tatsache der steigenden Prävalenzrate aktinischer Keratosen mit zunehmendem Lebensalter verdeutlicht bei Betrachtung der Prognose für die Altersverteilung in der österreichischen Bevölkerung das zunehmende Interesse für ein auf die Bedürfnisse des älteren Patientenguts abgestimmtes und ökonomisch vertretbares therapeutisches Management bei AK. Laut Statistik Austria (84) wird sich die Altersstruktur der österreichischen Bevölkerung in Zukunft deutlich hin zu den älteren Menschen verschieben. Zurzeit liegt der Anteil der Einwohner im Alter von 60 und mehr Jahren bei 23 %. Im Jahr 2020 wird diese Zahl auf rund 26 %, langfristig gesehen (ca. ab 2030) sogar auf mehr als 30 % steigen.

Für die Therapie der AK gibt es mehrere Optionen, welche in diesem Kapitel ausführlich erläutert werden. Die Wahl der Behandlung ist vor allem von der Anzahl und Lokalisation der aktinischen Keratosen, den Nebenwirkungen und der Compliance des Patienten abhängig. (72)

10.1 Photodynamische Therapie

Die PDT konnte sich in den letzten Jahren aufgrund sehr guter Ergebnisse in zahlreichen klinischen Studien als modernes Therapieverfahren bei aktinischen Keratosen etablieren. Vorteile dieser nicht-invasiven Behandlung sind vor allem die Möglichkeit zur Therapie großflächiger Hautareale mit multiplen AK und ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis.

Für die topische PDT bei AK sind derzeit zwei Photosensibilisatoren zugelassen: 5-ALA und dessen veresterte Form MAL. MAL ist in Europa als 16 %ige Cremezubereitung (Metvix®) in Kombination mit rotem Licht aus inkohärenten Lampensystemen oder LEDs für die Therapie aktinischer Keratosen zugelassen. Für die PDT mit Blaulicht bei AK im Gesicht und auf der Kopfhaut hat in den USA eine 20 %ige 5-ALA Lösung (Levulan®) eine Lizenz erhalten. In einigen europäischen Ländern wird für die Blaulicht-PDT eine 20 %ige 5-ALA Creme-oder Gelzubereitung verwendet. Diese ALA-Zubereitung kann auch in Kombination mit rotem oder grünem Licht eingesetzt werden. (73), (85)

Die Therapieregime der topischen PDT bei AK unterscheiden sich je nach verwendetem Photosensibilisator und Lichtquelle in der Höhe der Lichtdosis, der Belichtungsdauer und der Anzahl der Behandlungen.

Zur Wirksamkeit der PDT bei AK gibt es eine Vielzahl an publizierten klinischen Studien, in denen größtenteils Licht mit einer Wellenlänge des roten Spektrums

verwendet wird. Ein Überblick über Studien zur MAL-PDT mit Rotlicht bei AK wird in der folgenden Tabelle gegeben:

Autor	Studiendesign	Patientenzahl	Dosimetrie	Ergebnis
Szeimies et al. 2002 (86)	Prospektive, randomisierte Studie: MAL-PDT (AK im Gesicht u. am Kopf 1 mal, AK an Extremitäten 2 mal behandelt) vs. Kryotherapie	202: davon 102 mit Metvix®-PDT behandelt	Rotlicht (570 – 670 nm), Lichtdosis 75 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 69 % mit PDT vs. 75 % mit Kryotherapie; besseres kosmetisches Ergebnis u. höhere Patientenzufriedenheit nach MAL-PDT
Freeman et al. 2003 (87)	Prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie: PDT (MAL o. Placebo, 2 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen) vs. Kryotherapie bei AK im Gesicht u. am Kopf	200: davon 88 mit Metvix®-PDT u. 23 mit Placebo-PDT behandelt	Rotlicht (570 – 670 nm), Lichtdosis 75 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 91 % mit MAL-PDT, 30 % mit Placebo-PDT, 68 % mit Kryotherapie; <u>kosmetisches Ergebnis:</u> exzellente Bewertung durch den Untersucher bei 83 % d. Pat. nach MAL-PDT vs. 51 % nach Kryotherapie; Mehrzahl d. Pat. zieht MAL-PDT anderen Therapien vor
Pariser et al. 2003 (88)	Prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie: MAL-PDT vs. Placebo-PDT (2 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen) bei AK (Gesicht u. Kopf)	80: davon 42 mit MAL-PDT u. 38 mit Placebo-PDT therapiert	Rotlicht (570 – 670 nm), Lichtdosis 75 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 89 % mit MAL-PDT vs. 38 % mit Placebo-PDT; <u>Kosmetisches Ergebnis:</u> exzellente o. gute Bewertung durch den Untersucher bei 97 % d. Pat.; 73 % d. Pat. bevorzugten MAL-PDT gegenüber anderen Therapien

Tarstedt et al. 2005 (89)	Prospektive, randomisierte, Multicenter-Studie: einmalige MAL-PDT vs. zweimalige MAL-PDT im Abstand von einer Woche bei AK (Gesicht u. Kopf)	211: davon wurden 105 Pat. einmal u. 106 Pat. zweimal mit Metvix®-PDT behandelt	Rotlicht (LED, 634 +/- 3 nm), Lichtdosis 37 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> bei dünnen Läsionen 93 % mit einmaliger vs. 89 % mit zweimaliger PDT; bei dickeren Läsionen 70 % vs. 84 %
Morton et al. 2006 (90)	Randomisierte, interindividuelle (rechts-links), Multicenter-Studie: einmalige MAL-PDT vs. Kryotherapie bei AK; jeder Pat. erhielt beide Therapien, welche randomisiert einer Gesichtsbzw. Kopfhälfte zugeteilt wurden	119	Rotlicht (LED, 630 nm), Lichtdosis 37 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 82,7 % mit Metvix®-PDT vs. 71,5 % mit Kryotherapie <u>CR nach 6 Mon.:</u> 85,8 % vs. 82,5 % besseres kosmetisches Ergebnis u. höhere Patientenzufriedenheit nach MAL-PDT
Braathen et al. 2008 (91)	Randomisierte Multicenter-Studie: Auswirkung der MAL-Inkubationszeit (1 h vs. 3 h) u. der Konzentration (160 mg/g vs. 80 mg/g) auf die PDT bei AK im Gesicht u. am Kopf	112: 58 Pat. mit 160 mg/g MAL-PDT behandelt (28 mit 1 h, 30 mit 3 h Einwirkzeit), 54 Pat. mit 80 mg/g MAL-PDT behandelt (25 mit 1 h, 29 mit 3 h Einwirkzeit)	Rotlicht (570-670 nm), Lichtdosis 75 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> PDT mit 160 mg/g MAL: bei dünnen Läsionen 78 % nach 1 h vs. 96 % nach 3 h Einwirkzeit, bei dickeren Läsionen 74 % vs. 87 %; PDT mit 80 mg/g MAL: bei dünnen Läsionen 86 % nach 1 h vs. 88 % nach 3 h Einwirkzeit, bei dickeren Läsionen 70 vs. 77 %; gesamte CR nach PDT mit 160 mg/g MAL und 3 h Inkubation höher als bei den anderen Behandlungsregimen

Pariser et al. 2008 (92)	Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Multicenter-Studie: MAL-PDT vs. Placebo-PDT (2 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen) bei AK (Gesicht u. Kopf)	96: davon 49 mit MAL- u. 47 mit Placebo-PDT behandelt	Rotlicht (LED, 630 nm), Lichtdosis 37 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 86,2 % mit MAL-PDT vs. 52,2 % mit Placebo-PDT
Szeimies et al. 2009 (93)	Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Multicenter-Studie: MAL-PDT vs. Placebo-PDT (2 Behandlungen im Abstand von 7 Tagen) bei AK (Gesicht u. Kopf)	115: davon 57 mit Metvix®- u. 58 mit Placebo-PDT behandelt	Rotlicht (LED, 630 nm), Lichtdosis 37 J/cm ²	<u>CR nach 3 Mon.:</u> 83,3 % mit MAL-PDT vs. 28,7 % mit Placebo-PDT

Tabelle 10: Studien zur MAL-PDT mit Rotlicht bei AK

Diese Studienergebnisse verdeutlichen die Wirksamkeit der MAL-PDT mit Rotlicht bei AK. Die Complete Response-Raten der MAL-PDT sind mit denen der Kryotherapie vergleichbar, jedoch führt die MAL-PDT zu einem besseren kosmetischen Ergebnis und einer höheren Patientenzufriedenheit. (86), (87), (90)

Die Ansprechrate der MAL-PDT mit Rotlicht ist bei dünnen AK (Grad I) höher, als bei stärker ausgeprägten Läsionen (Grad II, Grad III). Eine Wiederholung der MAL-PDT innerhalb von 7 Tagen hat einen positiven Effekt auf den Therapieerfolg bei höhergradigen AK. (86), (89), (91)

Die Verwendung des Photosensibilisators 5-ALA in Kombination mit rotem Licht bei AK liefert ähnlich überzeugende Studienergebnisse, wie dessen veresterte Form MAL:

Moloney et al. (94) verglichen in einer randomisierten, doppel-blinden, prospektiven Studie die Wirksamkeit der MAL-PDT (Metvix®, 3 h Einwirkzeit) mit der ALA-PDT (20% ALA, Porphin®, 5 h Einwirkzeit) bei AK. 16 Patienten mit ausgeprägten AK am Kopf wurden im Abstand von 2 Wochen auf einer Hälfte des Kapillitiums mit MAL-, auf der anderen mit ALA-PDT in Kombination mit rotem Licht (580 – 740 nm,

50 J/cm²) behandelt. Einen Monat nach der letzten Therapie lag die Abheilungsrate der AK bei 71 % mit MAL-PDT vs. 87 % mit ALA-PDT, was statistisch gesehen keinen signifikanten Unterschied in der Effektivität der beiden Behandlungsregime ergab.

Eine neuartige Applikationsart des Photosensibilisators ALA in Form eines 5-ALA-Pflasters erprobten Hauschild et al. (95) und publizierten 2009 ihre Ergebnisse aus zwei randomisierten kontrollierten Phase III Studien mit den Bezeichnungen AK 03 und AK 04. Die AK 03-Studie umfasste insgesamt 103 Patienten, die entweder der ALA-Patch-PDT oder der Placebo-PDT mit Rotlicht randomisiert zugeteilt wurden. In der AK 04-Studie, die insgesamt 346 Patienten einschloss, wurde die Wirkung der ALA-Patch-PDT mit Placebo-PDT und Kryotherapie verglichen. In beiden Studien wurden die AK, welche ausschließlich am Kopf lokalisiert waren, ohne Vorbehandlung nach 4 stündiger Einwirkzeit des Photosensibilisators mit rotem Licht aus einer LED-Lichtquelle (37 J/cm², 630 +/- 3 nm) bestrahlt. Nach einem Follow-up von 12 Wochen erwies sich die 5-ALA-Patch-PDT mit Rotlicht (AK 03: komplette klinische Clearancerate → CCCR der Läsionen 82 %, AK 04: CCCR 89 %) statistisch gesehen wirksamer als die Placebo-PDT (AK 03: CCCR 19 %, AK 04: CCCR 29 %) und die Kryotherapie (AK 04: CCCR 77 %).

De Haas et al. (96) führten eine Studie zur Fraktionierung des Lichts im Rahmen der topischen ALA-PDT bei nicht-melanotischen Hauttumoren durch. Unter Fraktionierung versteht man die Zweiteilung des Beleuchtungsprozesses während der PDT durch einen Zeitraum, in dem keine Bestrahlung stattfindet, dem sogenannten Dunkelheits-Intervall (73). In der Studie wurden insgesamt 552 Läsionen, davon 430 superfizielle BCC, 20 noduläre BCC, 32 Mb. Bowen Läsionen und 70 AK, mit ALA-PDT in Kombination mit Rotlicht aus drei verschiedenen Lichtquellen (Diodenlaser mit 630 nm, LED mit 633 +/- 20 nm, inkohärente Breitband-Lichtquelle mit 590 – 650 nm) behandelt. Nach 4 stündiger Einwirkzeit des Photosensibilisators erfolgte die Bestrahlung mit Rotlicht in 2 Phasen, unterteilt durch ein 2 stündiges Dunkelheits-Intervall; die Lichtdosis in der ersten Beleuchtungsphase betrug 20 J/cm² in der zweiten 80 J/cm². Die Complete Response-Rate für die gesamten Läsionen betrug nach einem durchschnittlichen Follow-up von 20 Monaten 95 %. Das kosmetische Ergebnis war in 95 % der behandelten nicht-melanotischen Hauttumoren als gut bis exzellent einzustufen. Betrachtet man das Ergebnis der topischen ALA-PDT mit fraktionierter Rotlicht-Bestrahlung für AK separat, dann liegt die CR nach durch-

schnittlich 20 Monaten bei 98 % und somit höher als in vergleichbaren Studien mit nicht-fraktionierter Belichtung.

In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten, doppel-blinden, kontrollierten Phase III Studie von Szeimies et al. (97) wurde die Rotlicht-PDT mit einer neuartigen chemisch stabilen und auf einer Nanoemulsion basierenden ALA-Rezeptur, BF-200 ALA genannt, auf ihre Wirksamkeit getestet. Insgesamt wurden 122 Patienten mit AK im Gesicht und / oder am Kapillitium in die Studie eingeschlossen und mit BF-200 ALA-PDT oder Placebo-PDT und Rotlicht behandelt. Im Rahmen der BF-200 ALA-PDT wurden zwei verschiedene Rotlichtquellen verwendet: eine LED-Lichtquelle mit dem Handelsnamen Aktillite® CL128 (37 J/cm², 630 nm) und eine inkohärente Breitspektrum Lichtquelle namens PhotoDyn® 750 (170 J/cm², 595 – 1400 nm). Die Bestrahlung mit Rotlicht erfolgte nach Präparation der Läsionen, sprich Entfernung der Krusten durch Kürettage und Aufräumen der Hautoberfläche aller AK, und 3 stündiger Einwirkzeit des Photosensibilisator-Gels BF-200 ALA. Aktinische Keratosen, welche 12 Wochen nach der ersten PDT noch nicht abgeheilt waren, wurden ein zweites Mal behandelt. Im Hinblick auf die Resultate der Studie 12 Wochen nach der letzten Behandlung stellte sich die photodynamische Therapie mit dem Photosensibilisator BF-200 ALA, sowohl in der kompletten Clearancerate auf Patientenebene (64 % vs. 11 %), als auch in der Läsionen-Clearancerate (81 % vs. 22 %), effektiver als die Placebo-PDT dar. Ein deutlicher Unterschied der Clearanceraten in der BF-200 ALA Gruppe zeigte sich in Abhängigkeit der verwendeten Lichtquelle. Mit Aktillite® CL128 wurde nach der ersten PDT eine komplette Clearancerate der Läsionen von 90 %, nach der zweiten Therapie von 99 % erreicht. Im Gegensatz dazu lagen die Clearanceraten nach der PDT mit PhotoDyn® 750 bei 56 % nach einer und 70 % nach zwei Behandlungen.

Die Ergebnisse aus den Studien von Hauschild et al. (95) und Szeimies et al. (97) liefern vielversprechende Ergebnisse und könnten in Zukunft, aufgrund des vereinfachten Therapieablaufes durch eine neue Applikationsform und eine chemisch stabile ALA-Rezeptur, einen bedeutenden Schritt zur Etablierung der topischen PDT als Routinetherapie bei aktinischen Keratosen beitragen.

Die Effektivität der topischen ALA-PDT mit Blaulicht bei nicht-hyperkeratotischen AK (Grad I, Grad II) beweisen folgende klinische Studien:

Autor	Studiendesign	Patientenzahl	Dosimetrie	Ergebnis
Dijkstra et al. 2001 (98)	Effektivität der ALA-PDT in Kombination mit violettem Licht bei prämaligen u. malignen Hautläsionen (AK, Mb. Bowen, BCC)	38: insgesamt nur 4 histologisch verifizierte hyperkeratotische AK mit ALA-PDT therapiert	Violettes Licht (400 – 450 nm), Lichtdosis 10 oder 20 J/cm ²	<u>CR nach einer ALA-PDT Behandlung:</u> 1 von 4 AK (PR d. übrigen 3 AK), 82 % der superfiziellen BCC (100 % nach zweiter PDT), 50 % der nodulären BCC, 90-100 % der solitären Bowen-Läsionen
Jeffes et al. 2001 (99)	Randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte, Multicenter-Studie: Wirksamkeit der PDT mit einer 20 %igen ALA-Lösung vs. Trägersubstanz bei AK im Gesicht u. am Kopf nach 1-2 PDT-Behandlungen; Vergleich verschiedener Lichtdosen	36: jeder Patient sowohl mit 20 % ALA, als auch mit der Trägersubstanz behandelt	Blaulicht (417 +/- 5 nm), Lichtdosis 2, 5 oder 10 J/cm ²	<u>CR nach 2 Mon.:</u> 88 % mit ALA-PDT vs. 6 % mit Trägersubstanz u. Blaulicht bei Lichtdosis von 10 J/cm ² , PDT mit 2 (CR 57 %) und 5 J/cm ² (CR 62 %) weniger effektiv <u>CR nach 4 Mon.:</u> 85 % mit ALA-PDT vs. 25 % nach PDT mit Trägersubstanz
Smith et al. 2003 (100)	Wirksamkeit der ALA-PDT (2 Therapien) mit Blaulicht oder Farbstofflaser vs. 5-FU (1 – 2 mal pro Tag über 4 Wochen)	36: Je 12 Pat. pro Behandlungsgruppe	Blaulicht (417 +/- 5 nm), Lichtdosis 10 J/cm ² ; Farbstofflaser 595 nm	<u>CR für Pat. mit ≥75%iger Abheilung d. behandelten Läsionen: nach 4 Wochen:</u> 75 % mit ALA-PDT und Blaulicht vs. 75 % mit 5-FU Therapie; 42 % mit ALA-PDT und Laser; beide PDT Therapien besser toleriert als 5-FU Behandlung

Touma et al.
2004 (101)

Untersucht wurden:
>Wirksamkeit der ALA-PDT bei einer Einwirkzeit von 1, 2 oder 3 h
>Nutzen der 7-tägigen Vorbehandlung mit 40 % Urea vs. Trägersubstanz
>Wirkung von 3 % Lidocain Hydrochlorid vs. Trägersubstanz auf Schmerz während Therapie

18:
Pat. den 3 Gruppen (1, 2 o. 3 h Einwirkzeit) randomisiert zugeteilt, alle Pat. m. 40 % Urea u. Trägersubstanz vorbehandelt (rechte o. linke Gesichtshälfte); Lidocain Creme o. Trägersubstanz 45 min vor PDT aufgetragen (randomisiert, doppel-blind)

Blaulicht (417 +/- 5 nm), Lichtdosis 10 J/cm²

>CR nach 1 Mon.:
96 % m. 1 h, 94 % m. 2 h, 85 % m. 3 h
ALA-Einwirkzeit
→kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen ALA-Applikationszeiten
>Vorbehandlung m. 40 % Urea vs. Trägersubstanz hat keinen Effekt auf Schmerz während PDT
>keine signifikante Schmerzreduktion nach Anwendung von 3 % Lidocain Hydrochlorid im Vergleich zur Trägersubstanz

Piacquadio et al. 2004 (102)

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, Phase III, Multicenter-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von ALA-PDT und Blaulicht bei AK im Gesicht u. am Kopf nach 1 – 2 Behandlungen

243:
181 Pat. mit 20 % ALA, 62 Pat. mit Trägersubstanz allein behandelt

Blaulicht (417 +/- 5 nm), Lichtdosis 10 J/cm²

CR nach 8 Wochen:
66 % mit ALA-PDT vs. 11 % mit Placebo-PDT
CR nach 12 Wo.:
73 % vs. 8 %
CR für Pat. mit ≥75%iger Abheilung d. behandelten Läsionen:
8 Wochen: 77 % mit ALA-PDT vs. 18 % mit Placebo-PDT
12 Wochen: 89 % mit ALA-PDT vs. 13 % mit Placebo-PDT

Zelickson et al. 2005 (103)	Beurteilung der Wirksamkeit einer neuartigen Blaulichtquelle (Blaulicht-Patch) im Rahmen der ALA-PDT bei AK am Kopf, im Gesicht u. an den Händen	10: Behandlungsfeld in zwei Hälften geteilt: auf eine Hälfte wurde der Patch aufgebracht, andere Hälfte blieb unbedeckt	Blaulicht-Patches (431 – 515 nm), Lichtdosis 55,6 mJ/cm ²	Mittlere Anzahl der Läsionen zeigte eine Reduktion von 7,6 vor PDT auf 2,4 nach PDT, prozentuelle Clearance-Raten reichten von 36 – 100 %
Tschen et al. 2006 (104)	Phase IV, Multicenter-Studie zur Beurteilung von: >Langzeit-Rezidivraten von AK, die nach 1 – 2 ALA-PDTs abgeheilt waren >Histopathologie von behandelten Läsionen, die auf ALA-PDT nicht ansprachen >ALA-PDT bei Pat. dunkleren Hauttyps	110: 66 Pat. nach 2 Mon. ein zweites Mal mit ALA-PDT behandelt	Blaulicht (417 +/- 5 nm), Lichtdosis 10 J/cm ²	<u>CR nach 4 u. nach 12 Mon.:</u> 86 % u. 78 % <u>Rezidivrate nach 12 Mon.:</u> 24 % für alle zuvor abgeheilten Läsionen, 19 % für histologisch bestätigte AK <u>Histopathologie nicht ansprechender Läsionen</u> (139 biopsiert): 91 % AK, 7 % SCC, 0,7 % BCC, 1 % non-AK; ALA-PDT m. Blaulicht wirksam für Hauttypen I-V

Tabelle 11: Studien zur ALA-PDT mit Blaulicht bei AK

Diese Studienergebnisse zeigen, dass auch die Kombination von ALA mit kurzwelligem Licht im Rahmen der PDT zu einem sehr guten Therapieergebnis bei nicht-hyperkeratotischen AK führt. Da die Eindringtiefe in die Haut bei Blaulicht im Vergleich zu Rotlicht geringer ist, weist die PDT mit Blaulicht bei hyperkeratotischen AK keine zufriedenstellenden Ansprechraten auf, wie die Studie von Dijkstra et al. (98) beweist.

Dass der Therapieerfolg, je nach gewählter Lichtquelle und Lichtdosis variiert, wird ebenfalls bei Betrachtung der Studienresultate deutlich:

Die höchsten CR-Raten wurden mit einer inkohärenten Schmalband-Blaulichtquelle (DUSA BLU-U®) und einer Lichtdosis von 10 J/cm² erreicht (99), (101), (102), (104).

Es gibt auch Lampensysteme mit breiteren Strahlungsspektren, die für die topische PDT mit Blaulicht bei AK eingesetzt werden können. Diese Lichtquellen wurden jedoch in den bisherigen Studien zur Blaulicht-PDT bei AK zu selten verwendet, um eine klare Angabe über die Ansprechraten machen zu können.

Neuartige Lichtquellen, wie der Blaulichtpatch, bedürfen weiteren Studien mit größerer Patientenzahl, um eine Evidenz-basierte Aussage über die Wirksamkeit treffen zu können (103).

Der Effekt unterschiedlicher Einwirkzeiten (1, 2 und 3 h) des Photosensibilisators ALA in Kombination mit Blaulicht auf das Ansprechen AK wurde in der Studie von Touma et al. (101) untersucht. Mit CR-Raten zwischen 85 % und 96 % einen Monat nach der letzten Therapie ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Applikationszeiten erkennen. Dieses Behandlungsergebnis lässt sich durchaus mit den Complete Response-Raten aus Studien, in denen die empfohlene Einwirkzeit der 20 %igen ALA-Lösung (Levulan® Kerastick®) von 14 – 18 h befolgt wurde, vergleichen (99), (102), (104).

10.2 Chirurgische Therapie

Zur chirurgischen Therapie zählen Exzision, Shave-Exzision und Kürettage.

Die Exzision wird vor allem bei einzelnen AK durchgeführt, die auf vorherige Therapien nicht angesprochen haben und / oder der Verdacht auf invasives Wachstum histologisch ausgeschlossen werden soll. Auch die Shave-Exzision, eine oberflächliche Abtragung von Hautläsionen mit dem Skalpell, ist in solchen Fällen indiziert, weil sie ebenfalls die Möglichkeit zur histologischen Untersuchung des entfernten Gewebes bietet. (105), (106)

Bei der Kürettage werden aktinische Keratosen mit einem scharfen Löffel in Lokalanästhesie abgetragen. Im Anschluss an diese Behandlung kann zur Blutstillung oder zur weiteren Schädigung atypischer Keratinozyten ein Elektrokauter verwendet werden. Die Kürettage eignet sich zur vollständigen Entfernung zuvor biopsierter aktinischer Keratosen oder zur Abtragung hyperkeratotischer Hautläsionen.

Die häufigste Nebenwirkung chirurgischer Therapieverfahren ist die Narbenbildung. Infektionen sind eher selten zu beobachten. (107)

10.3 Kryotherapie

Die Kryotherapie, eine sehr häufig eingesetzte Behandlungsmöglichkeit bei AK, führt durch Herabsetzen der Hauttemperatur mittels flüssigen Stickstoffes (-196°C) auf ca. -50°C zur Zellzerstörung. Der flüssige Stickstoff kann entweder mit einem Spray oder einem Applikator direkt auf die Hautoberfläche aufgebracht werden. Bezüglich Häufigkeit, Intensität und Dauer der Anwendung gibt es derzeit noch keine Standardisierung. Mittels Kryotherapie werden einzelne, klinisch sichtbare AK entfernt. Genauso wie die chirurgische Therapie hat auch diese Behandlungsform keinen Effekt auf das Problem der Feldkanzerisierung. (107), (108)

Zur Wirksamkeit der Kryotherapie bei AK gibt es einige klinische Studien:

Szeimies et al. (86) verglichen die Wirksamkeit der Kryotherapie mit der MAL-PDT an 193 Patienten mit insgesamt 699 AK. Nach 3 Monaten waren 69 % der AK, die mit PDT behandelt wurden, und 75 % der mit Kryotherapie behandelten Hautläsionen abgeheilt. Die PDT war der Kryotherapie im kosmetischen Ergebnis und der Patientenzufriedenheit überlegen.

Im Rahmen einer prospektiven Multicenter-Studie von Thai et al. (109) wurden 90 Patienten mit 421 AK, die größer als 5 mm und im Gesicht und am Kopf lokalisiert waren, einmalig mit flüssigem Stickstoff via Spray behandelt. Nach einem 3 monatigen Follow-up wurden die Effizienz der Therapie, die Nebenwirkungen und das kosmetische Ergebnis bewertet. Die Ansprechrate lag insgesamt bei 67,2 %, wobei sich herausstellte, dass längere Gefrierzeiten zu einem besseren Ansprechen führten. 94 % der AK, welche nach der Kryotherapie abgeheilt waren, zeigten ein gutes bis exzellentes kosmetisches Resultat. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten stechender und brennender Schmerz unter der Behandlung und Hypopigmentierung der Haut nach Abheilung der aktinischen Keratosen.

Krawtchenko et al. (108) untersuchten an 75 Patienten das klinische und histologische Ergebnis nach Kryotherapie, topischer 5-FU- und 5 % Imiquimod Therapie bei AK (siehe Tabelle 12).

	Kryotherapie	5-FU	Imiquimod
Anwendungsschema	20 – 40 sek/ Läsion; zweite Kryotherapie wenn Läsion 2 Wochen nach erster Therapie nicht abgeheilt ist	2x täglich für 4 Wochen	3x wöchentlich für 4 Wochen
initiale klinische CR	68 % (17/25)	96 % (23/24)	85 % (22/26)
initiale histologische CR	32 % (8/25)	67 % (16/24)	73 % (19/26)
CR der initial abgeheilten Läsionen nach 12- monatigem Follow-up	28 % (7/25)	54 % (13/24)	73 % (19/26)
CR des gesamten Behandlungsareals nach 12 Monaten	4 % (1/25)	33 % (8/24)	73 % (19/26)

Tabelle 12: Studienergebnis Krawtchenko et al. (108)
CR: Clearance Rate

Die initiale CR der Kryotherapie von 68 % stimmt mit den vorher zitierten Studien von Szeimies et al. (86) und Thai et al. (109) in etwa überein. Die Kryotherapie ist in dieser Studie den topischen Therapien mit Imiquimod und 5-FU im histologischen Outcome, dem kosmetischen Ergebnis und der CR nach 12 Monaten unterlegen.

10.4 Topische Therapie

Die topischen Therapieformen sind bei Patienten mit multiplen AK indiziert, weil sie auf die betroffenen Hautpartien großflächig aufgetragen werden können und somit auch eine Wirkung auf subklinische aktinische Keratosen haben. Da diese Behandlungen über einen längeren Zeitraum angewendet werden müssen und teilweise zu unangenehmen Therapieeffekten, wie Schmerzen, Rötung, Entzündung und Erosionen der Haut führen, ist die Compliance der Patienten für einen guten Therapieerfolg Voraussetzung. (107)

10.4.1 5-FU

5-Fluorouracil gehört zur Medikamentengruppe der Zytostatika. Als Antimetabolit hemmt 5-FU die Methylierungsreaktion in der DNA- und RNA-Synthese und stoppt dadurch das Wachstum sich schnell teilender Zellen, wie z.B. atypischer Keratinozyten. (105), (107), (110)

Die topische 5-FU Therapie bei AK erfolgt durch großflächige Applikation einer Creme auf das betroffene Hautareal 1 – 2 mal täglich über einen Zeitraum von 2 – 4 Wochen. Das Auftreten von Schmerzen, Rötung, Entzündung, Erosionen und Krustenbildung am Applikationsort ist ein erwarteter Therapieeffekt. Der Arzt muss den Patienten über diese Nebeneffekte ausreichend informieren, um einen vorzeitigen Behandlungsabbruch zu verhindern und ein erfolgreiches Therapieergebnis zu erzielen. (107), (110)

In der bereits zitierten Studie von Krawtchenko et al. (108), (siehe Tabelle 12, Seite 56) lag der Prozentsatz abgeheilter AK nach zweimal täglicher topischer Anwendung von 5-FU über 4 Wochen mit 96 % über den Clearanceraten der Kryo- und Imiquimod-Therapie. Nach einem einjährigen Follow-up traten nach der topischen 5-FU-Therapie mehr Rezidive auf als nach der Behandlung mit Imiquimod und weniger Rezidive als nach Kryotherapie.

Askew et al. (110) publizierten 2009 eine Review über 13 bisher durchgeführte randomisierte Studien zum Thema topische 5-FU Therapie bei aktinischen Keratosen. In Zusammenschau der Studien zeigte sich mit 5 % 5-FU bei durchschnittlich 49 % (Wertebereich von 0 – 96 %) der behandelten Patienten eine komplette Abheilung aller AK, mit 0,5 % 5-FU bei 34,8 % (14,9 - 57,8 %) der Patienten.

10.4.2 Imiquimod

Imiquimod gehört der neuen Substanzklasse der Immunmodulatoren an und wirkt antiviral und antitumoral. Durch die agonistische Funktion am Toll-like-Rezeptor-7 induziert Imiquimod die Bildung von Zytokinen in verschiedenen Zellarten, zu den wichtigsten zählen TNF α , Interleukin 8 und 12. Die zellvermittelte spezifische Immunantwort wird durch indirekte Aktivierung von Lymphozyten, Monozyten und dendritischen Zellen stimuliert. Imiquimod war in der 5 %igen Cremezubereitung ursprünglich für die topische Therapie von Condylomata acuminata zugelassen. Mittlerweile gelten neben superfiziellen Basalzellkarzinomen auch AK als Indikation für die topische Therapie mit 5 % Imiquimod Creme. (105), (111)

Falagas et al. (112) führten eine Metaanalyse vier randomisierter Placebo-kontrollierter Studien (insgesamt 1266 Patienten) zum Thema topische Therapie mit 5 % Imiquimod Creme bei AK durch. Die Applikation der Creme auf die von AK betroffenen Hautstellen, die entweder im Gesicht, am Kapillitium, Handrücken oder Unterarm lokalisiert waren, erfolgte 2 – 3 mal pro Woche über einen Zeitraum von 12 – 16 Wochen. Die Complete Clearance-Raten lagen 2 – 8 Wochen nach der letzten

Imiquimod Anwendung zwischen 45 – 84 %. Im Vergleich dazu waren die Abheilungsraten nach der Placebo-Therapie mit Werten zwischen 0 – 7 % deutlich geringer. Zum Auftreten von unangenehmen Nebeneffekten der Imiquimod Behandlung, wie z.B. Schmerzen, Erythem und Erosionen der Haut, kam es bei 33 – 100 % der Patienten.

In der Vergleichsstudie zwischen Kryotherapie, topischer 5-FU- und Imiquimod Therapie bei AK von Krawtchenko et al. (108) (siehe Tabelle 12, Seite 56) erreichte die Behandlung mit Imiquimod mit einer Abheilungsrate von 73 % 12 Monate nach der letzten Anwendung das beste Langzeitergebnis.

10.4.3 Diclofenac

Dieser Wirkstoff, welcher der Substanzklasse der NSAR angehört, wird für die topische Therapie bei AK zweimal täglich über 60 – 90 Tage auf das betroffene Hautareal aufgetragen. Das am häufigsten verwendete Medikament ist eine Gelzubereitung, die 3 % Diclofenac in Kombination mit 2,5 % Hyaluronsäure beinhaltet. (113) Der genaue Wirkmechanismus der topischen Applikation von Diclofenac ist noch nicht geklärt. Angenommen wird, dass die Reduktion der Prostaglandin-E₂-Synthese eine zentrale Rolle spielt. PG-E₂ begünstigt durch Immunsuppression und Stimulation der Angiogenese das Tumorwachstum. Diclofenac minimiert über die Hemmung der Cyclooxygenase, vor allem der COX-2, die Bildung von PG-E₂. Die Kombination mit Hyaluronsäure erhöht die Eindringtiefe und führt zur verzögernden Diffusion von Diclofenac in die Haut, wodurch die Wirkdauer des Medikamentes verlängert wird. Ihre maximale Wirkung erreicht die topische Diclofenac Therapie 30 Tage nach Abschluss der Behandlung. (72), (111), (113)

Im Vergleich zu den topischen Therapien mit 5-FU und Imiquimod sind die möglichen Nebeneffekte der Behandlung mit Diclofenac wesentlich geringer, was einen positiven Einfluss auf die Compliance der Patienten hat. Die am häufigsten beobachteten Reaktionen am Applikationsort sind Austrocknung und Schuppung der Haut, Juckreiz, Ekzem und Kontaktdermatitis. (113), (114)

In Zusammenschau von insgesamt drei randomisierten Vehikel-kontrollierten Studien zur Therapie mit Diclofenac Gel (3 % Diclofenac in 2,5 % Hyaluronsäure) bei aktinischen Keratosen (Therapiedauer zwischen 60 und 90 Tagen) erfolgte nach einem 28 – 30 tägigen Follow-up bei 38 – 50 % der Patienten eine komplette Abheilung der AK, was einen signifikanten Unterschied zur alleinigen Therapie mit dem Hyaluronsäure-Vehikel darstellte. (114)

10.5 Guidelines für das therapeutische Vorgehen bei AK

Die vorhergehenden Kapitel veranschaulichen die Vielfalt der therapeutischen Möglichkeiten, welche für die Behandlung AK zur Verfügung stehen.

Um als Arzt für den einzelnen Patienten eine Wahl der für ihn besten Therapie treffen zu können, gilt es neben den Vor- und Nachteilen der verschiedenen Behandlungsverfahren (siehe Tabelle 13) auch die Lokalisation, die Anzahl und die Ausprägung der aktinischen Keratosen und das Patientenprofil (Alter, Begleiterkrankungen, Compliance, vorangegangene Therapien der AK) in die Entscheidungsfindung mit einzubeziehen. (115), (116)

Therapie	Vorteile	Nachteile
PDT	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Response-Raten • gleichzeitige Behandlung multipler AK • Effekt auf Feldkanzerisierung • exzellentes kosmetisches Ergebnis (Abheilung der Läsionen ohne Narbenbildung) • Therapie auf kurzen Zeitraum begrenzt • hohe Patientenzufriedenheit • Behandlungsoption bei Patienten mit niedriger Compliance 	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerz während Therapie • Erythem- und Krustenbildung nach Therapie • geringerer Erfolg bei hyperkeratotischen AK • Lampensystem erforderlich • eingeschränkter Zugang zur Therapie (in Österreich vorwiegend an Hautkliniken gebunden, vereinzelt in Hautarztpraxen)
Chirurgische Therapie (Exzision, Kürettage)	<ul style="list-style-type: none"> • histologische Diagnose • schnelle Durchführung • Entfernung hyperkeratotischer AK und Läsionen, die nach nicht-invasiven Therapien rezidivieren 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalanästhesie erforderlich • Narbenbildung • Wundheilungsstörung, Blutung • nur bei vereinzelt Läsionen durchführbar • kein Effekt auf Feldkanzerisierung
Kryotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Response-Raten • unkomplizierte und schnelle Durchführung • einfacher Zugang zur Therapie • preiswertes Therapieverfahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Narbenbildung • Pigmentveränderungen • schmerzhaft • kein Effekt auf Feldkanzerisierung

Topische Therapie (5-FU, Imiquimod, Diclofenac)	<ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Behandlung multipler AK • Effekt auf Feldkanzerisierung • keine Narbenbildung • hohe Heilungsrate bei Patienten, die die topische Therapie ordnungsgemäß anwenden 	<ul style="list-style-type: none"> • lange Behandlungsdauer • geringerer Erfolg bei hyperkeratotischen AK • hohe Compliance der Patienten notwendig • zum Teil starke, schmerzhaft Hautirritationen als erwarteter Therapieeffekt • allergische Reaktionen
--	--	---

Tabelle 13: Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen bei AK (72), (117)

Aus den Ergebnissen klinischer Studien geht hervor, dass die topische PDT je nach gewähltem Behandlungsprotokoll der Kryotherapie in der Wirksamkeit bei nicht-hyperkeratotischen aktinischen Keratosen gleichzusetzen oder, was vor allem das kosmetische Ergebnis betrifft, überlegen ist (86), (87), (90).

Die folgenden Abbildungen sind Beispiel für ein erfolgreiches Therapieergebnis nach der topischen PDT bei solaren Keratosen am Kapillitium. Die Aufnahmen stammen aus der Ambulanz für Photodermatologie der Universitätsklinik Graz:



Abbildung 3: AK am Kapillitium: Foto vor der PDT



Abbildung 4: Foto nach der PDT

Studien zeigen, dass die PDT auch gegenüber der topischen 5-FU- und Imiquimod Therapie, die jeweils hohe Complete Response-Raten erzielten, Vorteile besitzt, weil die Nebenwirkungen zumeist geringer sind und dadurch eine höhere Compliance der Patienten erwartet werden kann. (108), (110), (112).

Zu den chirurgischen Therapieverfahren bei aktinischen Keratosen gibt es keine klinischen Studien. Jedoch sollte eine chirurgische Behandlung aufgrund der Invasivität und dem erhöhten Nebenwirkungsrisiko bei älteren, multimorbiden Patienten, welche am häufigsten unter aktinischen Hautschäden leiden, nicht als Therapie der ersten Wahl bei multiplen AK oder Feldkanzerisierung in Betracht gezogen werden. Bei Hautläsionen, die anhand des klinischen Bildes nicht sicher diagnostiziert werden können und wenn der Verdacht auf ein invasives SCC besteht, ist eine chirurgische Entfernung zur histologischen Untersuchung natürlich indiziert. (115), (116)

Auf Basis klinischer Studien wurden von verschiedenen Arbeitsgemeinschaften Richtlinien bezüglich des therapeutischen Managements bei AK aufgestellt. Die topische PDT wird dabei wie folgt bewertet:

- **Stockfleth E, Kerl H 2006 (118):**

In den Richtlinien für das Management aktinischer Keratosen des „European Dermatology Forum“ wird die topische PDT als Therapieoption mit positiven Effekten, zu denen die selektive Anreicherung des Photosensibilisators in entarteten Zellen, die Behandlung subklinischer Läsionen und ein besseres kosmetisches Ergebnis im Vergleich zur Kryotherapie zählen, bewertet. Als Nachteil werden Therapienebenwirkungen, wie Schmerz und mögliche Photosensibilisierung, und höhere Kosten als für die Kryotherapie angesehen.

- **de Berker et al. 2007 (115):**

Diese Guidelines, die im Auftrag der „British Association of Dermatologists (BAD)“ erstellt wurden, empfehlen die topische PDT als effektive Behandlung mit guten kosmetischen Ergebnissen für oberflächliche und konfluierende AK, besonders dann, wenn die Läsionen multipel auftreten. Als limitierender Faktor für dieses Behandlungsverfahren werden die höheren Kosten im Vergleich zu den meisten anderen Therapien beurteilt.

- **Braathen et al. 2007 (119):**

Die Erstellung dieser Leitlinien erfolgte im Auftrag der „International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology“. Aufgrund der hohen Heilungsraten und den exzellenten kosmetischen Ergebnissen, die in klinischen Studien erreicht wurden, sollte die PDT mit MAL und ALA als First-Line Therapie bei AK in Erwägung gezogen werden. Die Effektivität dieser Behandlung ist besonders bei multiplen klinischen und subklinischen AK auf großflächigen Hautarealen gegeben. Die PDT wurde in mehreren Phase III Studien von Patienten gegenüber zuvor erfolgten Therapien bei AK bevorzugt.

- **Morton et al. 2008 (60):**

Diese Richtlinien für die topische PDT, herausgegeben von der „British Photodermatology Group“, stellen eine Aktualisierung der ursprünglich aus dem Jahre 2002 stammenden Guidelines (120) dar. Die topische PDT mit MAL und ALA wird aufgrund hoher Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien für dünne und moderat ausgeprägte AK als sehr effektive Therapie empfohlen. Was die Lokalisation der Hautläsionen betrifft, sprechen AK an den Akren schlechter auf die topische ALA- und MAL PDT an. Im kosmetischen Resultat übertrifft die topische PDT die Kryotherapie, die Überlegenheit in den Complete Response-Raten ist vom jeweiligen Behandlungsprotokoll abhängig. Im Rahmen der ALA-PDT wird eine Reihe an Lichtquellen mit unterschiedlichen Lichtdosen verwendet, die zu einem guten Therapieergebnis führen. Der Goldstandard bei der MAL-PDT ist mittlerweile die Kombination des Photosensibilisators MAL mit Rotlicht aus einer LED-Lichtquelle.

In Zusammenschau der verschiedenen Richtlinien lässt sich aus der Vielfalt des Therapieangebotes bei aktinischen Keratosen ein Therapiealgorithmus, modifiziert nach dem Algorithmus der „European Skin Academy“ (121), erstellen:

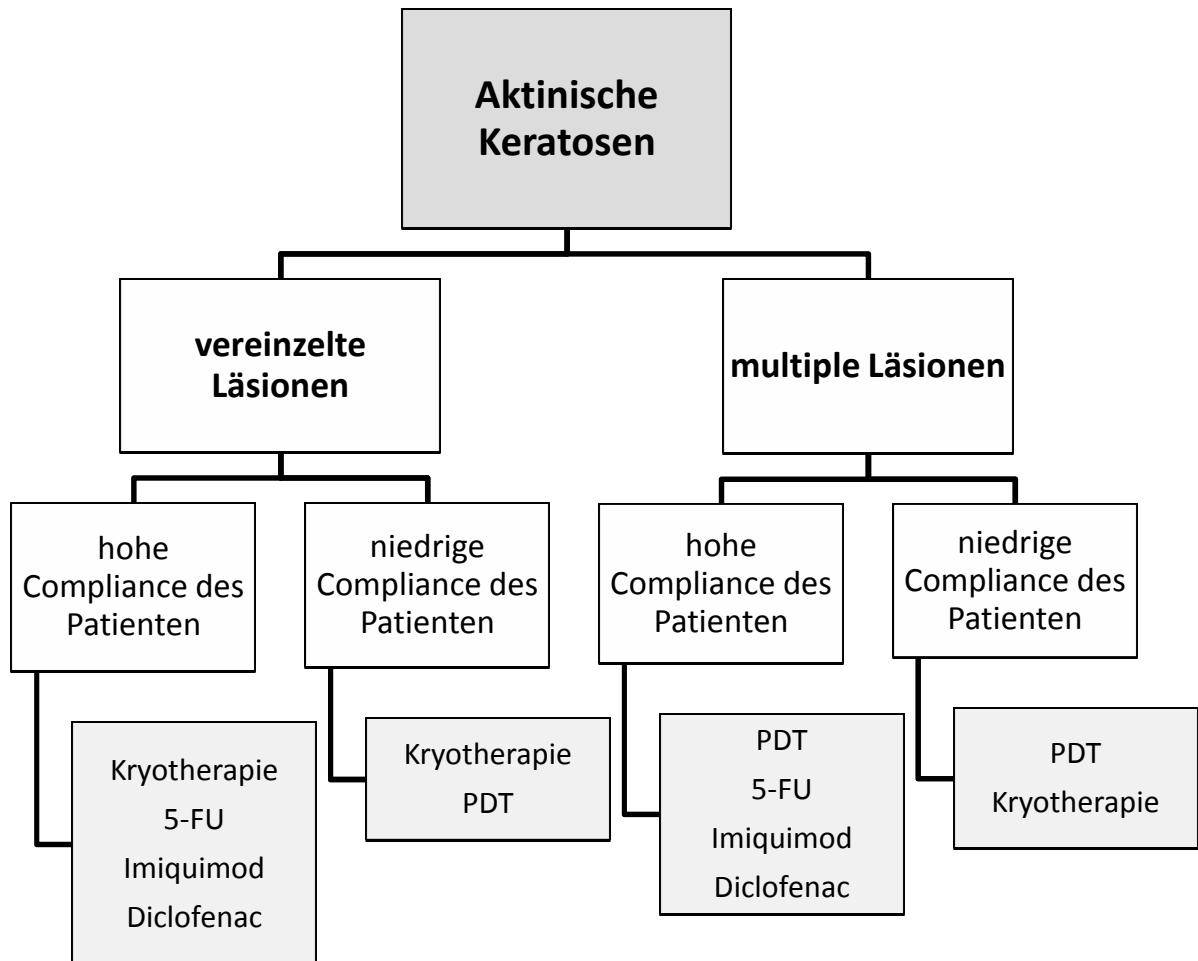


Abbildung 5: Therapie-Algorithmus bei aktinischen Keratosen (115), (121)

Bei therapieresistenten oder oft rezidivierenden AK empfehlen sich die chirurgische Therapie mittels Exzision oder Kürettage und die histologische Untersuchung des Gewebes (121).

Gerade bei Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen bewährt sich oft der Einsatz verschiedener Therapieoptionen. So können z.B. einzelne AK, welche nach PDT nicht vollständig abheilen, mit Kryotherapie oder lokalisierter Applikation von Imiquimod behandelt werden.

11 Vergleich Blaulicht- / Rotlicht-PDT bei aktinischen Keratosen

Ein Vergleich zwischen der topischen PDT mit Blaulicht und Rotlicht bei AK soll in Bezug auf das Therapieregime und die Wirksamkeit in klinischen Studien dargestellt werden.

11.1 Therapieregime

Wie bereits im Kapitel 10.1 (siehe Seite 45) erwähnt, gibt es Unterschiede zwischen den Therapieregimen der topischen PDT mit Blau- oder Rotlicht bezüglich der verwendeten Photosensibilisatoren, der Lichtquellen und der Belichtungsparameter. Eine Übersicht über die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten soll in der folgenden Tabelle gegeben werden:

PDT	<i>Photosensibilisator</i>	<i>Einwirkzeit</i>	<i>Lichtquelle</i>	<i>Belichtungsparameter</i>
Blaulicht	20 %ige ALA-Creme oder Gel	4 – 6 h	Blaulicht (inkohärente Lampe, LED)	Inkohärente Lampe: bis zu 20 J/cm ² LED: 5 – 10 J/cm ²
	Levulan® Kerastick	14 – 18 h	BLU-U®	Lichtdosis 10 J/cm ²
Rotlicht	20 %ige ALA-Creme oder Gel	4 – 6 h	Rotlicht (inkohärente Lampe, LED)	Inkohärente Lampe: 75 – 150 J/cm ² LED: 37 – 50 J/cm ²
	Metvix®	3 h	LED-Lichtquelle (Aktilite®)	Lichtdosis 37 J/cm ²

Tabelle 14: Therapieprotokolle für die topische PDT mit Blau- und Rotlicht (85)

Während es in Europa für die topische PDT mit Blaulicht bei aktinischen Keratosen kein standardisiertes Therapieverfahren gibt, ist in den USA für die Blaulicht-PDT der Photosensibilisator 5-ALA, enthalten in einem speziellen Applikator mit dem Handelsnamen Levulan® Kerastick, in Kombination mit der Leuchtstofflampe DUSA BLU-U 4170®, die durch gebogene Leuchtstoffröhren ihre U-Form erhält und Licht des blauen Spektrums mit einer Wellenlänge von 417 +/- 5 nm emittiert, zugelassen. Für die PDT mit Rotlicht bei AK hat sich in Europa mittlerweile die Kombination der MAL-Zubereitung Metvix® mit der LED-Lichtquelle Aktilite® etabliert. (85), (99)

Die Belichtungsparameter sind abhängig vom gewählten Lichtspektrum und dem Lampensystem. Generell ist die Lichtdosis bei einer inkohärenten Lampe höher, als

bei einer LED-Lichtquelle, weil auch Wellenlängen emittiert werden, welche außerhalb der Absorptionsmaxima des Photosensibilisators liegen und somit nicht zur PpIX-Produktion führen. (122)

Neben den in Tabelle 14 angeführten Photosensibilisatoren wurden in letzter Zeit Studien mit neuartigen Photosensibilisator-Rezepturen bzw. Applikationsformen publiziert, die vielversprechende Resultate erzielten (siehe Seite 49 – 50).

11.2 Wirksamkeit

Wie bereits erwähnt basiert die Wirkung der PDT auf dem Effekt der Phototoxizität, welcher durch das Zusammenspiel von Photosensibilisator, Sauerstoff und Licht entsteht (siehe Abbildung 1, Seite 19). Das Licht dringt je nach gewählter Wellenlänge unterschiedlich tief in das Gewebe ein und aktiviert den Photosensibilisator. Die Eindringtiefe von Rotlicht ist mit 1 – 6 mm höher, als vom kurzwelligeren blauen Licht mit einer Eindringtiefe von ca. 1 mm und daher für die Therapie tiefer gelegener Hautläsionen besser geeignet. Da es sich bei AK jedoch um oberflächliche Läsionen handelt, reicht die geringere Eindringtiefe von Blaulicht durchaus aus, um den gewünschten Effekt der PDT zu erzielen. Durch die Verwendung einer Blaulichtquelle wird außerdem die maximale Aktivierung von PpIX in der Epidermis erreicht, weil das Absorptionsmaximum der Porphyrine im kurzwelligen Bereich bei etwa 410 nm, dem sogenannten Soret-Band, liegt. Daraus resultieren die weiteren Vorteile der PDT mit Blaulicht, nämlich niedrigere Lichtdosen, kürzere Belichtungszeiten und die großflächige Applizierbarkeit, wodurch sich diese Therapieform vor allem für den Einsatz bei multiplen AK bewährt. (99), (123), (124)

Zum Vergleich zwischen Blaulicht- vs. Rotlicht-PDT bei AK gibt es bisher noch keine klinischen Studien. Studien, welche entweder zur topischen PDT mit Blaulicht oder Rotlicht bei AK durchgeführt und publiziert wurden, machen eine direkte Gegenüberstellung der beiden Therapien aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, Patientenzahlen und Follow-up-Zeiträumen schwierig. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zur MAL-PDT mit Rot- und ALA-PDT mit Blaulicht bei AK (siehe Tabelle 10, Seite 48 und Tabelle 11, Seite 53) wird in den folgenden Diagrammen gezeigt. Die Complete Response-Raten nach 2 – 3 Monaten zeigen keinen bedeutenden Unterschied zwischen der topischen PDT mit Blau- oder Rotlicht bei AK.

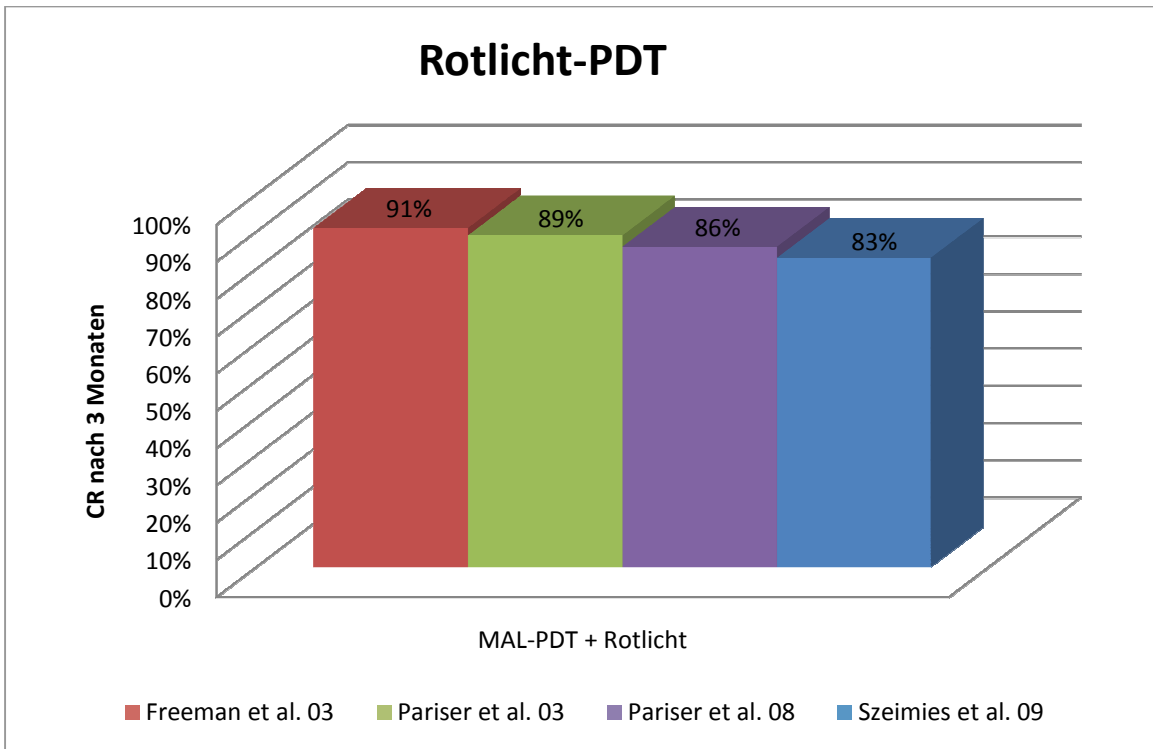


Abbildung 6: Diagramm zur MAL-PDT + Rotlicht bei AK (87), (88), (92), (93)

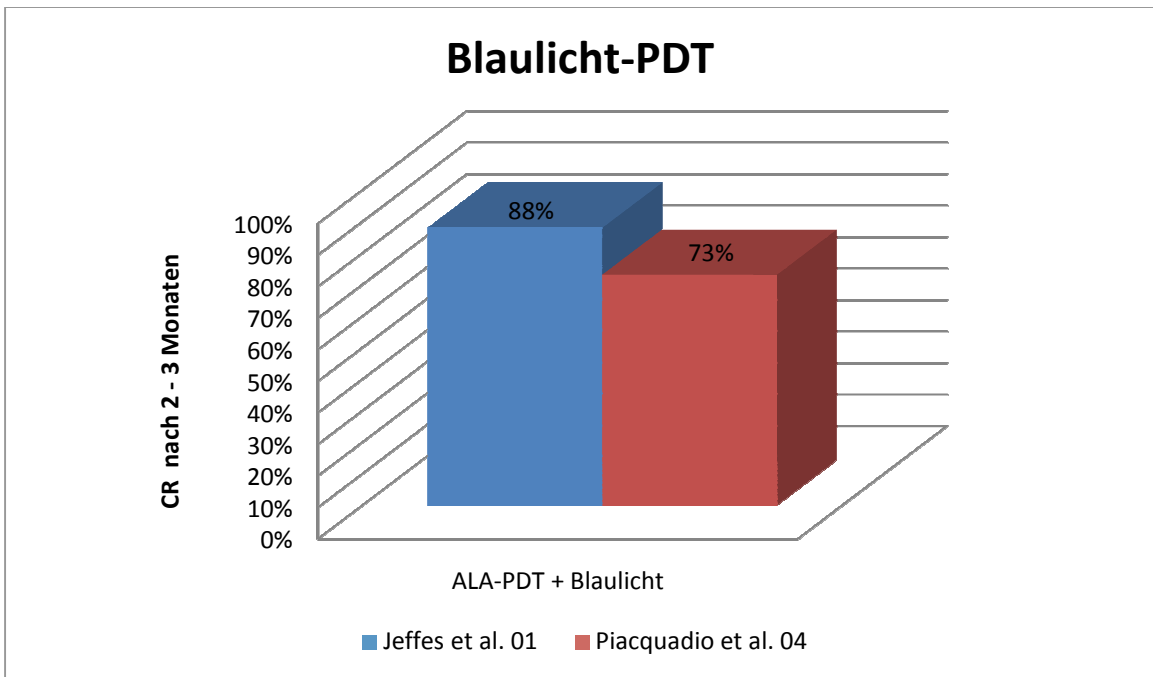


Abbildung 7: Diagramm zur ALA-PDT + Blaulicht bei AK (99), (102)

Eine indirekte Schlussfolgerung zum Vergleich Blaulicht- / Rotlicht-PDT lässt sich aus einer Studie von Fink-Puches et al. (125) zur unmittelbaren und langfristigen Wirksamkeit der ALA-PDT bei aktinischen Keratosen ziehen. Insgesamt wurden 28 Patienten mit 251 AK im Gesicht, auf der Kopfhaut, am Hals, an Unterarmen und Händen nach einer 4 stündigen Einwirkzeit einer 20 %igen ALA-Zubereitung mit UVA und / oder verschiedenen Wellenlängen sichtbaren Lichts (volles Spektrum und / oder gefiltert >515 nm, >530 nm, >570 nm, >610 nm) bestrahlt. Die mittlere Lichtdosis für Läsionen im Gesicht, am Hals und auf der Kopfhaut lag bei 50 J/cm², für Läsionen an Händen und Unterarmen bei 35 J/cm². Aktinische Keratosen, welche innerhalb von 7 – 10 Tagen auf die topische ALA-PDT klinisch nicht ansprachen, wurden ein zweites Mal behandelt. 2 – 4 Wochen nach der letzten PDT wurde die primäre klinische Ansprechrate der Läsionen ausgewertet. Die Complete Response-Raten der Läsionen im Gesicht, an der Kopfhaut und am Hals sind in Abhängigkeit der verschiedenen Wellenlängen des Lichts ähnlich: 93 % für das volle Spektrum des sichtbaren Lichts, 96 % für die Kombination vom vollen Spektrum des sichtbaren Lichts und gefiltertem Licht, 91 % für die verschiedenen Wellenlängen des gefilterten sichtbaren Lichts und 100 % für die Kombination von langwelligem UVA-Licht mit dem vollen Spektrum des sichtbaren Lichts. Die Ansprechraten der AK an Unterarmen und Händen waren mit 51 % für das volle Spektrum des sichtbaren Lichts und 33 % für die Kombination vom vollen Spektrum des sichtbaren Lichts mit gefiltertem Licht geringer. Im Langzeit-Ergebnis wurde ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen ungefilterten und den gefilterten Wellenlängen des sichtbaren Lichts auf aktinische Keratosen im Gesicht, an der Kopfhaut und am Hals deutlich. Die krankheitsfreie Rate nach 36 Monaten betrug 71 % für Läsionen, welche mit der ALA-PDT in Kombination mit dem vollen Spektrum des sichtbaren Lichts behandelt wurden, und nur 23 % nach Bestrahlung der Läsionen mit den unterschiedlichen Wellenlängen des gefilterten sichtbaren Lichts. Aus diesem Resultat lässt sich eine indirekte Aussage über die Effizienz von Blaulicht treffen: (124)

Die Tatsache der besseren langfristigen Heilungsraten von AK nach der topischen ALA-PDT mit dem vollen Spektrum des sichtbaren Lichts, welches ja auch das violette und blaue Spektrum miteinschließt, als mit den einzelnen gefilterten Wellenlängen (>515 nm, >530 nm, >570 nm, >610 nm), lässt vermuten, dass in dieser Studie kurzwelligeres Licht möglicherweise wirksamer als Wellenlängen über 515 nm, also Rotlicht mit einbezogen, war.

12 Studie

12.1 Hintergrund und Fragestellung

Das multiple Auftreten aktinischer Keratosen aufgrund meist jahrelanger chronischer Sonnenexposition der Patienten stellt in unserer immer älter werdenden Bevölkerung ein zunehmendes Problem dar. Die Wahl einer geeigneten Therapie gestaltet sich bei einem multimorbiden Patientengut höheren Lebensalters und mit niedriger Compliance schwierig. Die Anforderungen an eine passende Behandlungsmethode sind hoch und beinhalten die Möglichkeit zur großflächigen Applikation, das Auftreten möglichst weniger Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten, geringe Belastung für den Patienten, Begrenzung auf einen kurzen Zeitraum, Durchführbarkeit bei niedriger Compliance und eine hohe Wirksamkeit. (116)

Die topische photodynamische Therapie mit Blaulicht bei AK kann diese Anforderungen weitgehend erfüllen. Sie ist auf großflächigen Hautarealen anwendbar, nicht sehr zeitaufwendig, fordert nur eine geringe Compliance der Patienten und führt zu hohen Response-Raten bei multiplen oberflächlichen aktinischen Keratosen, wie zahlreiche klinische Studien beweisen (siehe Tabelle 11, Seite 53). Eine geringere Belastung für Patienten könnte eine niedrigdosierte Form der ALA-PDT, wie sie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz bereits seit mehreren Jahren durchgeführt wird, darstellen. Die Bestrahlungszeit ist bei der niedrigdosierten Blaulicht-PDT deutlich kürzer als bei den bisher in klinischen Studien angewandten Therapieregimes für die topische PDT bei AK (siehe Tabelle 14, Seite 64).

In unserer Studie möchten wir uns mit der Wirksamkeit der niedrigdosierten ALA-PDT mit Blaulicht bei älteren Patienten mit multiplen AK an verschiedenen Lokalisationen beschäftigen.

12.2 Patienten und Methodik

12.2.1 Patienten

Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Die Patientenauswahl erfolgte durch die Suche der bisher mit ALA-PDT 450 behandelten Personen in der Datenbank der Ambulanz für Photodermatologie an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz. Mit den Suchbegriffen „aktin, ALA, PDT 450“ wurden 182 Datensätze – einzelnen ALA-PDT 450 Therapien entsprechend – gefunden. Diese 182 Behandlungen teilten sich auf insgesamt 125 Patienten auf, die in einem

Zeitraum von 2003 bis 2009 aufgrund AK ein- oder mehrmals mit der ALA-PDT 450 therapiert wurden. Die Daten von 105 Patienten, welche insgesamt 164 photodynamische Therapien mit Blaulicht (durchschnittlich 1,56 Therapien pro Patient) an einer oder mehreren Lokalisationen erhielten, konnten ausgewertet werden.

Die Patienten wurden anhand unterschiedlicher Lokalisationen der AK in drei Gruppen eingeteilt:

- 1 Kapillitium: 48 Patienten
- 2 Gesicht: 70 Patienten
- 3 Handrücken und Unterarme (HR und UA): 15 Patienten

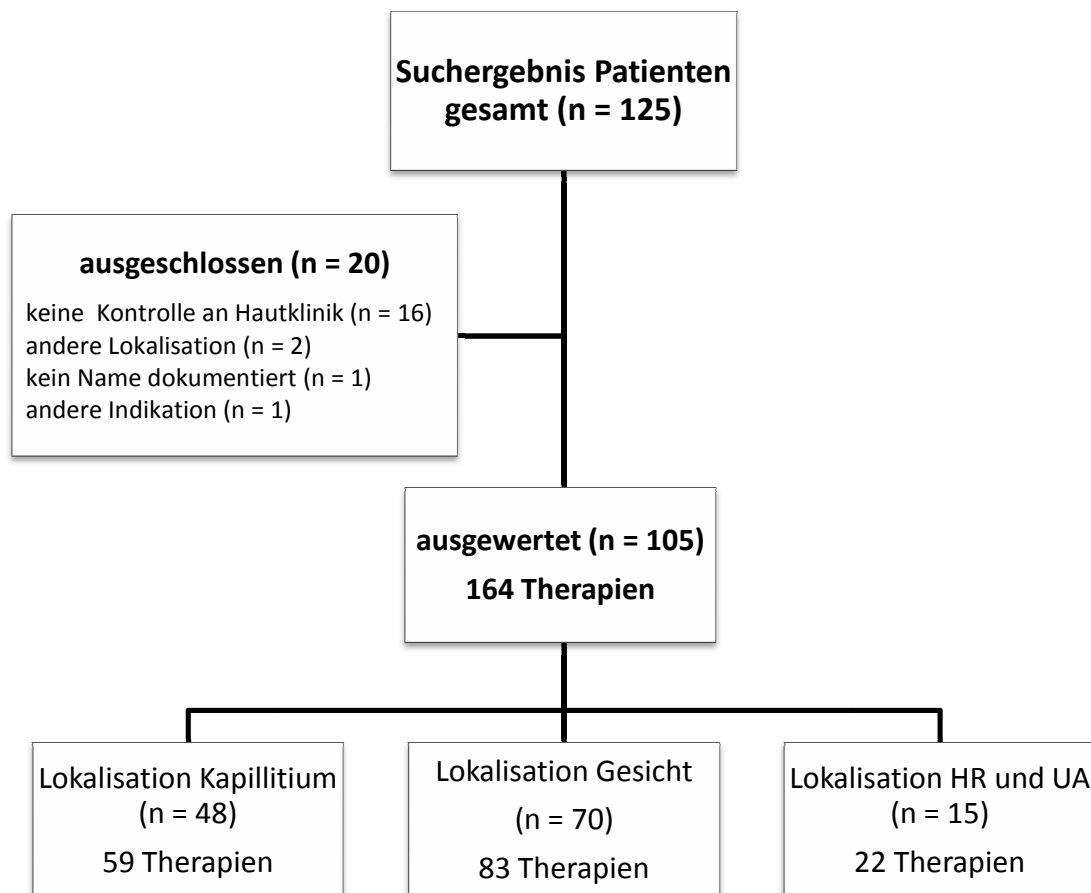


Abbildung 8: Organigramm zur Patientenauswahl und Aufteilung auf die drei verschiedenen Lokalisationsgruppen

Zum Zeitpunkt der ersten ALA-PDT 450 Therapien lag das Durchschnittsalter der insgesamt 105 Patienten bei 72 Jahren. Die Geschlechterverteilung wird in den folgenden Abbildungen sowohl für die Gesamtanzahl der Patienten, als auch für die Unterteilung in die verschiedenen Lokalisationsgruppen dargestellt. Die Lokalisation Kapillitium wird nicht graphisch dargestellt, weil diese ein zu 100 % männliches Patientengut umfasst.

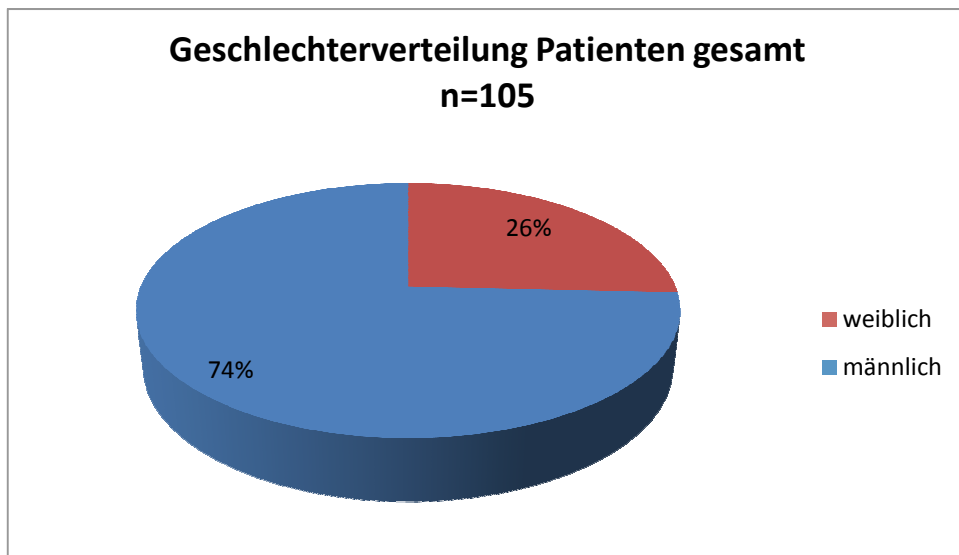


Abbildung 9: Geschlechterverteilung: Patienten gesamt

Von den insgesamt 105 Patienten waren 27 weiblich (26 %) und 78 männlich (74 %). Dies entspricht einem Verhältnis von 1: 2,9.

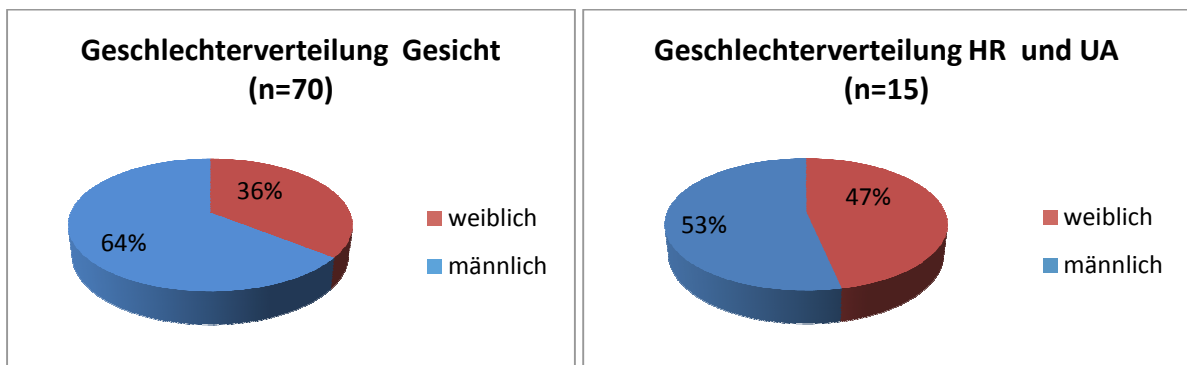


Abbildung 10: Geschlechterverteilung: Gesicht

Abbildung 11: Geschlechterverteilung: HR und UA

Von den 70 Patienten, die aufgrund AK im Gesicht therapiert wurden, waren 25 Frauen (36 %) und 45 Männer (64 %). Das Patientenkollektiv in der Gruppe Handrücken und Unterarme umfasst 7 Frauen (47 %) und 8 Männer (53 %).

12.2.2 Methodik

Vor der PDT mit Blaulicht wurden hyperkeratotische Bereiche der AK und Krusten mit einem scharfen Löffel abgetragen.

Der Photosensibilisator Aminolävulinsäure wurde in Form einer 20 %igen 5-ALA Öl-in-Wasser Emulsion gleichmäßig auf die Läsionen und einen ca. 1 cm breiten Rand des umgebenden Hautareals aufgetragen. Danach erfolgte die Okklusion des Hautareals mittels Opsite-Folie und schwarzer Folie, die dem Lichtschutz dient.

Nach einer 4 stündigen Einwirkzeit des Photosensibilisators ALA wurden die Folien entfernt und die Fluoreszenz in einem abgedunkelten Raum mittels Wood-Licht bestimmt. Für die Bewertung der Fluoreszenz wurde folgende Skala verwendet:

- / +- / + / ++ / +++ / +++++; „-“ steht für keine Fluoreszenz, „++++“ steht für maximale Fluoreszenz. Um die Fluoreszenzwerte für Berechnungen verwenden zu können, wurde die Skala in Zahlenwerte umgewandelt:

-	0
+-	0,5
+	1
++	2
+++	3
++++	4

Tabelle 15: Bewertungsskala Fluoreszenz

Für die Bestrahlung mit Blaulicht wurde das Gerät Waldmann® PDT 450 L verwendet, welches mit 12 Kompakt-Leuchtstofflampen ausgerüstet ist. Das Strahlungsspektrum dieser Lampen liegt zwischen 380 und 470 nm mit einem Maximum bei 420 nm (siehe Abbildung 12, Seite 72). (126)

Die Lichtdosen wurden je nach Vertragen der Patienten gewählt und lagen für alle Lokalisationen durchschnittlich bei 1 J/cm² (0,4 – 2,5 J/cm²).

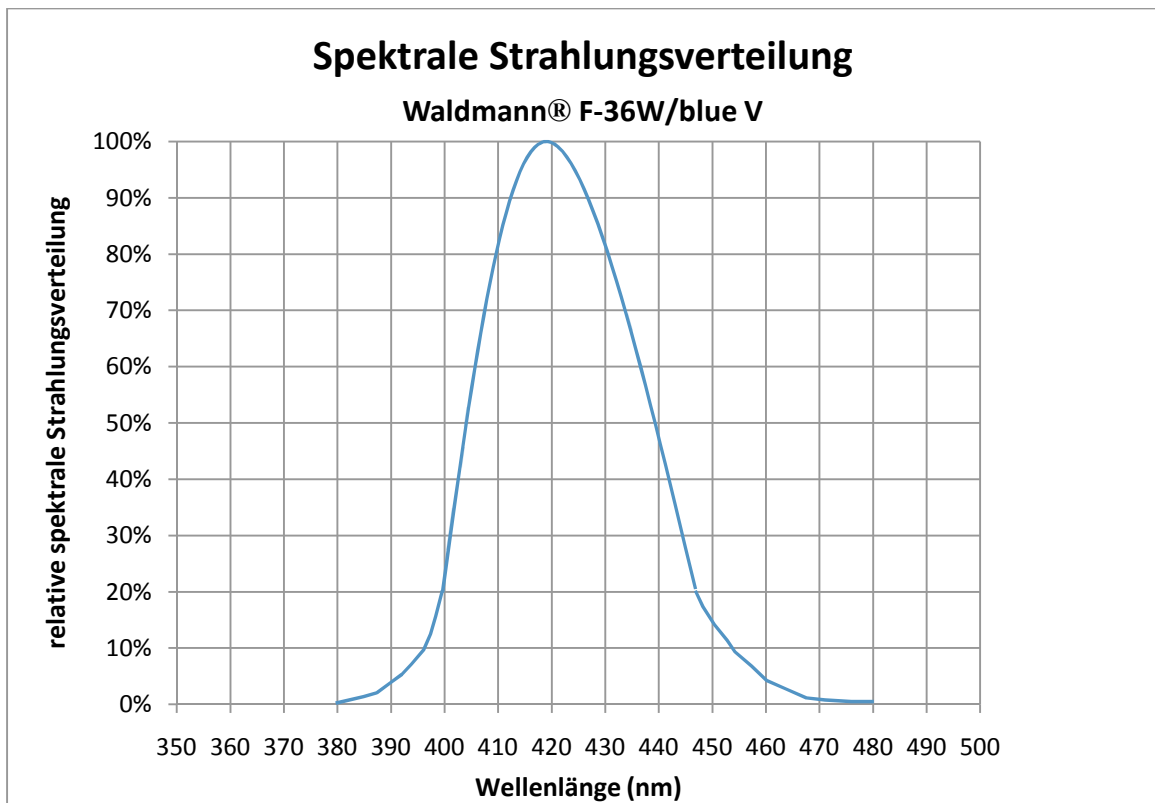


Abbildung 12: Strahlerkennlinie der PDT-Leuchtstofflampe Waldmann® F-36W/blue V (126)

Den Patienten wurde eine Stunde vor der photodynamischen Therapie ein orales Analgetikum (NSAR) verabreicht. Nur in Ausnahmefällen, z.B. aufgrund einer Allergie, wurde auf ein Schmerzmittel verzichtet.

Nach der PDT mit Blaulicht wurden die Patienten nach der Schmerzintensität gefragt. Es waren zwei verschiedene Skalen in Verwendung, um den Schmerz zu bewerten. Zum einen war das die Visuelle Analogskala (VAS), zum anderen die Bewertung der Schmerzstärke in – / + / ++ / +++ / +++++, wobei „–“ kein und „++++“ maximal vorstellbaren Schmerz bedeutet. Um die Werte der zwei unterschiedlichen Skalierungen der Schmerzintensität vergleichen zu können, wurden die Plus-Werte in Zahlenwerte, wie sie auch in der VAS vorkommen, umgerechnet („–“ entspricht dem Wert 0, „+“ entspricht dem Wert 2,5).

Die Lokalthherapie nach der Blaulicht-PDT erfolgte meist mit Bepanthen plus® Creme bis zur Abheilung der Läsionen.

12.2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mittels Microsoft Office Excel 2007.

Zur statistischen Prüfung eventueller Korrelationen sowohl zwischen dem klinischen Ergebnis und dem Schmerz, der Fluoreszenz oder der Dosis, als auch zwischen Dosis und Schmerz sowie Fluoreszenz und Schmerz, wurde der Spearman Rangkorrelationstest verwendet. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angenommen.

Die zur statistischen Auswertung herangezogene Tabelle befindet sich im Anhang (siehe Seite 107).

12.3 Ergebnisse

12.3.1 Klinisches Ergebnis bei der 1. Kontrolle

Das klinische Ergebnis wurde anhand der Aufzeichnungen in den Arztbriefen im Rahmen der 1. Kontrolle nach der PDT mit Blaulicht beurteilt. Falls eine Fotodokumentation der Läsionen vor und nach der photodynamischen Therapie stattfand, wurde auch diese zur Abschätzung des Therapieerfolges herangezogen. Die Bewertungskriterien werden in der folgenden Tabelle angeführt:

Ergebnis	Kriterien
sehr gut	sämtliche Läsionen abgeheilt, behandeltes Hautareal bland, weitgehende bzw. großteilige Abheilung der Läsionen, kein Hinweis auf Rezidiv im Behandlungsareal
gut	noch einzelne bzw. vereinzelte AK vorhanden, wesentliche Besserung, deutliche Abnahme der Zahl und Ausprägung AK; keine weitere PDT im unmittelbaren Anschluss (bis 4 Monate nach letzter PDT)
mäßig	einige AK vorhanden, nur einzelne AK abgeheilt; weitere PDT im Anschluss
unzureichend	Therapie nicht effektiv

Tabelle 16: Bewertungskriterien für das klinische Ergebnis

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der topischen PDT mit Blaulicht und der 1. Kontrolle an der Hautklinik betrug 75 Tage bzw. ca. zweieinhalb Monate.

Im Rahmen der ersten Kontrolle durch einen Facharzt etwa zweieinhalb Monate nach der Blaulicht-PDT konnten von den gesamten 164 ALA-PDT 450 Behandlungen bei AK 30,5 % (n=50) mit „sehr gut“ und 37,2 % (n=61) mit „gut“ beurteilt werden. In 23,2 % der Therapien (n=38) konnte nur ein mäßiges klinisches Ergebnis erzielt werden und 9,1 % der Behandlungen (n=15) waren ineffektiv.

Zusammengefasst konnte bei 67,7 % der Therapien (n=111) ein gutes bis sehr gutes klinisches Ergebnis bei der ersten Kontrolle beobachtet werden.

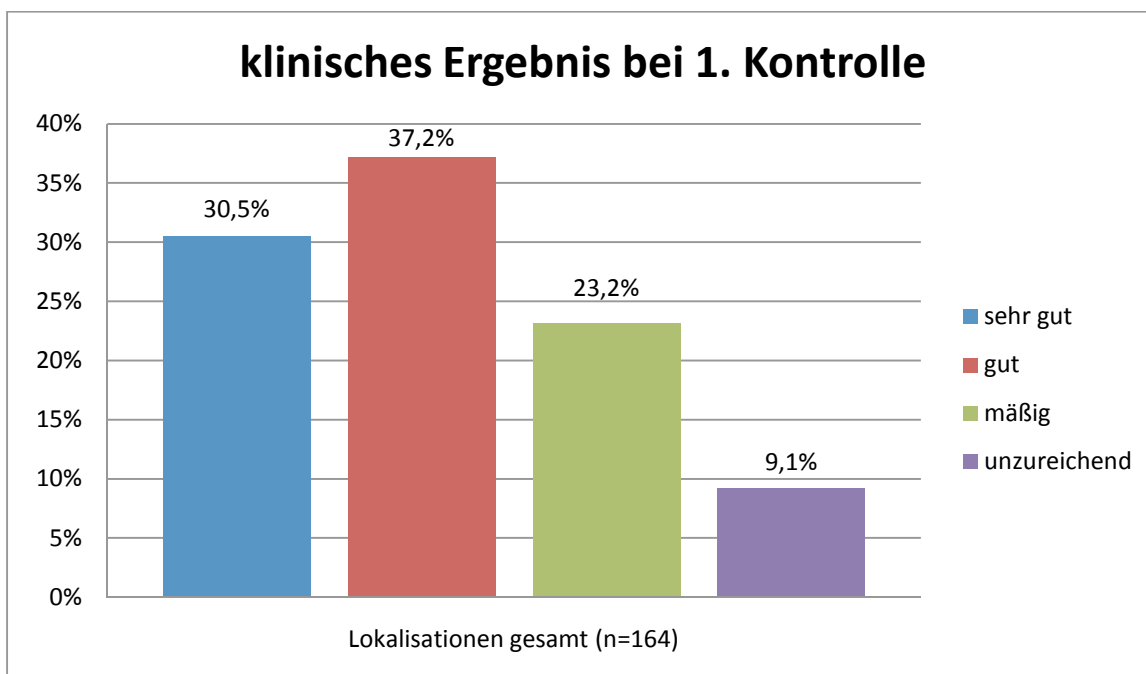


Abbildung 13: Klinisches Ergebnis bei 1. Kontrolle: Lokalisationen gesamt

Am Kapillitium wurden bei 48 Patienten insgesamt 59 PDTs mit Blaulicht (durchschnittlich 1,2 Therapien pro Patient) durchgeführt. Das klinische Ergebnis bei der ersten Kontrolle wurde in 23,7 % der Therapien (n=14) als „sehr gut“, in 50,8 % (n=30) als „gut“ bewertet. 20,3 % der Behandlungen (n=12) führten zu einem mäßigen, 5,1 % (n=3) zu einem unzureichenden Resultat.

Die Gruppe mit AK im Gesicht setzt sich aus 70 Patienten zusammen, welche insgesamt 83 ALA-PDTs mit blauem Licht erhielten (1,2 Therapien pro Patient). Bei der ersten Kontrolle bewirkten 42,2 % der Behandlungen (n=35) ein sehr gutes,

31,3 % (n=26) ein gutes klinisches Ergebnis. 21,7 % der Therapien (n=18) wurden durch einen Facharzt als „mäßig“, 4,8 % (n=4) als „unzureichend“ eingestuft.

15 Patienten wurden aufgrund AK an Handrücken und / oder Unterarmen mit der ALA-PDT 450 behandelt. Insgesamt wurden 22 Therapien durchgeführt (1,5 Therapien pro Patient), von denen 9,1 % (n=2) als „sehr gut“ und 18,2 % (n=4) als „gut“ bewertet werden konnten. Ein mäßiges und unzureichendes klinisches Ergebnis bei der ersten Kontrolle ergaben gleichermaßen 36,4 % (n=8) der photo-dynamischen Therapien mit Blaulicht.

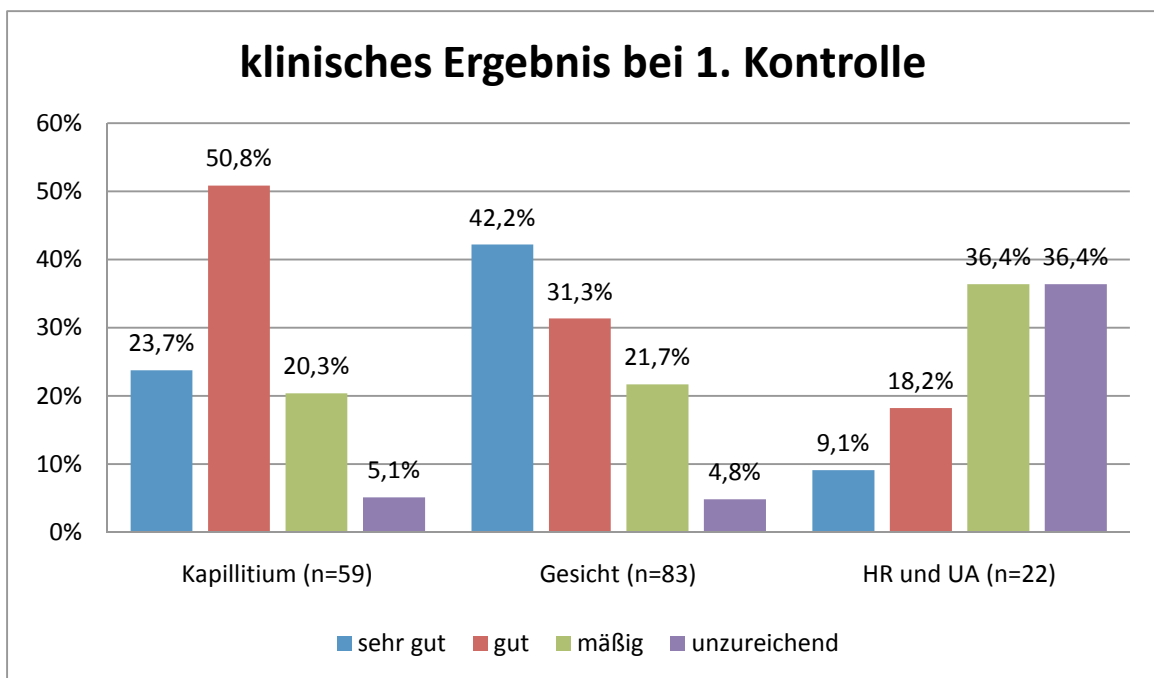


Abbildung 14: Klinisches Ergebnis bei 1. Kontrolle unterteilt in Gruppen: Kapillitium, Gesicht, Handrücken und Unterarme

Im direkten Vergleich der klinischen Ergebnisse im Hinblick auf die drei verschiedenen Lokalisationen aktinischer Keratosen war die Ansprechrate im Gesicht mit 42,2 % sehr guten Resultaten deutlich höher als am Kapillitium mit 23,7 % Ansprechrate und an den Handrücken und Unterarmen mit 9,1%. Auch für andere Therapieoptionen hat sich schon im Rahmen von Studien gezeigt, dass das Ansprechen am Kapillitium aber im Besonderen an den Handrücken und Unterarmen schlechter ist als im Gesicht. Die Ursache ist nicht bekannt, aber es hat sich gerade in unserem Patientengut gezeigt, dass AK im Gesicht vergleichsweise geringer hyperkeratotisch waren als AK am Kapillitium oder an den Handrücken und Unterarmen.

12.3.2 Rezidiv

Die Abschätzung des Zeitintervalls, in dem es nach der PDT mit Blaulicht zum neuerlichen Auftreten AK im Behandlungsareal kam, erfolgte anhand der Aufzeichnungen in den Arztbriefen im Rahmen der Kontrollen an der Hautklinik. Das Rezidiv wurde für diejenigen Therapien bestimmt, die zu einer Remission oder einer deutlichen Abnahme der AK führten, was einer Beurteilung mit „sehr gut“ oder „gut“ bei der ersten klinischen Kontrolle entspricht.

Von den insgesamt 111 Therapien, die bei der ersten Kontrolle ein sehr gutes oder gutes Ergebnis erzielten, konnte bei 97 (das sind 87,4 %) das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs eingeschätzt werden.

Nach 3,1 % der Blaulicht-PDTs (n=3) kam es bereits innerhalb von 3 Monaten zum Wiederauftreten aktinischer Keratosen im behandelten Hautareal. Nach 21,6 % der ALA-PDT 450 Therapien (n=21) war ein Rezidiv in einem Zeitraum von 4 – 6 Monaten zu verzeichnen. Ein neuerliches Auftreten von AK im Behandlungsfeld innerhalb von 7 – 9 Monaten erfolgte im Anschluss an 25,8 % der topischen PDTs mit blauem Licht (n=25). Bei 49,5 % der photodynamischen Blaulichtbehandlungen (n=48), also ca. der Hälfte aller erfolgreichen Therapien, trat entweder ein Rezidiv erst nach einem Zeitraum von über 9 Monaten auf, oder die erfolgreich behandelten Läsionen rezidierten gar nicht.

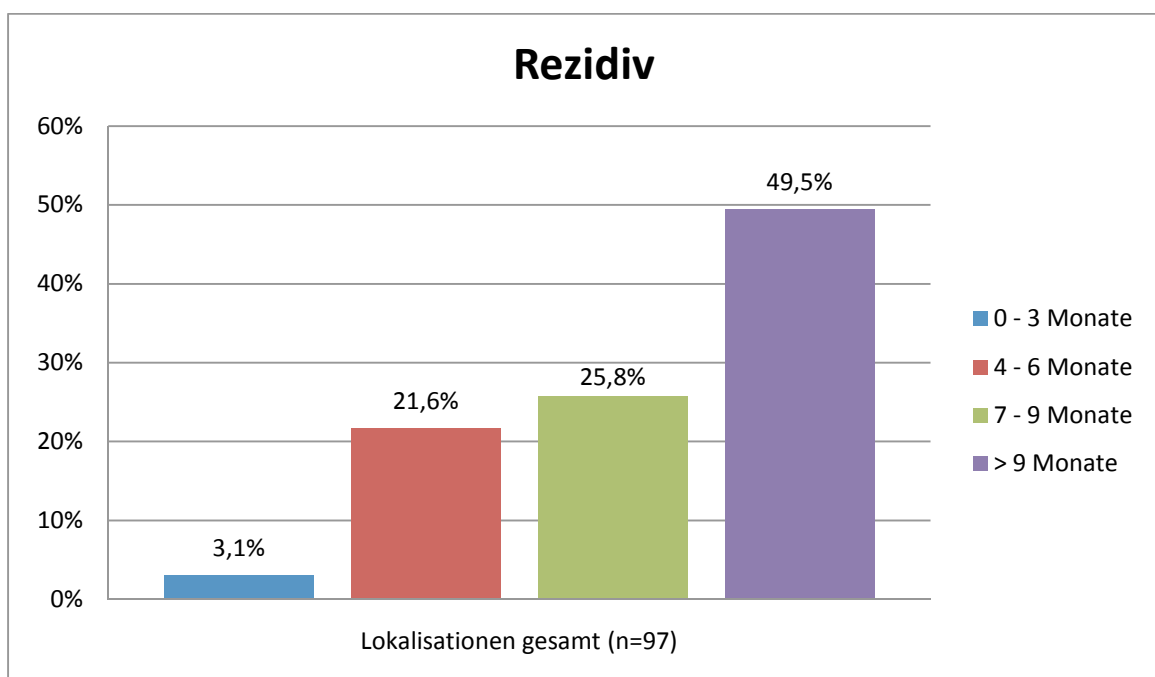


Abbildung 15: Rezidiv: Lokalisationen gesamt

44 von insgesamt 59 photodynamischen Therapien mit Blaulicht, die aufgrund aktinischer Keratosen am Kapillitium durchgeführt wurden, bewirkten ein sehr gutes oder gutes klinisches Resultat bei der ersten klinischen Kontrolle. Die Daten von 39 ALA-PDT-Behandlungen (das sind 66,1 %) am Kapillitium konnten zur Beurteilung des Rezidivs herangezogen werden.

Am Kapillitium zeigten sich keine Rezidive innerhalb von 3 Monaten, 23,1 % (n=9) rezidierten nach 4 – 6 Monaten, 38,5 % (n=15) nach 7 – 9 Monaten und 38,5 % (n=15) nach über 9 Monaten.

Im Gesicht konnten 52 der 61 Bestrahlungsdaten (das sind 85,2 %) zur Beurteilung des Rezidiv-freien Intervalls nach der Blaulicht-PDT herangezogen werden.

Ein Rezidiv innerhalb von 3 Monaten trat in 3,8 % (n=2) der Fälle auf, nach 4 – 6 Monaten in 19,2 % (n=10), ebenso viele rezidierten nach 7 – 9 Monaten. Rezidive nach über 9 Monaten wurden bei AK im Gesicht in 57,5 % der Fälle (n=30) gesehen, was somit das beste Langzeitergebnis unter den drei verschiedenen Lokalisationen darstellt.

6 von insgesamt 22 (das sind 27,3 %) an Handrücken und Unterarmen durchgeführten ALA-PDT 450 Therapien lieferten ein sehr gutes oder gutes klinisches Ergebnis bei der ersten Kontrolle und konnten alle zur Bestimmung des Rezidivs herangezogen werden.

Innerhalb der ersten 3 Monate nach der photodynamischen Therapie mit Blaulicht waren keine aktinischen Keratosen aufgetreten. Bei 33,3 % der Blaulicht-PDT-Behandlungen (n=2) traten neuerliche AK innerhalb von 4 – 6 Monaten auf, bei 16,7 % (n=1) innerhalb von 7 – 9 Monaten. Nach der Hälfte der ALA-PDT 450 Therapien (n=3) kam es erst nach einem Zeitraum von über 9 Monaten zum Rezidiv.

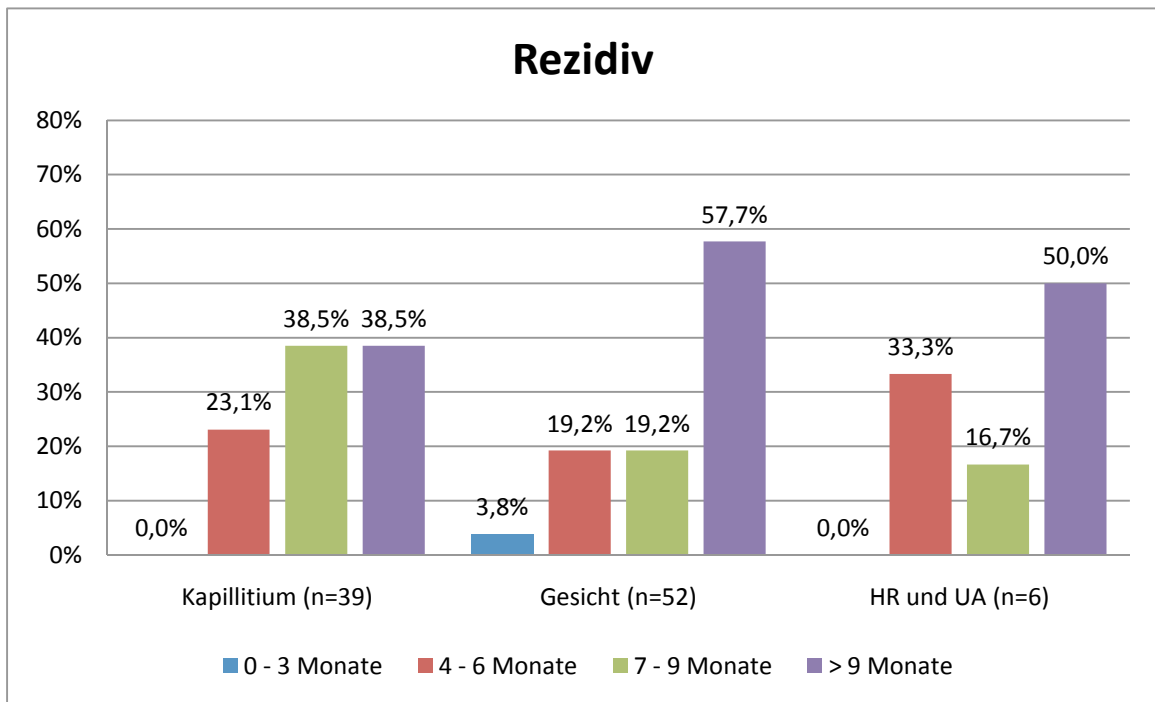


Abbildung 16: Rezidiv unterteilt in Gruppen: Kapillitium, Gesicht, Handrücken und Unterarme

12.3.3 Schmerz

Die Schmerzintensität war bei 155 der insgesamt 164 Therapien angegeben. Auf Patientenebene erfolgte bei 8 (5 Frauen und 3 Männer) der insgesamt 105 Patienten keine Schmerzdokumentation.

Bezogen auf alle Lokalisationen ergab sich eine durchschnittliche Schmerzintensität auf der 10-teiligen Visuellen Analogskala (VAS) von 7,3.

Patienten mit AK am Kapillitium gaben mit durchschnittlich 7,6 den höchsten Schmerz an. Die Schmerzstärke während der PDT mit Blaulicht bei aktinischen Keratosen im Gesicht lag bei 7,1, an Handrücken und Unterarmen bei 7,0.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich keine lokalisationsbedingte Abhängigkeit der Schmerzen unter der photodynamischen Therapie mit Blaulicht.

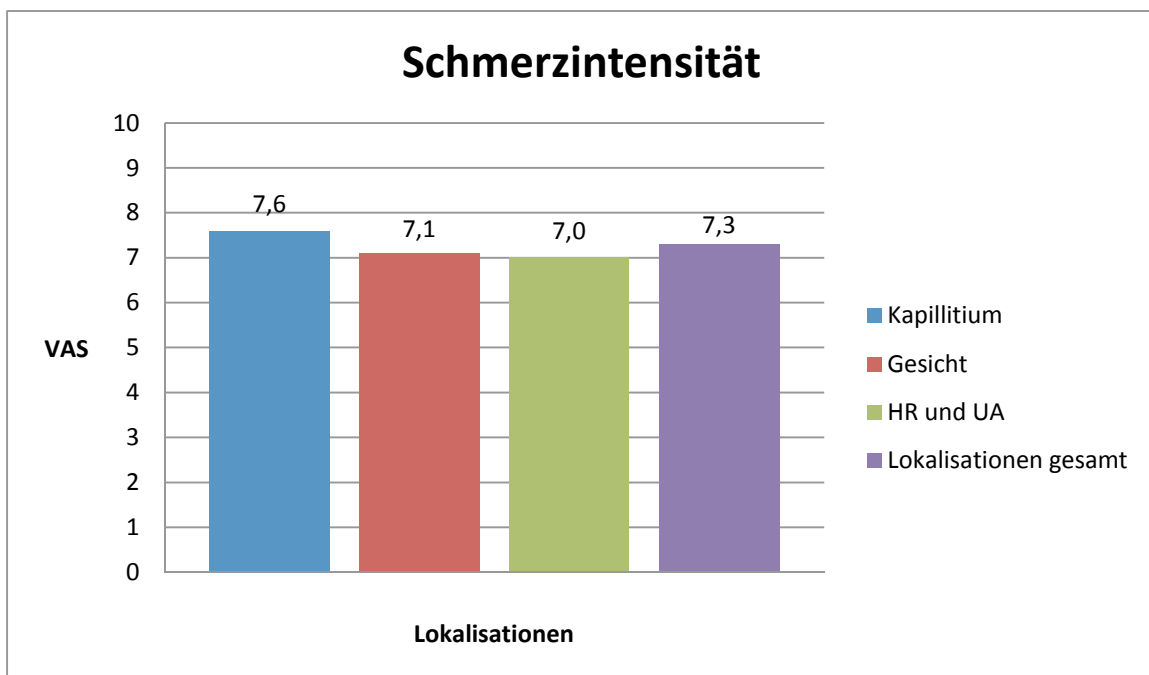


Abbildung 17: Durchschnittliche Schmerzintensität in Abhängigkeit von der Lokalisation

Von den 97 Patienten, deren Schmerzempfinden während der photodynamischen Therapie mit blauem Licht dokumentiert wurde, waren 22 Frauen (22,7 %) und 75 Männer (77,3 %).

Insgesamt lag die durchschnittliche Schmerzintensität männlicher Patienten bei 7,4 auf der VAS. Frauen bewerteten die Schmerzen während der ALA-PDT 450 mit durchschnittlich 7,0.

Der durchschnittliche VAS-Wert für die Blaulicht-PDTs im Gesichtsbereich lag bei Frauen mit 7,2 etwas höher als bei Männern mit 6,9. Hingegen war die durchschnittliche Schmerzintensität im Bereich der Handrücken und Unterarme für Frauen mit 7,2 etwas höher als für Männer mit 6,7. Eine Abhängigkeit der Schmerzempfindung vom Geschlecht konnte daher in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

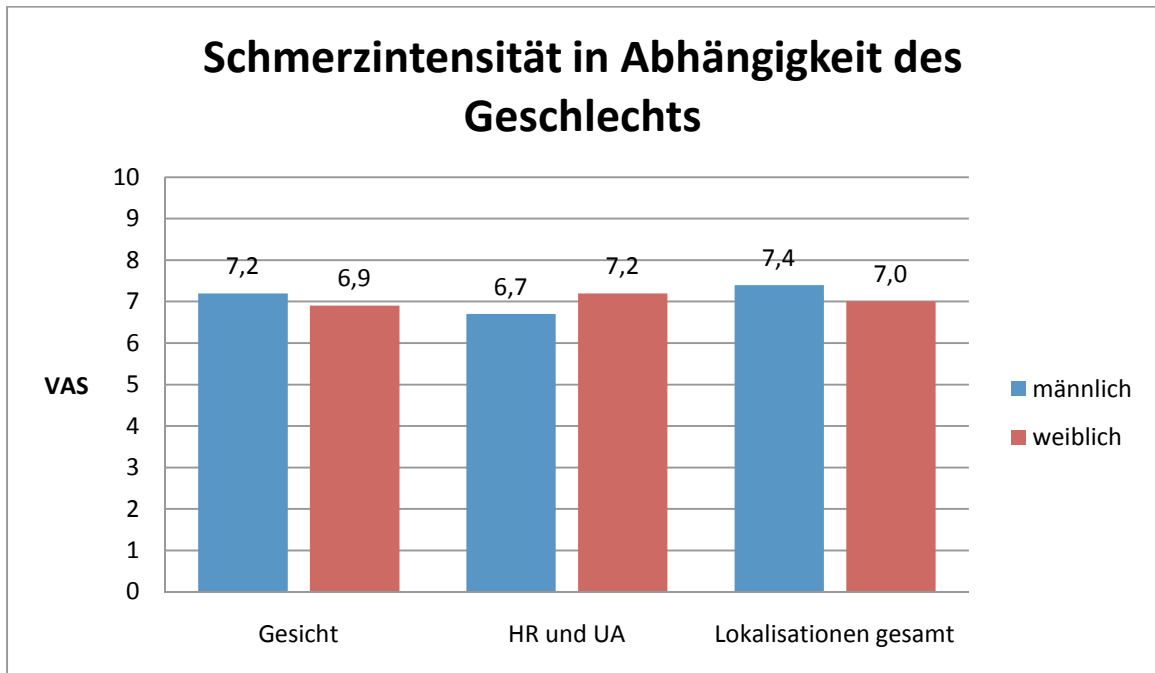


Abbildung 18: Durchschnittliche Schmerzintensität in Abhängigkeit des Geschlechts

12.3.4 Klinisches Ergebnis in Abhängigkeit verschiedener Parameter

12.3.4.1 Schmerz

Zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Schmerzintensität und dem klinischen Ergebnis bei der ersten Kontrolle konnten 155 Therapien (n= Anzahl der Behandlungen) herangezogen werden. Die Werte für die Schmerzstärke auf der VAS wurden in drei verschiedene Bereiche eingeteilt:

0 – 4 (niedrige Schmerzintensität), 4 – 7 (mittlere Schmerzintensität), 7 – 10 (hohe Schmerzintensität).³

Tabelle 17 zeigt, wie hoch der prozentuelle Anteil an „sehr guten“, „guten“, „mäßigen“ und „unzureichenden“ klinischen Ergebnissen bei Blaulicht-PDTs im niedrigen, mittleren oder hohen Schmerzbereich ist.

Es wird sichtbar, dass der Großteil der Blaulicht-PDT-Behandlungen mit Schmerzstärken zwischen 7 und 10 bewertet wurde.

Der höchste Anteil sehr guter Resultate wurde mit 41,3 % bei Therapien im mittleren Schmerzbereich von 4 – 7 erreicht, ein geringerer Anteil an sehr guten Ergebnissen im hohen Schmerzbereich (7 – 10).

Auch die statistische Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen starken Schmerzen und schlechtem Therapieerfolg (p=0,0475):

Schmerz VAS	Ergebnis 1. Kontrolle: Lokalisationen gesamt			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
0 – 4 (n=8)	25 %	25 %	50 %	0 %
4 – 7 (n=46)	41,3%	34,8%	15,2%	8,7%
7 – 10 (n=101)	22,8 %	40,6 %	25,7 %	10,9 %

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Schmerzintensität

³ Da auf der VAS auch Dezimalstellen angegeben werden können, erfolgte die Zuteilung zu den verschiedenen Gruppen wie folgt: Werte von 0 – 4,0 liegen im Bereich der niedrigen Schmerzintensität, Werte von 4,1 – 7,0 im mittleren und Werte von 7,1 – 10 im hohen Schmerzbereich

12.3.4.2 Fluoreszenz

Um herauszufinden, ob die Fluoreszenzstärke den späteren Therapieerfolg beeinflusst, wurden die Fluoreszenzwerte und die klinischen Ergebnisse bei der 1. Kontrolle von insgesamt 149 Therapien miteinander in Verbindung gebracht.

Die Fluoreszenzstärke wurde dafür in drei Wertebereiche gegliedert:

0 – 1 (niedrige Fluoreszenz), 2 (mittlere Fluoreszenz), >2 (hohe Fluoreszenz).

Die Fluoreszenz ist für alle Lokalisationen überwiegend im mittleren Bereich, der dem Wert 2 entspricht, zu finden.

Annähernd gleich viele Therapien (30 % vs. 31,6 %) mit einer Fluoreszenz von 0 – 1 und 2 erzielten ein sehr gutes klinisches Ergebnis (siehe Tabelle 18).

Der fehlende oder geringe Nachweis einer Fluoreszenz nach der Einwirkzeit kann daher nicht als Marker für den Therapieerfolg gesehen werden.

Der Spearman Rangkorrelationstest ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem klinischen Ergebnis und der Fluoreszenz für die gesamten Lokalisationen ($p=0,0761$).

Fluoreszenz	Ergebnis 1. Kontrolle: Lokalisationen gesamt			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
0 – 1 (n=20)	30 %	25 %	30 %	15 %
2 (n=98)	31,6%	37,8%	23,5%	7,1%
> 2 (n=31)	19,4%	51,6%	16,1%	12,9%

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: Lokalisationen gesamt

Auch im Bereich des Kapillitiums (siehe Tabelle 19) zeigte sich keine Korrelation zwischen Fluoreszenz und Therapieerfolg ($p=0,199$):

Fluoreszenz	Ergebnis 1. Kontrolle: Kapillitium			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
0 – 1 (n=3)	0 %	66,7%	0 %	33,3%
2 (n=36)	27,8%	52,8%	19,4%	0,0%
> 2 (n=14)	14,3%	57,1%	21,4%	7,1%

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: Kapillitium

Im Gesicht (siehe Tabelle 20) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der nach mehrstündiger ALA – Applikation gemessenen Fluoreszenz und dem Therapieerfolg ($p=0,0322$).

Fluoreszenz	Ergebnis 1. Kontrolle: Gesicht			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
0 – 1 (n=10)	50,0%	30,0%	20,0%	0,0%
2 (n=52)	40,4%	32,7%	23,1%	3,8%
> 2 (n=14)	35,7%	28,6%	21,4%	14,3%

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: Gesicht

Eine signifikante Korrelation zwischen Fluoreszenz und Therapieerfolg zeigte sich auch für die Blaulicht-PDT-Behandlungen an HR und UA ($p=0,0322$), wie in Tabelle 21 ersichtlich.

Fluoreszenz	Ergebnis 1. Kontrolle: HR und UA			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
0 – 1 (n=5)	0 %	0 %	60,0%	40,0%
2 (n=12)	8,3%	16,7%	33,3%	41,7%
> 2 (n=3)	0 %	66,7%	0 %	33,3%

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Fluoreszenz: HR und UA

12.3.4.3 Dosis

Ein Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg bei der ersten Kontrolle und der verwendeten Lichtdosis bei der PDT wurde anhand von 153 Datensätzen für alle Lokalisationen untersucht. Die ALA-PDT 450 Behandlungen wurden dazu je nach Höhe der gewählten Lichtdosis in drei Gruppen eingeteilt:

< 0,7 J/cm² (niedrige Dosis), 0,7 – 1 J/cm² (mittlere Dosis), > 1 J/cm² (hohe Dosis)

Wie in Tabelle 22 ersichtlich, bewirkten 75 % der 12 Blaulicht-PDT-Behandlungen mit Dosen unter 0,7 J/cm², 67,3 % der 119 Therapien mit Lichtdosen von 0,7 – 1 J/cm² und 50 % der 22 Therapien mit Dosen über 1 J/cm² ein erfolgreiches Behandlungsergebnis.

Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Korrelation der höheren Dosis mit schlechterem Therapieansprechen (p=0,0012). Die besten Ergebnisse korrelierten mit Lichtdosen im niedrigen Bereich bedingt durch eine verstärkte Fluoreszenz (siehe Kapitel 12.3.5) und durch starke Schmerzhaftigkeit (siehe Kapitel 12.3.6, Seite 86).

Dosis J/cm ²	Ergebnis 1. Kontrolle: Lokalisationen gesamt			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
< 0,7 (n=12)	50,0%	25,0%	16,7%	8,3%
0,7 – 1 (n=119)	28,6%	38,7%	25,2%	7,6%
> 1 (n=22)	22,7%	27,3%	27,3%	22,7%

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: Lokalisationen gesamt

Am Kapillitium durchgeführte photodynamische Therapien mit blauem Licht führten mit niedriger Lichtdosis in 50 %, mit mittlerer Dosis in 21,4 % und mit hoher Dosis in 12,5 % zu einem sehr guten klinischen Ergebnis bei der 1. Kontrolle (siehe Tabelle 23). Die Abnahme des Therapieerfolges mit höherer Lichtdosis ist auch für die Lokalisation Kapillitium statistisch signifikant (p=0,0113).

Dosis J/cm ²	Ergebnis 1. Kontrolle: Kapillitium			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
< 0,7 (n=4)	50,0%	0,0%	25,0%	25,0%
0,7 – 1 (n=42)	21,4%	54,8%	21,4%	2,4%
> 1 (n=8)	12,5%	50,0%	25,0%	12,5%

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: Kapillitium

Im Gesicht führten 66,8 % der Blaulicht-PDT-Behandlungen mit Lichtdosen unter 0,7 J/cm², 72,9 % der ALA-PDTs im Dosisbereich von 0,7 – 1 J/cm² und 66,7 % der ALA-PDTs mit Lichtdosen über 1 J/cm² zu einem sehr guten Therapieerfolg (siehe Tabelle 24). Die statistische Auswertung ergab für die Lokalisation Gesicht keine signifikante Korrelation zwischen klinischem Ergebnis und Lichtdosis (p=0,3491).

Dosis J/cm²	Ergebnis 1. Kontrolle: Gesicht			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
< 0,7 (n=9)	44,4%	22,2%	22,2%	11,1%
0,7 – 1 (n=59)	39,0%	33,9%	23,7%	3,4%
> 1 (n=9)	55,6%	11,1%	22,2%	11,1%

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: Gesicht

Bei AK an Handrücken und Unterarmen wurde keine Blaulicht-PDT mit einer Dosis unter 0,7 J/cm² durchgeführt. 20 % der 15 photodynamischen Behandlungen mit Lichtdosen von 0,7 – 1 J/cm² und 33,3 % der 6 Therapien mit Dosen über 1 J/cm² führten zum gewünschten Therapieeffekt (siehe Tabelle 25). Es besteht keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Therapieerfolg und der Lichtdosis für die Lokalisation HR und UA (p=0,3491).

Dosis J/cm²	Ergebnis 1. Kontrolle: HR und UA			
	sehr gut	gut	mäßig	unzureichend
< 0,7 (n=0)	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
0,7 – 1 (n=15)	6,7%	13,3%	46,7%	33,3%
> 1 (n=6)	0,0%	33,3%	16,7%	50,0%

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und Dosis: HR und UA

12.3.4.4 Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie

Das durchschnittliche Zeitintervall bis zur Durchführung einer neuerlichen Therapie (PDT, Aldara, Solaraze, Kryotherapie, chirurgische Therapie) lag für die gesamten Lokalisationen bei 242 Tagen, sprich 8 Monaten. Die statistische Prüfung ergab eine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Ergebnis und der Zeitspanne bis zu einer weiteren Behandlung (p=0,0006): Je besser das klinische Ergebnis im Rahmen der ersten Kontrolle war, desto später erfolgte eine neuerliche Therapie der AK.

12.3.5 Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Dosis

Tabelle 26 zeigt, wie hoch die bei den ALA-PDT 450 Behandlungen gewählte Lichtdosis pro Fluoreszenz ist. Es ist ersichtlich, dass der höchste Prozentsatz der topischen photodynamischen Therapien mit Blaulicht im Dosisbereich von 0,7 – 1 J/cm² zu finden ist. Statistisch gesehen gibt es keine signifikante Korrelation zwischen der Fluoreszenz und der applizierten Lichtdosis im Rahmen der topischen Blaulicht-PDT (p=0,3136).

Fluoreszenz	Dosis J/cm²: Lokalisationen gesamt		
	< 0,7	0,7 – 1	> 1
0 – 1 (n=20)	5,0%	80,0%	15,0%
2 (n=93)	7,5%	77,4%	15,1%
> 2 (n=28)	14,3%	78,6%	7,1%

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Dosis

12.3.6 Zusammenhang zwischen Dosis und Schmerz

Zur Klärung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen der Höhe der Lichtdosis und der Schmerzintensität konnten die Daten von 147 photodynamischen Therapien mit blauem Licht verwendet werden.

Wie in Tabelle 27 aufgezeigt, wurden 83,3 % der Blaulicht-PDT-Behandlungen mit Lichtdosen unter 0,7 J/cm² als sehr schmerzhaft eingestuft (Schmerzintensität 7 – 10), gefolgt von 65,2 % der Therapien mit Lichtdosen von 0,7 – 1 J/cm² und 52,2 % der Therapien mit Lichtdosen >1 J/cm².

Es fällt auf, dass die Patienten, die den stärksten Schmerz empfanden, die geringste Lichtdosis erhielten. Dieser Zusammenhang ist nach statistischer Prüfung jedoch nicht signifikant (p=0,0837).

Dosis J/cm²	Schmerz VAS: Lokalisationen gesamt		
	0 – 4	4 – 7	7 – 10
< 0,7 (n=12)	0,0%	16,7%	83,3%
0,7 – 1 (n=112)	6,3%	28,6%	65,2%
> 1 (n=23)	4,3%	43,5%	52,2%

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Dosis und Schmerz

12.3.7 Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Schmerz

Tabelle 28 beinhaltet Daten von 145 photodynamischen Therapien mit Blaulicht bei AK und bringt die Fluoreszenz mit der Schmerzintensität in Verbindung.

Es zeigt sich, dass der Prozentsatz der schmerzintensivsten (Werte von 7 – 10 auf der VAS) ALA-PDT 450 Behandlungen mit zunehmender Fluoreszenz ansteigt. Bei 30 % der Blaulicht-PDTs mit einer Fluoreszenz von 0 – 1 betrug die Schmerzstärke 7 – 10, bei einer Fluoreszenz von 2 stieg der Anteil der Therapien im hohen Schmerzbereich auf 67,7 % und Fluoreszenzwerte >2 führten mit 72,4 % zum höchsten prozentuellen Anteil an sehr schmerzhaften photodynamischen Therapien mit Blaulicht.

Die Korrelation zwischen Fluoreszenz und Schmerz, sprich je höher die Fluoreszenz, desto schmerzhafter die ALA-PDT mit Blaulicht, ist im Spearman Rangkorrelations-test signifikant ($p < 0,0001$).

Fluoreszenz	Schmerz VAS: Lokalisationen gesamt		
	0 – 4	4 – 7	7 – 10
0 – 1 (n=20)	15,0%	55,0%	30,0%
2 (n=96)	4,2%	28,1%	67,7%
>2 (n=29)	3,4%	24,1%	72,4%

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Schmerz

12.4 Diskussion

Eine adäquate Therapie aktinischer Keratosen ist in unserer immer älter werdenden Gesellschaft, die in der Jugend oft ungeschützt UV-Licht konsumiert hat, von zunehmender Bedeutung. Durch eine erfolgreiche Behandlung dieser In-situ Karzinome kann der Entstehung invasiver Plattenepithelkarzinome vorgebeugt werden. Bei den Plattenepithelkarzinomen handelt es sich um die zweithäufigsten Hauttumore, die in etwa 1 – 5 % metastasieren können.

Eine langfristige Verbesserung des Hautbildes kann durch die PDT mit Blaulicht auch bei jungen Patienten, welche erste aktinische Keratosen zeigen, erreicht werden. Die Methode der „Skinrejuvenation“ mit kurzwelligem blauem Licht ist bei sehr frühen Läsionen empfehlenswert. Hier kann eine großflächige photodynamische Therapie die Prognose einer chronisch lichtgeschädigten Haut nicht nur wesentlich verbessern, sondern auch ein deutlich besseres kosmetisches Ergebnis im Vergleich zur chirurgischen Abtragung oder Kryotherapie erzielen. (101), (127), (128)

Die topische PDT mit Blaulicht bei AK stellt eine sichere, großflächig applizierbare Therapieform dar. Sie ist auch bei sehr alten Patienten, die oft nicht mehr operations-tauglich sind, beliebig häufig durchführbar.

In unserer Studie untersuchten wir die Wirksamkeit eines Behandlungsregimes, das aufgrund der niedrigen Blaulichtdosis auch Patienten hohen Alters mit multiplen AK und niedriger Compliance zumutbar ist und deshalb von besonderem Nutzen für das zukünftige therapeutische Vorgehen bei aktinischen Keratosen sein könnte.

In unserer Studie wurde die niedrigdosierte topische ALA-PDT mit Blaulicht bei multiplen AK in Bezug auf den Therapieerfolg und weitere Faktoren, wie Rezidivrate, Schmerzintensität und Zusammenhang zwischen dem klinischen Ergebnis und verschiedenen therapiebezogenen Parametern, retrospektiv untersucht.

Die Studienpopulation setzte sich aus 74 % männlichen und 26 % weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren zusammen. Die Geschlechter- und Altersverteilung korreliert mit Ergebnissen aus epidemiologischen Studien, aus denen hervorgeht, dass die Prävalenz aktinischer Keratosen bei Männern höher ist als bei Frauen und mit zunehmenden Lebensalter ansteigt (80), (81), (82).

Insgesamt gesehen, führten 67,7 % der topischen ALA-PDT 450 Behandlungen nach einem durchschnittlichen Zeitintervall von ca. 2,5 Monaten bis zur ersten Kontrolle zu einem sehr guten oder guten klinischen Ergebnis, sprich einer kompletten oder teilweisen Remission der AK. Beim Vergleich des Therapieerfolges der Blaulicht-PDT auf aktinische Keratosen an den drei unterschiedlichen Lokalisationen fällt auf, dass Läsionen an Handrücken und Unterarmen die niedrigste Ansprechrate (21,3 %) aufweisen. Diese Tatsache wurde bereits in mehreren klinischen Studien mit anderen PDT-Behandlungsregimen deutlich (60), (125). Ein geringeres Therapieansprechen von AK an den Handrücken konnte aber auch für andere Methoden, wie z.B. Imiquimod, gesehen werden. Eine Ursache könnte sein, dass AK an dieser Lokalisation bei Therapiebeginn oft schon eine stärkere Hyperkeratose aufweisen und daher ein geringeres Ansprechen zeigen als AK im Gesicht oder am Kapillitium. Die Rate sehr guter Resultate im Rahmen der ersten Kontrolle lag bei AK im Gesicht am höchsten, was möglicherweise mit einer einfacheren Applikation der Lokalthherapie in der Intervallphase und der geringeren Dicke der AK im Vergleich zum Kapillitium zusammenhängen könnte.

Ca. 75 % der im Gesicht oder am Kapillitium durchgeführten ALA-PDTs mit Blaulicht bewirkten zum Zeitpunkt der ersten klinischen Kontrolle nach durchschnittlich zweieinhalb Monaten eine komplette oder teilweise Remission der AK. Diese Ergebnisse sind mit den CR-Raten (66 – 96 %) nach Follow-up Zeiträumen von 1 – 4 Monaten aus bisherigen Blaulicht-PDT-Studien, in denen die Lichtdosis mit 10 J/cm² (Lichtquelle: DUSA BLU-U®) jedoch deutlich höher war und im Gegensatz zu unserer Studie Patienten mit hyperplastischen AK ausgeschlossen wurden, durchaus vergleichbar (99), (100), (101), (102), (104).

In der bisher veröffentlichten Literatur zur PDT mit Blaulicht bei AK wurde nur in einer Studie von Jeffes et al. (99) eine ähnlich niedrige Lichtdosis (2 J/cm²) wie in unserer Studie (im Durchschnitt 1 J/cm²) verwendet. Jeffes et al. verglichen die Wirksamkeit verschiedener Lichtdosen (2, 5, 10 J/cm²) im Rahmen der ALA-PDT bei aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kapillitium. Nach einem Follow-up von zwei Monaten lag die CR-Rate der Blaulicht-PDTs mit 2 J/cm² bei 57 %, mit 5 J/cm² bei 62 % und mit 10 J/cm² bei 88 %. Daraus schlossen die Verfasser dieser Studie, dass für ein erfolgreiches Ergebnis nach einmaliger ALA-PDT eine Lichtdosis von mehr als 2 J/cm² nötig sei.

Der Zusammenhang zwischen dem klinischen Ergebnis und der verwendeten Lichtdosis zeigt sich in unserer Studie als umgekehrt proportional. Dies scheint den Ergebnissen von Jeffes et al. (99) zu widersprechen. Dieser Umstand dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, dass vermehrt Patienten mit geringer Protoporphyrin IX Bildung im Gewebe und der damit verbundenen geringeren Schmerzhaftigkeit unter Lichtapplikation höhere Dosen tolerieren konnten. Aufgrund der geringen Protoporphyrinspiegel kam es dann aber auch unter hohen Dosen nur zu geringen Therapieerfolgen.

Ein direkter Vergleich der Daten von Jeffes et al. (99) mit jenen aus unserer Studie ist aber nicht möglich, da sich die Lichtspektren der von Jeffes et al. verwendeten Blaulichtquelle (DUSA BLU-U®, 417 +/- 5 nm) von jener Blaulichtquelle, die in unserer Ambulanz verwendet wird (Waldmann® PDT 450 L, 380 – 470 nm, max. Peak bei 420 nm), unterscheiden. Wie unsere Daten zeigen, kann bei Verwendung geeigneter Lichtquellen durchaus auch mit niedrigeren, besser tolerierten Lichtdosen ein guter Therapieerfolg erzielt werden.

Ein Großteil der klinischen Studien zur photodynamischen Therapie bei AK wurde mit Rotlicht und dem Photosensibilisator MAL durchgeführt. In diesen Studien liegen die CR-Raten 3 Monate nach der Rotlicht-PDT-Behandlung zwischen 69 und 93 % (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93). Die niedrigste Response-Rate mit 69 % wurde in der Studie von Szeimies et al. (86) erreicht, in der im Gegensatz zu den übrigen Studien neben aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kapillitium auch Läsionen an den Extremitäten behandelt wurden. Diese Ansprechraten sind, auch wenn man sie aufgrund von unterschiedlichen Peaks im Absorptionsspektrum von rotem und blauem Licht nicht direkt vergleichen kann, jenen aus unserer Blaulicht-PDT-Studie ähnlich, obwohl für die MAL-PDT eine vielfach höhere Dosis (je nach gewählter Lichtquelle 37 J/cm² oder 75 J/cm²) verwendet wird und rotes Licht im Vergleich zu Blaulicht eine tiefere Eindringtiefe in die Haut aufweist.

Denkbare Begründungen für die ähnlichen Therapieerfolge zwischen Blau- und Rotlicht-PDT bei aktinischen Keratosen könnten sein:

Da es sich bei AK um oberflächliche Läsionen handelt, reicht die geringere Eindringtiefe von Blaulicht aus, um den gewünschten Effekt der PDT zu erzielen. Durch die Verwendung einer Blaulichtquelle wird außerdem die maximale Aktivierung von PpIX in der Epidermis erreicht, weil das Absorptionsmaximum der Porphyrine im kurzwelligen Bereich bei etwa 410 nm liegt. (99), (123), (124)

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Ansprechraten der ALA-PDT 450 auf AK in unserer Studie auf einer subjektiven Abschätzung des Therapieerfolges anhand von Aufzeichnungen in Arztbriefen und eines Fotovergleichs basieren. Das entsprechende Behandlungsareal wurde vor Durchführung der photodynamischen Therapie mit Blaulicht fotografiert und diente dann dem Arzt im Rahmen der ersten Kontrolle als Vergleich, um die Wirkung an der behandelten Lokalisation nun direkt am Patienten zu beurteilen. Daher wurden die Patienten auch kaum zu Therapieende fotografiert. Des Weiteren verwendeten fast alle Patienten eine Lokalthherapie (topische Retinoide oder Diclofenac mit Hyaluronsäure) an den Therapiearealen, welche die weitere Entstehung von aktinischen Keratosen reduzieren sollte. Ein Vergleich der Patienten, die verschiedene Externa nach PDT verwendet hatten, wurde nicht durchgeführt, weil die Therapie oftmals nicht regelmäßig und ordnungsgemäß durchgeführt worden war und oft verschiedenste Präparate innerhalb kurzer Zeit angewendet wurden. Dass die guten Therapieergebnisse nach Blaulicht-PDT auf die von den Patienten verwendete Lokalthherapie zurückzuführen ist, kann ausgeschlossen werden. Eine ALA-PDT 450 Behandlung wurde nämlich nur dann durchgeführt, wenn die Patienten zuvor unter der Lokalthherapie keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt hatten.

Die Langzeitwirkung der topischen Blaulicht-PDT wurde in unserer Studie anhand der Rezidivraten zuvor abgeheilte oder deutlich reduzierter AK im Behandlungsareal bestimmt. In ca. der Hälfte der gesamten photodynamischen Therapien mit Blaulicht hielt die Wirkung 9 Monate oder länger an. Aktinische Keratosen am Kapillitium rezidierten rascher als Läsionen im Gesicht und an HR und Unterarmen. Dass die besten Langzeitergebnisse nach der niedrigdosierten ALA-PDT für AK im Gesicht erreicht wurden, könnte ebenfalls mit einer konsequenteren Anwendung der Lokalthherapie seitens der Patienten zusammenhängen, weil die Applikation einer topischen Therapie bei Läsionen im Gesicht im Vergleich zum Kapillitium einfacher ist.

In einer Studie von Tschén et al. (104) zur ALA-PDT mit Blaulicht (Lichtdosis 10 J/cm²) bei AK im Gesicht und am Kapillitium betrug die Rezidivrate nach 12 Monaten für zuvor abgeheilte Läsionen 24 %. Dieses Langzeitergebnis ist den Beobachtungen bezüglich der Rezidivrate in unserer Studie überlegen. Aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweisen zur Beurteilung des Rezidivs und der verschiedenen Zeit-

intervalle zwischen der Studie von Tschen et al. und unserer, ist ein direkter Vergleich jedoch nicht möglich.

Frühe Rezidive von zuvor erfolgreich behandelten Läsionen in unserer Studie sind am ehesten dadurch zu erklären, dass nach der Blaulicht-PDT entartete Keratinozyten in der Epidermis des behandelten Areals übrig blieben, die jedoch bei der ersten Kontrolle klinisch noch nicht zu erkennen waren. Die Tatsache, dass unsere Patienten zum Zeitpunkt der Therapie bereits ein hohes Lebensalter erreicht hatten und deren Haut durch jahrelange UV-Lichtexposition chronische Lichtschäden aufwies, lässt ebenfalls ein früheres Auftreten neuer Läsionen bzw. von Rezidiven erwarten.

Zu den Einschränkungen in den ermittelten Rezidivraten aus unserer Studie zählen unter anderem unregelmäßige Kontrolltermine an der Hautklinik in Graz bzw. auch die Weiterbehandlung der Patienten im niedergelassenen Bereich. Anhand der Aufzeichnungen in Arztbriefen und der unvollständigen Fotodokumentation konnten wir nicht nach allen photodynamischen Therapien genau einschätzen, ob es sich bei AK im Behandlungsfeld um Residuen oder Rezidive handelte.

Eine zu erwartende Nebenwirkung während der photodynamischen Therapie ist das Auftreten eines stechenden oder brennenden Schmerzes, der unmittelbar nach Beenden der topischen PDT wieder deutlich abnimmt (99), (102), (129). In unserer Studie betrug die Schmerzintensität auf der VAS bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs durchschnittlich 7,3 von 10. Das Auftreten hoher Schmerzintensitäten wurde auch in anderen Studien zur photodynamischen Therapie bei AK beschrieben. In einer Studie von Jeffes et al. (99) wurden AK im Gesicht und am Kapillitium mit ALA und Blaulicht verschiedener Dosen (2, 5, 10 J/cm²) behandelt, was in 89 % zum Auftreten einer Schmerzempfindung bei den Patienten führte. 51 % der Patienten empfanden den Schmerz während der Therapie moderat, 18 % stark. In einer Blaulicht-PDT-Studie (Lichtdosis 10 J/cm²) von Piacquadio et al. (102) empfanden 47 % der Patienten starke Schmerzen und 41 % moderate Schmerzen während der ALA-PDT bei AK im Gesicht und am Kapillitium, wobei der Schmerz zu Therapiebeginn am stärksten war.

In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Schmerzintensität und dem Geschlecht der Patienten hergestellt werden.

Was die verschiedenen Lokalisationen der AK betrifft, ist auffallend, dass die durchschnittlich höchste Schmerzintensität mit 7,6 während der topischen Blaulicht-PDT von AK am Kapillitium auftrat, gefolgt von der Schmerzstärke 7,1 bei Läsionen im Gesicht und 7,0 bei Läsionen an HR und UA. Während in unserer Studie nur ein leichter Trend zu einer höheren Schmerzintensität bei AK im Gesicht und am Kapillitium im Vergleich zu Läsionen an den Extremitäten zu erkennen ist, konnte diese Beobachtung bereits in mehreren klinischen Studien statistisch bestätigt werden (27), (130), (131).

Zwischen der Schmerzintensität und dem klinischen Ergebnis bei der ersten Kontrolle durchschnittlich zweieinhalb Monate nach der Blaulicht-PDT konnte in unserer Arbeit eine signifikante Korrelation hergestellt werden. Bei sehr hohen Schmerzen war das spätere klinische Ergebnis schlechter. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei Patienten, die sehr starke Schmerzen empfanden, die Bestrahlung mit Blaulicht abgebrochen wurde und daher nur sehr niedrige Lichtdosen ($<0,7 \text{ J/cm}^2$) appliziert wurden, welche unzureichend wirksam waren.

In einer Rotlicht-PDT-Studie von Radakovic-Fijan et al. (132), in der bei 27 Patienten AK im Gesicht und am Kapillitium mit ALA-PDT in Kombination mit Rotlicht in drei unterschiedlichen Dosierungen (70, 100 oder 140 J/cm^2) behandelt wurden, konnte keine Korrelation zwischen der Schmerzintensität und dem Therapieansprechen gefunden werden.

In unserer Untersuchung zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Schmerz und Dosis. Es zeigt sich aber eine Tendenz, dass die niedrigsten Lichtdosen bei jenen Patienten angewandt wurden, die die höchsten Schmerzintensitäten angaben. Da in unserer Studie die letztendlich applizierte Lichtdosis häufig auch dahingehend gewählt wurde, wie schmerzhaft die anfangs applizierte Dosis war bzw. wie der Patient die Therapie toleriert, lässt sich diese Beobachtung dadurch erklären, dass bei Patienten, die während der Therapie sehr starke Schmerzen erlitten, die Blaulicht-PDT abgebrochen wurde und somit unzureichende Lichtdosen erreicht wurden. In der zuvor zitierten Rotlicht-PDT-Studie von Radakovic-Fijan et al. (132) wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Schmerz und Dosis überprüft, wobei sich ebenfalls herausstellte, dass sich die durchschnittlichen Schmerzgrade auf der VAS für die drei unterschiedlich hohen Lichtdosen statistisch gesehen nicht

unterscheiden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die maximale Schmerzintensität bereits in den ersten Minuten der PDT auftritt.

In unserer Studie zeigt sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Schmerzintensität von der Fluoreszenzstärke, die vor Beginn der ALA-PDT mit Blaulicht gemessen wurde. Je höher die Fluoreszenz war, desto schmerzhafter wurde die anschließende Blaulichtbestrahlung von den Patienten empfunden. Eine hohe Fluoreszenz spricht für eine hohe Anreicherung von PpIX im Behandlungsareal, welches aufgrund der Stimulation peripherer Nervenendigungen eine wichtige Rolle bei der Schmerzentstehung spielt (20).

Wiegell et al. (131) konnten in ihrer klinischen Studie ebenfalls eine Korrelation zwischen der Schmerzintensität während der Bestrahlung mit Rotlicht im Rahmen der MAL-PDT bei AK (Gesicht, Kopf, Extremitäten) und der PpIX Fluoreszenz darstellen. Eine hohe Fluoreszenz im Behandlungsareal ging mit einer hohen Schmerzstärke während der Therapie mit Metvix-Aktivate® einher. In einer früheren Arbeit von Wiegell et al. (129) zur MAL- und ALA-PDT mit Rotlicht auf normaler Haut konnte der Zusammenhang zwischen Schmerz und Fluoreszenz aber nicht hergestellt werden.

In unserer Arbeit konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Ergebnis und der Fluoreszenz herstellen. Auch Jeffes et al. (99) fanden in ihrer Studie keine signifikante Beziehung zwischen diesen beiden Parametern.

Die niedrigdosierte Blaulichttherapie bei multiplen AK im Gesicht, am Kapillitium und an HR und UA konnte das Hautbild unserer Patienten derart verbessern, dass eine neuerliche Therapie im Durchschnitt erst nach 8 Monaten durchgeführt wurde. Je besser das klinische Ergebnis im Rahmen der ersten Kontrolle durchschnittlich zweieinhalb Monate nach der Blaulicht-PDT an der Hautklinik ausfiel, desto später erfolgte eine neuerliche Behandlung. Diese Ergebnisse machen die niedrigdosierte ALA-PDT 450 zu einer geeigneten Basistherapie bei multiplen AK. Einzelne nach der topischen Blaulicht-PDT übriggebliebene oder rezidivierende Läsionen können je nach Gesundheitszustand der Patienten chirurgisch entfernt, oder mit Rotlicht-PDT oder Kryotherapie gezielt behandelt werden.

Wir können mit unseren Daten erstmals zeigen, dass auch bei niedriger Dosierung der Blaulicht-PDT gute Ergebnisse erzielt werden können. Die photodynamische Therapie mit niedrigen Dosen ermöglicht eine großflächige Behandlung auch sehr ausgedehnter lichtgeschädigter Areale wie dem Gesicht oder dem Kapillitium. Die dafür erforderlichen kürzeren Belichtungszeiten (1,5 – 4 Minuten) werden auch bei starker Schmerzhaftigkeit meist gut von den Patienten toleriert. Großflächige Belichtungen des Kapillitiums oder des Gesichtes sind den Patienten mit den sonst üblichen Dosierungen und den daraus resultierenden längeren Belichtungszeiten (16 Minuten) nicht zuzumuten. Die niedrigdosierte ALA-PDT mit Blaulicht ist im Vergleich zu anderen Therapien bei aktinischen Keratosen nebenwirkungsarm, wenig belastend und erfordert nur eine niedrige Compliance. Deshalb eignet sich die Blaulichtbehandlung besonders für ältere, multimorbide Menschen mit multiplen AK.

In Zukunft ist die Durchführung von prospektiven klinischen Studien erforderlich, um die Wirksamkeit der niedrigdosierten photodynamischen Therapie mit Blaulicht bei aktinischen Keratosen und die Korrelationen zwischen den verschiedenen therapiebezogenen Parametern genauer zu untersuchen.

13 Literaturverzeichnis

1. **Strauss, W.** Photosensibilisatoren. [Buchverf.] Jocham D, Landthaler M, Szeimies RM. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Berlin, Wien : Blackwell Verlag GmbH, 2003; 29-38.
2. **Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ.** A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004, 30: 264-271.
3. **Kormeili T, Yamauchi PS, Lowe NJ.** Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol*. 2004, 150: 1061-1069.
4. **Krammer B, Malik Z, Pottier R, Stepp H.** Basic Principles. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 17.
5. **Szeimies, RM.** Geschichte der photodynamischen Therapie. [Buchverf.] Jocham D, Landthaler M, Szeimies RM. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Berlin, Wien : Blackwell Verlag GmbH, 2003; 1-11.
6. **Krammer B, Malik Z, Pottier R, Stepp H.** Basic Principles. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 18-22.
7. **Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM.** Photodynamic therapy in dermatology - an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005, 21: 142-149.
8. **Seibt, W.** *Physik für Mediziner*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003; 359.
9. **Bäumler, W.** Lichtquellen. [Buchverf.] Jocham D, Landthaler M, Szeimies RM. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Berlin, Wien : Blackwell Verlag GmbH, 2003; 39-58.
10. Wikipedia. [Online] [Zitat vom: 09. Januar 2010.] <http://de.wikipedia.org/wiki/Licht>.
11. **Krammer B, Malik Z, Pottier R, Stepp H.** Basic Principles. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 22-24.
12. **Tierney E, Barker A, Ahdout J, Hanke CW, Moy RL, Kouba DJ.** Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous neoplasia, inflammatory disorders and photoaging. *Dermatol Surg*. 2009, 35: 1-22.
13. **Abels, C.** Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie. [Buchverf.] Jocham D, Landthaler M, Szeimies RM. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Berlin, Wien : Blackwell Verlag GmbH, 2003; 59-68.

14. **Wainwright, M.** *Photosensitisers in biomedicine*. UK : John Wiley & Sons Ltd., 2009; 36-40.
15. **Rousset N, Bourré L, Thibaud S.** Sensitizers in photodynamic therapy. [Buchverf.] Patrice T. *Photodynamic therapy*. UK : The Royal Society of Chemistry, 2003; 59-75.
16. **Kennedy, JC.** Introduction. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 6-8.
17. **Fritsch C, Ruzicka T.** *fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of skin diseases - atlas and handbook*. Wien : Springer-Verlag, 2003; 16-18.
18. **Lehmann, P.** Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007, 156: 793-801.
19. **Szeimies RM, Sidoroff A.** Photodynamische Therapie. [Buchverf.] Hohenleutner U Landthaler M. *Lasertherapie in der Dermatologie*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2006; 193-201.
20. **Klein A, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies RM.** Photodynamic therapy in dermatology - an update 2008. *JDDG.* 2008, 6: 839-845.
21. **Krammer B, Malik Z, Pottier R, Stepp H.** Basic Principles. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 44-47.
22. **Babilas P, Travnik R, Werner A, Landthaler M, Szeimies RM.** Split-face-Studie zweier Lampensysteme zur topischen photodynamischen Therapie aktinischer Keratosen: Gleichwertigkeit des LED-Systems. *JDDG.* 2008, 6: 25-33.
23. **Christensen E, Warloe T, Kroon S, Funk J, Helsing P, Soler AM, et al.** Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *JEADV.* 2010, 24: 505-512.
24. **Schleyer V, Szeimies RM.** ALA/MAL-PDT in Dermatology. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 112-117.
25. Metvix.com. [Online] [Zitat vom: 24. 10 2010.]
<http://www.metvix.com/home/about-metvix/summary-of-procedure>.
26. **Schleyer V, Szeimies RM.** ALA/MAL-PDT in Dermatology. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook*. European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 85-86.

27. **Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, Ros AM, Synnerstad I, Karlsson M, et al.** Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol.* 2006, 86: 404-408.
28. **Harris MJ, Street G, Gilmour E, Rhodes LE, Beck MH.** Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate (Metvix) cream used in photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007, 23: 35-36.
29. **Ibbotson, SH.** Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002, 146: 178-188.
30. **Karrer S, Braathen LR.** Nicht-onkologische Indikationen in der Dermatologie. [Buchverf.] Jocham D, Landthaler M, Szeimies RM. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie.* Berlin, Wien : Blackwell Verlag GmbH, 2003; 221-235.
31. DermIS. [Online] <http://www.dermis.net/dermisroot/de/14003/diagnose.htm>.
32. **Schroeter CA, Pleunis J, Van Nispen Tot Pannerden C, Reineke T, Neumann HAM.** Photodynamic Therapy: New Treatment for Therapy-Resistant Plantar Warts. *Dermatol Surg.* 2005, 31: 71-75.
33. **Wang YS, Tay YK, Kwok C, Tan E.** Photodynamic therapy with 20% aminolevulinic acid for the treatment of recalcitrant viral warts in an Asian population. *Int J Dermatol.* 2007, 46: 1180-1184.
34. **Stender IM, Lock-Anderson J, Wulf HC.** Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol.* 1999, 24: 154-159.
35. **Schroeter CA, Kaas L, Waterval JJ, Bos PM, Neumann HAM.** Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: a pilot study. *JEADV.* 2007, 21: 1170-1174.
36. **Terhorst, D.** *Dermatologie Basics.* München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005; 112-113.
37. **Wiegell SR, Wulf HC.** Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006, 154: 969-976.
38. **Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A.** Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol.* 2009, 160: 1273-1285.
39. **Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A.** Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol.* 2001, 144: 575-579.

40. **Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI 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.
41. **Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edström D, Wennberg AM.** Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol.* 2006, 155: 608-613.
42. **Horn M, Wolf P.** Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of folliculitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007, 23: 145-147.
43. **Terhorst, D.** *Dermatologie Basics.* München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005; 46-49.
44. **Tandon YK, Yang MF, Baron ED.** Role of photodynamic therapy in psoriasis: a brief review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008, 24: 222-230.
45. **Maari C, Viau G, Bissonnette R.** Repeated exposure to blue light does not improve psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 49: 55-58.
46. **Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH.** Lack of efficacy and tolerability of topical PDT for psoriasis in comparison with narrowband UVB phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2004, 29: 560-562.
47. **Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Schleyer V.** Topical Aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol.* 2005, 152: 279-283.
48. **Fransson J, Ros AM.** Clinical and immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005, 21: 326-332.
49. **Schleyer V, Radakovic-Fijan S, Karrer S, et al.** Disappointing results and low tolerability of photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid in psoriasis. A randomized, double-blind phase I/II study. *JEADV.* 2006, 20: 823-828.
50. **Terhorst, D.** *Dermatologie Basics.* München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005; 102-103.
51. **Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE.** A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol.* 2001, 145: 467-471.
52. **Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al.** Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor

cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol.* 2003, 149: 1242-1249.

53. **Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA.** Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol.* 2000, 142: 338-339.

54. **Rhodes LE, de Rien M, Enström Y, et al.** Photodynamic therapy using methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004, 140: 17-23.

55. **Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al.** Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008, 18: 547-553.

56. **Szeimies RM, Ibbotson SH, 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.

57. **Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM.** Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001, 137: 319-324.

58. **Fritsch, P.** *Dermatologie und Venerologie für das Studium.* Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2009; 76.

59. **Stadler, R.** In-situ-Karzinome und Lentigo maligna: PDT, Immunmodulatoren oder OP? [Buchverf.] Plewig G Thomas P. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006.* Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2007; 288-289.

60. **Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE.** Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008, 159; 1245-1266.

61. **Morton CA, Horn M, Leman JA, Tack B, Bédane C, Tjioe M, Ibbotson SH, Khemis D, Wolf P.** A placebo controlled European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluoracil in patients with Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004, 18 (Suppl. 2): 415.

62. **Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA.** Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003, 148: 539-543.

63. **Terhorst, D.** *Dermatologie Basics.* München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005; 104-105.

64. **Schleyer V, Szeimies RM.** ALA/MAL-PDT in Dermatology. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook.* European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 91-92.

65. **Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P.** Long-term Follow-up and Histological Changes of Superficial Nonmelanoma Skin Cancers Treated With Topical δ -Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy. *Arch Dermatol.* 1998, 134: 821-826.
66. **Calzavara-Pinton, PG.** Repetitive photodynamic therapy with topical δ -aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B.* 1995, 29: 53-57.
67. **Terhorst, D.** *Dermatologie Basics.* München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2005; 108-109.
68. **Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P.** Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol, Photoimmunol, Photomed.* 2006, 22: 254-258.
69. **Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H.** Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol.* 1994, 31: 678-680.
70. **Edström DW, Porwitt A, Ros AM.** Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol.* 2001, 81: 184-188.
71. **Díez Recio E, Zambrano B, Alonso ML, De Eusebio E, Martín M, Cuevas J, Jaén P.** Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *International Journal of Dermatology.* 2008, 47: 410-413.
72. **Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM.** Die aktinische Keratose. *Hautarzt.* 2003, 54: 551-562.
73. **Smits T, Moor ACE.** New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Photochem Photobiol B.* 2009, 96: 159-169.
74. **Moy, RL.** Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42: S8-10.
75. **Cockerell, CJ.** Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42: S11-17.
76. **Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E.** Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007, 156 (Suppl. 3): 8–12.
77. **Leffell, DJ.** The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42: S18-22.

78. **Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Hubert P, Delvenne P, Piérard GE.** Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol.* 2008, 18: 6-10.
79. **Glogau, RG.** The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42: S23-24.
80. **Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS.** Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000, 142: 1154-1159.
81. **Diepgen, TL.** Epidemiologie von chronischen Lichtschäden. *JDDG.* 2005, Suppl 2: S32-S35.
82. **Salasche, SJ.** Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42: 4-7.
83. **Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, Schiller M.** Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol.* 2009, 19: 345-354.
84. Statistik Austria. [Online] [Zitat vom: 20. November 2010.]
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognosen/bevoelkerungsprognosen/index.html.
85. **Schleyer V, Szeimies RM.** ALA/MAL-PDT in Dermatology. [Buchverf.] Krammer B, Stepp H, Baumgartner R, Pottier R. *Photodynamic Therapy with ALA - A Clinical Handbook.* European Society for Photobiology : RSC Publishing, 2006; 81-83.
86. **Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, 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.
87. **Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al.** A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat.* 2003, 14: 99-106.
88. **Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al.** Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 48: 227-232.
89. **Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM.** A Randomized Multicenter Study to Compare Two Treatment Regimens of Topical Methyl Aminolevulinate (Metvix)-PDT in Actinic Keratosis of the Face and Scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005, 85: 424-428.

90. **Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al.** Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*. 2006, 155: 1029-1036.
91. **Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, Fritsch C, Gardlo K, Morken T, et al.** Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. *JEADV*. 2008, 23: 550-555.
92. **Pariser D, Loss R, Jarratt M, Abramovits W, Spencer J, Geronemus R, et al.** Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* . 2008, 59: 569-576.
93. **Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, Bhatia AC, Frambach Y, Klövekorn W, et al.** Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy Using Red Light-Emitting Diode Light for Multiple Actinic Keratoses: A Randomized Study. *Dermatol Surg*. 2009, 35: 586-592.
94. **Moloney FJ, Collins P.** Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007, 157: 87-91.
95. **Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Brüning H, Dominicus R, 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.
96. **de Haas ERM, de Vijlder HC, Sterenberg HJCM, Neumann HAM, Robinson DJ.** Fractionated aminolevulinic acid–photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *JEADV*. 2008, 22: 426-430.
97. **Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Senftleben G, 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.
98. **Dijkstra AT, Majoie IML, van Dongen JWF, van Weelden H, van Vloten WA.** Photodynamic therapy with violet light and topical delta-aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen’s disease and basal cell carcinoma. *JEADV*. 2001, 15: 550-554.
99. **Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Kaplan R, Glazer SD, Taylor JR.** Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol*. 2001, 45: 96-104.

100. **Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R.** Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol.* 2003, 2: 629-635.
101. **Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrest BA.** A Trial of Short Incubation, Broad-Area Photodynamic Therapy for Facial Actinic Keratoses and Diffuse Photodamage. *Arch Dermatol.* 2004, 140: 33-40.
102. **Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF, Glazer SD, John Goodman J, et al.** Photodynamic Therapy With Aminolevulinic Acid Topical Solution and Visible Blue Light in the Treatment of Multiple Actinic Keratoses of the Face and Scalp. *Arch Dermatol.* 2004, 140: 41-46.
103. **Zelickson B, Counters J, Coles C, Selim M.** Light Patch: Preliminary Report of a Novel Form of Blue Light Delivery for the Treatment of Actinic Keratosis. *Dermatol Surg.* 2005, 31: 375-378.
104. **Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB.** Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006, 155: 1262-1269.
105. **Shoimer I, Rosen N, Muhn C.** Current Management of Actinic Keratoses. *Skin Therapy Letter.* 2010, 15: 5-7.
106. **Stadler, R.** In-situ-Karzinome und Lentigo maligna: PDT, Immunmodulatoren oder OP? [Buchverf.] Plewig G Thomas P. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006.* Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2007; 284-285.
107. **Dinehart, SM.** The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2000, 42: S25-28.
108. **Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stochfleth E.** A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007, 157 (Suppl. 2): 34-40.
109. **Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al.** A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004, 43: 687-692.
110. **Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D.** Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis - a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol.* 2009, 48: 453-463.
111. **Stadler, R.** In-situ-Karzinome und Lentigo maligna: PDT, Immunmodulatoren oder OP? [Buchverf.] Plewig G Thomas P. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006.* Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2007; 286-288.

112. **Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G.** Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006, 55: 537-538.
113. [pharmazie.com]. [Online] [Zitat vom: 08. August 2010.] <http://www.pharmazie.com/graphic/A/61/1-24961.pdf>.
114. **Merk, HF.** Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2007, 46: 12-18.
115. **de Berker D, McGregor JM, Hughes BR.** Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007, 156: 222-230.
116. **Sidoroff A, Thaler P.** Taking treatment decisions in non-melanoma skin cancer - The place for topical photodynamic therapy (PDT). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2010, 7: 24-32.
117. **Jeffes, EWB.** Levulan®: the first approved topical photosensitizer for the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2002, 13 (Suppl 1): 19-23.
118. **Stockfleth E, Kerl H.** Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006, 16: 599-606.
119. **Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al.** Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007, 56: 125-143.
120. **Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al.** Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2002, 146: 552-567.
121. **Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H.** Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008, 18: 651-659.
122. **Smits T, Moor ACE.** New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Photochem Photobiol B.* 2009, 96: 159-169.
123. **Stritt A, Merk HF, Braathen LR, von Felbert V.** Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis. *Photochem Photobiol.* 2008, 84: 388-398.
124. **Wolf, P.** Photodynamic therapy in dermatology: state of the art. *JEADV.* 2001, 15: 508-509.
125. **Fink-Puches R, Hofer A, Smolle J, Kerl H, Wolf P.** Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B: Biol.* 1997, 41: 145-151.

126. **Waldmann, Medizintechnik.** Gebrauchsanweisung PDT 450 L - Beschreibung. 26.06.2002.
127. **Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM.** Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010, 26: 118-132.
128. **Uebelhofer NS, Dover JS.** Photodynamic therapy for cosmetic applications. *Dermatol Ther.* 2005, 18: 242-252.
129. **Wiegell SR, Stender IM, Na R, Wulf HC.** Pain Associated With Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid or 5-Aminolevulinic Acid Methylester on Tape-Stripped Normal Skin. *Arch Dermatol.* 2003, 139: 1173-1177.
130. **Wennberg, AM.** Pain, pain relief and other practical issues in photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 2005, 46: 3-4.
131. **Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC.** Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol.* 2008, 158: 727-733.
132. **Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Kittler H, Hönigsmann H, Tanew A.** Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: A randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 2005, 53: 823-827.

14 Anhang

Pat.-nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Ergebnis 1. Kontrolle	Schmerz VAS	Dosis (J/cm ²)	Fluoreszenz Zahlenwert	Lokalisation	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Tage)	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Monate)
1	m	82	1	7,5	0,37	2	C	335	11,2
2	m	76	1	n.a.	1	n.a.	C	36	1,2
3	m	79	1	5	1	1,5	G	?	?
4	m	27	3	5	1	2	G	30	1
5	f	54	3	10	1	1	HR/UA	21	0,7
			4	6	1	1	HR/UA	203	6,8
			3	2,5	0,7	1	G	140	4,7
			2	10	0,7	2	G	184	6,1
6	m	55	3	7,5	0,7	1	G	149	5
			3	2,5	1,5	2	G	443	14,8
7	m	73	1	5	1	2	C	n.a.	n.a.
			1	7,5	1	2	G	n.a.	n.a.
8	m	70	1	7,5	0,79	2	G	?	?
9	m	76	1	5	1	2	G	n.a.	n.a.
10	m	75	2	7,5	0,75	2	C	?	?
			1	7,5	0,75	2	G	?	?
11	m	61	1	n.a.	1	2	G	259	8,6
			2	5	0,7	1	G	34	1,1
12	m	73	4	5	1	1	HR/UA	675	22,5
			4	8,1	2	2	HR/UA	n.a.	n.a.
			1	7,8	2	2	G	n.a.	n.a.
13	f	76	3	8,4	1	3	G	121	4
			3	7,4	1	2	G	103	3,4
			1	5,8	1	2	HR/UA	55	1,8
			3	7,5	1	2	G	141	4,7
14	m	75	2	7,9	1	2	G	431	14,4
			2	7,9	1	2	C	1100	36,7
			2	5,3	1	1	G	407	13,6
15	m	59	2	7,2	0,64	3	C	42	1,4
			3	7,2	1	3	G	42	1,4
			3	7,5	1	2	C	49	1,6
			4	8,9	1,5 - 2	n.a.	C	178	5,9
			4	9,2	0,75	3	C	69	2,3
16	m	77	1	4,9	1	1	HR/UA	n.a.	n.a.
			2	7,3	1	2	G	385	12,8
			1	5	1	3	G	770	25,7
17	f	75	1	7,5	1	2	G	85	2,8
18	m	88	3	0	1	2	G	72	2,4
			3	0	1	2	C	72	2,4
19	f	80	3	5,5	1	2	G	n.a.	n.a.
20	f	41	1	2,5	1	1	G	n.a.	n.a.
21	m	81	1	2,7	1	2	G	93	3,1

Pat.-nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Ergebnis 1. Kontrolle	Schmerz VAS	Dosis (J/cm ²)	Fluoreszenz Zahlenwert	Lokalisation	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Tage)	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Monate)
22	m	74	4	7,5	0,44	2	G	168	5,6
			3	8,2	0,65	1,5	G	105	3,5
23	m	67	2	7,5	1	2	C	133	4,4
			3	7,5	1	2	G	133	4,4
24	f	77	3	8,5	1	2	G	107	3,6
			2	8,5	1	2	G	322	10,7
25	m	66	1	7,8	1	2	C	634	21,1
26	m	62	2	7,5	0,75	2	C	n.a.	n.a.
27	f	81	1	6,7	n.a.	n.a.	G	n.a.	n.a.
28	f	97	1	5	0,67	1	G	n.a.	n.a.
29	m	66	2	6,5	1	2	C	265	8,8
30	m	67	2	8,4	0,75	3	G	?	?
31	f	72	3	4,2	1	2	HR/UA	84	2,8
			4	8,3	1	2	HR/UA	56	1,9
			1	n.a.	n.a.	n.a.	G	183	6,1
			3	6	1	1	HR/UA	7	0,2
32	f	65	2	7,5	1	2	G	196	6,5
			1	8	1	1	G	634	21,1
33	m	73	4	5	1	2	HR/UA	n.a.	n.a.
34	m	78	3	6,2	1,5	2	HR/UA	53	1,8
			3	8,5	1	1	HR/UA	82	2,7
			1	n.a.	n.a.	n.a.	C	n.a.	n.a.
35	m	75	1	10	1	3	C	158	5,3
36	m	61	2	7,9	0,75	2	G	182	6,1
37	f	73	1	6,4	1	2	G	n.a.	n.a.
38	m	59	4	8,9	1	3	G	184	6,1
			4	8,2	1	2	HR/UA	184	6,1
			4	8	1,5	1,5	G	91	3
39	m	78	2	8	1	2	C	833	27,8
40	m	72	2	9,6	n.a.	3	C	203	6,8
			3	8,2	1	2	HR/UA	203	6,8
			3	8,8	1	1,5	C	104	3,5
41	f	80	2	7,5	1	2	G	125	4,2
			2	5	1	2	HR/UA	125	4,2
42	f	89	4	7,5	1	3	G	85	2,8
43	m	80	2	8,4	1	3	C	192	6,4
44	m	63	3	9,5	1	2	C	72	2,4
45	m	79	2	7,5	1	2	G	?	?
46	f	81	1	7,5	0,5	2	G	?	?
47	m	75	2	7	1	2	C	30	1
			2	7	1	2	G	?	?
48	m	80	1	9	1	2	G	14	0,5
49	m	72	2	9	0,75	2	C	814	27,1
			2	9	0,75	2	G	814	27,1

Pat.-nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Ergebnis 1. Kontrolle	Schmerz VAS	Dosis (J/cm ²)	Fluoreszenz Zahlenwert	Lokalisation	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Tage)	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Monate)
			2	6,3	1,5	2	C	271	9
			2	6,3	1,5	2	G	1041	34,7
			2	8	0,7	n.a.	C	763	25,4
50	f	78	1	9	n.a.	2	G	67	2,2
51	m	62	3	7,2	1	2	C	93	3,1
			1	7,2	1	2	G	875	29,2
52	m	82	2	8	0,9	2	C	226	7,5
53	m	85	2	5	0,75	2	G	n.a.	n.a.
54	m	65	2	9,2	0,58	3	G	?	?
			2	8	0,7	3	C	?	?
55	m	75	3	9	0,73	2	G	52	1,7
56	m	74	3	9	0,7	n.a.	G	58	1,9
57	m	76	2	9	1	2	C	476	15,9
			1	5	1	2	C	158	5,3
58	f	80	1	n.a.	1	n.a.	G	?	?
59	f	79	3	9,9	0,7	2	HR/UA	9	0,3
			2	n.a.	1	n.a.	G	98	3,3
			3	n.a.	1	n.a.	HR/UA	98	3,3
60	f	83	2	6,9	1	1	G	n.a.	n.a.
61	m	91	2	10	0,8	3	C	?	?
62	m	66	1	7	n.a.	2	C	735	24,5
63	m	84	2	7,5	n.a.	2	C	193	6,4
			2	7,5	n.a.	2	G	69	2,3
			2	7,9	1	2	C	258	8,6
64	m	66	2	10	0,7	3	G	295	9,8
65	m	63	1	10	0,4	2	C	n.a.	n.a.
			1	10	0,48	2	G	201	6,7
66	m	65	2	9,5	1	2	C	25	0,8
67	m	64	1	6	0,37	3	G	635	21,2
68	m	65	1	5,1	1	2	C	138	4,6
			2	5,6	1,5	2	C	366	12,2
69	m	69	2	7,5	1	2	C	243	8,1
			2	7,5	0,5	2	G	152	5,1
70	m	63	1	9	0,7	2	C	n.a.	n.a.
			1	9	0,7	2	G	n.a.	n.a.
71	m	85	2	5,5	1	3	HR/UA	345	11,5
			1	6,2	0,7	3	G	203	6,8
			2	5,5	2,5	3	HR/UA	21	0,7
72	f	80	2	n.a.	n.a.	3	G	196	6,5
			1	4,5	2	2	G	?	?
73	m	75	3	7,3	2	n.a.	C	59	2
			1	7,3	2	n.a.	G	n.a.	n.a.
74	m	76	4	7,2	1	1	C	66	2,2
75	m	67	1	9,1	1	2	G	?	?

Pat.-nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Ergebnis 1. Kontrolle	Schmerz VAS	Dosis (J/cm ²)	Fluoreszenz Zahlenwert	Lokalisation	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Tage)	Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie (Monate)
76	m	81	3	6,5	2	2	C	112	3,7
			2	6,5	1	2	G	112	3,7
77	m	77	2	8,8	n.a.	2	C	149	5
			1	7,3	1,23	2	C	?	?
78	m	73	3	8	1	2	C	64	2,1
			2	10	1	3	C	174	5,8
79	f	92	4	7	2	2,5	HR/UA	7	0,2
80	m	73	2	10	n.a.	2,5	G	n.a.	n.a.
81	m	70	1	6,8	0,75	2	C	132	4,4
82	f	65	1	7,4	1,5	n.a.	G	n.a.	n.a.
83	m	77	2	9,5	0,7	n.a.	G	n.a.	n.a.
84	m	69	3	9,5	1	n.a.	C	248	8,3
85	m	74	2	8,2	1	2	C	291	9,7
86	m	74	3	7,8	0,75	3	C	57	1,9
87	f	63	2	9,5	1,5	2	HR/UA	197	6,6
88	m	50	4	8,4	2	2	HR/UA	79	2,6
89	m	80	1	6	1	2,5	C	n.a.	n.a.
90	m	82	3	10	1	2,5	C	92	3,1
			2	9,9	1	2	G	418	13,9
91	m	83	3	8	1,5	1,5	G	849	28,3
92	m	79	2	3,2	1	0,5	C	n.a.	n.a.
93	m	65	1	8,3	0,78	2	G	1066	35,5
94	m	81	2	10	0,84	2,5	C	275	9,2
95	f	77	1	n.a.	0,7	2,5	G	770	25,7
96	f	67	3	6	1	2	G	n.a.	n.a.
97	f	63	2	4,8	1	2	G	273	9,1
98	m	47	2	1,9	1	3	C	n.a.	n.a.
99	m	60	2	6,8	1,5	1	C	n.a.	n.a.
100	m	69	3	7,5	0,5	2,5	G	100	3,3
101	m	58	1	5	0,7	1	G	n.a.	n.a.
102	m	70	2	10	0,75	3	C	n.a.	n.a.
103	f	71	1	8,5	1	2	G	n.a.	n.a.
104	f	86	1	7	1,5	1	G	n.a.	n
105	m	73	3	7,8	1,6	1	C	97	3,2

Klinisches Ergebnis bei 1. Kontrolle: 1 (sehr gut), 2 (gut), 3 (mäßig), 4 (unzureichend)

Zeitintervall bis zu einer neuerlichen Therapie: Zeit bis zur ersten OP oder einer neuerlichen Therapie (PDT, Aldara, Solaraze, Kryotherapie); ? = nur einmalige Kontrolle → Zeitintervall zu neuerlicher Therapie daher nicht ersichtlich

Lokalisationen: C = Kapillitium, G = Gesicht, HR/UA = Handrücken und Unterarme