

Onychomykose, Melanom und Rejuvenation

Update Lasermedizin

Peter Arne Gerber¹, Ulrich Westermann²

¹Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf; ²Laserzentrum Osnabrück

Zusammenfassung

Medizinische sowie ästhetische Laserbehandlungen sind heute fester Bestandteil der dermatologischen Praxis. Ihre zunehmende Bedeutung ist hierbei nicht zuletzt auf eine Vielzahl technischer Neuentwicklungen in den letzten Jahren zurückzuführen. Diese neuen Verfahren sind aber zum einen bezüglich ihrer Wertigkeit kritisch zu hinterfragen und stellen zum anderen auch erfahrene Anwender vor immer neue Herausforderungen. Im Folgenden sollen einige dieser neuen Entwicklungen, aber auch Indikationen für etablierte Verfahren kritisch anhand der aktuellen Literatur diskutiert werden.

Schlüsselwörter: Laser, fraktional, Onychomykose, Melanom, Rejuvenation

Abstract

Today, medical and aesthetic laser treatments are an inherent part of dermatological practice. Their increasing matter can be traced back last but not least to a multitude of technical innovations in recent years. However, these new procedures are, on one hand, to be questioned critically concerning their quality rating and, on the other hand, do consistently challenge even experienced users. In this article, some of these new developments, but also indications for established procedures, are critically discussed on the basis of current literature.

Key words: laser, fractional, onychomycosis, melanoma, rejuvenation

Kein unkritischer Einsatz von Lasern

In den vergangenen drei Jahrzehnten haben sich medizinische sowie ästhetische Laserbehandlungen zu einem festen Bestandteil der dermatologischen Praxis entwickelt. Eine Vielzahl technologischer Neuentwicklungen hat darüber hinaus zu einer steten Erweiterung des Behandlungsspektrums geführt. Biophysikalisches Grundprinzip der Lasertherapie ist die selektive Fotothermolyse: Diese ermöglicht es, ein spezifisches Zielchromophor im Idealfall so selektiv zu erhitzen, dass umgebende Strukturen weitestgehend geschont und Risiken und Nebenwirkungen minimiert werden¹. Richtig angewendet ist die

Lasertherapie ein modernes, hocheffektives und nebenwirkungsarmes Verfahren mit einer hohen Akzeptanz und Zufriedenheit bei Ärzten und Patienten. Diese Vorzüge dürfen aber nicht zu einem unkritischen Einsatz von Lasern führen. Im Folgenden sollen daher fragliche Indikationen, aber auch neue Entwicklungen anhand der aktuellen Literatur bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit kritisch diskutiert werden.

Therapie der Onychomykose

Die Onychomykose ist eine der häufigsten chronischen Infektionskrankheiten weltweit. Laut Foot-Check-Studie liegt die Punktpräva-

lenz in der deutschen Bevölkerung bei 12,4 Prozent. Etablierte Therapieoptionen umfassen bei milden oder moderaten Verläufen eine mechanische oder pharmakologische Abtragung des erkrankten Nagelmaterials und die Applikation topischer Antimykotika, bei fortgeschrittenen Verläufen in Kombination mit systemischen Antimykotika. Gerade letztere können aber relevante Nebenwirkungen haben, wie Transaminasenerhöhungen oder Geschmacksstörungen. Ferner wird die Behandlung der Onychomykose durch einen signifikanten Anteil von Rezidiven oder Therapieversagern limitiert.

Als interessante neue Therapieoption wird aktuell die nicht-ablative Lasertherapie der Onychomykose diskutiert. So wurde 2010 der „PinPoint™ FootLaser™“, ein kurzgepulster Nd:YAG-Laser (1.064 nm), durch die US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) als erster Laser für die Behandlung der Onychomykose zugelassen. In der Folge erhielt der Laser dann auch eine CE-Kenn-



Abb. 1: Medizinische sowie ästhetische Laserbehandlungen sind heute fester Bestandteil der dermatologischen Praxis.

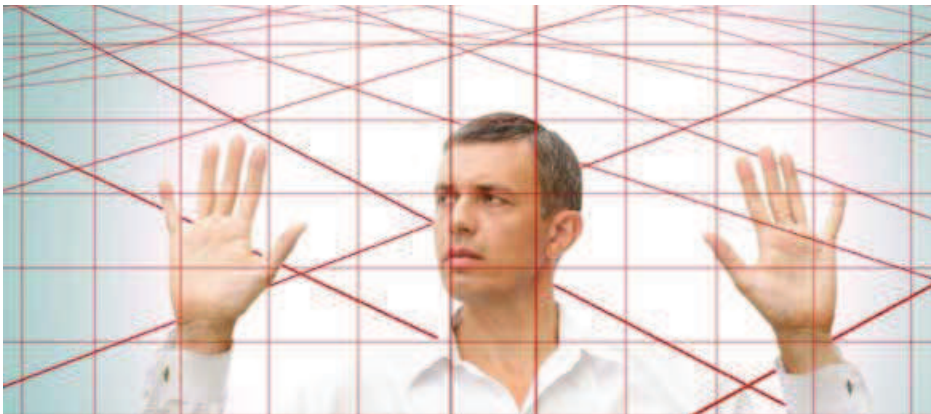


Foto: © reit150770 – Fotolia

Abb. 2: Die neuen Laserverfahren stellen auch erfahrene Anwender vor immer neue Herausforderungen.

zeichnung und darf nun in Deutschland eingesetzt werden. Für die propagierte antimykotische Wirkung einer Lasertherapie werden verschiedene Hypothesen angeführt: 1. Hitzeentwicklung, 2. Generierung von Sauerstoffradikalen und Störung von Stoffwechselprozessen sowie 3. Energieabsorption durch Xanthomgnin und/oder Melanin²⁻⁵. Die herausragende Wirksamkeit dieser neuen Therapieoption wird durch die Hersteller entsprechender Lasersysteme zum Teil euphorisch beworben. Aktuelle klinische und In-vitro-Pilotstudien sind allerdings entweder durch kleine Patientenzahlen und ein fragliches Studiendesign limitiert und/oder liefern **kontroverse Ergebnisse**: Manevitch und Mitarbeiter konnten in Ex-vivo-Untersuchungen an von Onychomykosepatienten gewonnenem Nagelmaterial einen antimykotischen Effekt durch eine Laserbehandlung nachweisen. Dagegen konnten Hees und Mitarbeiter in einer gut designten In-vitro-Untersuchung an Kulturen von *Trichophyton rubrum* für verschiedene Nd:YAG-Laser-Qualitäten (1.064 nm und 523 nm) und Energiedichten (4 J/cm² bis 100 J/cm²) keinerlei Effekt auf das Pilzwachstum beobachten^{3,6}.

In Anbetracht der aktuellen Studienlage kann also aus unserer Sicht zusammengefasst werden, dass die nicht-ablative Lasertherapie der Onychomykose durchaus eine vielversprechende Behandlungsoption sein könnte. Für eine abschließende Beurteilung müssen aber Ergebnisse randomisierter und insbesondere halbseitenkontrollierter klinischer Studien mit größeren Patientenzahlen abgewartet werden. Auch potenziell irreversible negative Effekte einer Lasertherapie auf die Nagelmatrix sind bis dato nicht näher untersucht.

Behandlung pigmentierter Läsionen

Gütegeschaltete Festkörperlaser (Nd:YAG-, Alexandrit- oder Rubinlaser) sind eine effektive Therapieoption für die Behandlung gutartiger pigmentierter Läsionen. Häufige Indikationen umfassen neben Schmuck- oder Schmutztätowierungen auch *Lentigo seniles* bzw. *solares* („Altersflecken“) oder pigmentierte *seborrhoische Keratosen* („Alterswarzen“). Gerade im Gesicht kann aber die Differenzierung dieser benignen pigmentierten Läsionen von prämaligen oder malignen Läsionen, wie etwa der *Lentigo maligna* (LM) oder dem *Lentigo-maligna-Melanom* (LMM), schwierig sein. Eine interessante aktuelle Übersichtsarbeit von Stankiewicz und Mitarbeitern diskutiert das Problem vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur⁷:

Madan und Mitarbeiter führten 2009 eine Studie zur Therapie der LM mittels gütegeschaltetem ND:YAG- respektive Alexandrit-Laser an 22 Patienten durch⁸. Bei immerhin zwölf dieser Patienten zeigte sich eine komplette Remission über mindestens drei bis fünf Jahre. Bei acht Patienten zeigte sich kein suffizientes Ansprechen. Bei 25 Prozent dieser Non-Responder (n = 2 Patienten) wurde nach der zweiten Laserbehandlung allerdings ein invasives malignes Melanom diagnostiziert. Diese Rate liegt deutlich über der geschätzten Progressionsrate unbehandelter LM, welche auf fünf bis 19 Prozent beziffert wird.

Ferner konnte in verschiedenen In-vitro-Studien gezeigt werden, dass Laserbehandlungen mit subletalen Energiedosen die Expression von Tumorsuppressorgenen und Adhäsionsmolekülen in Melanom-Zelllinien beeinflussen⁹. **Es gibt also Hinweise darauf, dass eine nicht-ablative Lasertherapie prämaligener pigmentierter Läsionen den Progress zu einem invasiven malignen Melanom unter-**

stützen könnte. Stankiewicz und Mitarbeiter folgern, dass vor einer Lasertherapie pigmentierter Hautveränderungen deren Dignität in Zusammenschau klinischer, epidemiologischer, dermatoskopischer sowie histopathologischer Befunde beurteilt werden sollte. Die Autoren unterstreichen aber auch, dass in der Literatur bis dato kein Verlauf eines metastasierenden Melanoms als Folge einer Lasertherapie beschrieben wurde⁷.

Eine interessante Studie zur Behandlung benigner pigmentierter Läsionen wurde 2011 von Jang und Mitarbeitern publiziert. Die Autoren berichteten über den **erfolgreichen Einsatz eines fraktionierten Rubinlasers zur Behandlung des Melasma** bei Koreanerinnen¹⁰. Bei 15 Patientinnen konnte über mehrere Sitzungen eine signifikante Aufhellung der behandelten Läsionen erreicht werden. Dieser Effekt zeigte sich auch noch mindestens vier Monate nach Abschluss der Behandlung. Unsere eigenen Erfahrungen mit dem fraktionierten Rubinlaser zeigen vergleichbare Ergebnisse bei 20 Patienten zentraleuropäischer Herkunft (Manuskript in Vorbereitung). Aus unserer Sicht sollte aber immer eine konsequente Anschlussbehandlung mit topischen depigmentierenden Pflegeprodukten erfolgen. Darüber hinaus sollten Patienten vor der Einleitung einer Lasertherapie darüber aufgeklärt werden, dass es auch nach Abschluss der Behandlung nach intensiver UV-Exposition zu einem raschen Rezidiv des Melasma kommen kann. Klinische Studien mit größeren Patientenzahlen und längeren Nachbeobachtungszeiträumen stehen derzeit aus.

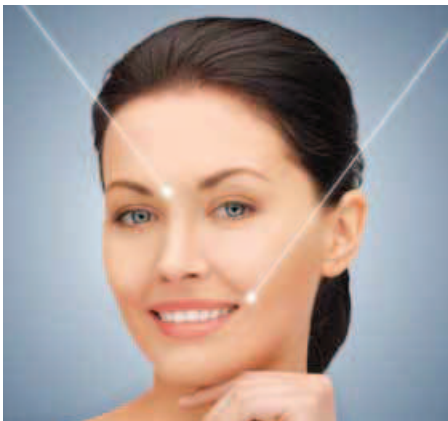


Foto: © Lev Dolgatsjov – Fotolia

Abb. 3: Ablative Lasersysteme werden erfolgreich zur Therapie von Hautalterungszeichen eingesetzt. Fraktionale Lasersysteme sind ein essenzieller Baustein einer multimodalen Faltentherapie.

Laser-Rejuvenation

Seit vielen Jahren werden ablative Lasersysteme erfolgreich zur Therapie von Hautalterungszeichen eingesetzt, zum Beispiel bei Falten, Poikilodermie oder aktinisch geschädigter Haut. Beim Laser-Skin-Resurfacing werden, vergleichbar einem chemischen Peeling, großflächig die oberen Hautschichten ablatiert und Regenerationsprozesse angeregt. Auch wenn diese Verfahren hocheffektiv sind – ihr Einsatz ist durch erhebliche potenzielle Nebenwirkungen mit starken Schmerzen und langen Abheilungs- und Ausfallzeiten limitiert. Eine revolutionäre Entwicklung ist in diesem Kontext die 2004 von Dieter Manstein und Rox Anderson erstmals vorgestellte **fraktionale Lasertherapie**¹¹. In ihrer Arbeit stellen die Autoren eine Technik vor, durch die der konzentrierte Laserimpuls konventioneller ablativer Systeme (Er:YAG- bzw. CO₂-Laser) mittels Scanner oder Mikrolinsenarrays auf multiple Mikroimpulse verteilt wird, welche – vergleichbar einem Microneedling – ein Raster von Mikrotraumen in der Haut generieren. Termini wie „fraktionale Photothermolyse“ (FP) und „mikroskopische Behandlungszonen“ (microscopic treatment zones, MTZ) werden definiert. Durch mehrere Sitzungen (in dieser Arbeit vier Sitzungen im Abstand von jeweils zwei bis drei Wochen) lassen sich somit Resultate erzielen, die mit denen eines konventionellen Laser-Skin-Resurfacings vergleichbar sind. Gleichzeitig gewähren Inseln ungeschädigter Haut zwischen den MTZ eine rasche Regeneration, was Nebenwirkungen signifikant verringert und Ausfallzeiten signifikant verkürzt. **Somit sind fraktionale Lasersysteme in Kombination mit anderen minimal-invasiven Maßnahmen (Botox / Hyaluronsäureinjektionen) unserer Einschätzung nach ein essen-**

zieller Baustein einer multimodalen Falten-therapie.

Als weitere vielbeachtete Studie muss an dieser Stelle eine Untersuchung von Szeimies und Mitarbeitern zur Wirkung der **photodynamischen Therapie (PDT)** auf klinische und histopathologische Hautalterungszeichen angeführt werden¹². Die Autoren konnten erstmals demonstrieren, dass sich durch eine Methylaminolävulinat (MAL) -PDT **exzellente kosmetische Ergebnisse bei der Behandlung lichtgeschädigter Haut** erzielen lassen. Erste Studierergebnisse zur Kombination der PDT mit fraktionalen Lasersystemen werden mit Spannung erwartet – synergistische Wirkungen beider Techniken erscheinen aber durchaus möglich. Als weiterer Baustein wäre zukünftig auch die Kombination mit alternierenden Injektionen nativer Hyaluronsäure denkbar.

Fazit

Die dermatologische Lasertherapie der letzten Jahre ist durch eine Vielzahl neuer Entwicklungen geprägt. Während einige dieser Techniken mittlerweile gut untersucht und in der täglichen Praxis fest etabliert sind, muss sich die Wertigkeit anderer Neuerungen erst noch beweisen. Der Anwender ist also gut beraten, sich vor der Anschaffung eines neuen Systems ausführlich zu informieren oder idealerweise, eigene Erfahrungen zu sammeln.

Nach unserer Ansicht sind insbesondere multimodale Ansätze unter Kombination verschiedener Techniken ein vielversprechender Trend der näheren Zukunft.

Literatur

1. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220:524-527.

2. Bornstein E, Hermans W, Gridley S et al. Near-infrared photoinactivation of bacteria and fungi at physiologic temperatures. *Photochem Photobiol* 2009;85:1364-1374, doi:PHP615 [pii] 10.1111/j.1751-1097.2009.00615.x.

3. Hees H, Raulin C, Baumler W. Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; doi:10.1111/j.1610-0387.2012.07997.x.

4. Kimura U et al. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd:YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol* 2012;11:496-504.

5. Vural E, Winfield HL, Shingleton AW et al. The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci* 2008;23:349-353, doi:10.1007/s10103-007-0492-4.

6. Manevitch Z et al. Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochem Photobiol* 2010;86:476-479, doi:PHP672 [pii] 10.1111/j.1751-1097.2009.00672.x.

7. Stankiewicz K, Chuang G, Avram M. Lentiginos, laser, and melanoma: a case series and discussion. *Lasers Surg Med* 2012;44:112-116, doi:10.1002/lsm.21148.

8. Madan V, August PJ. Lentigo maligna – outcomes of treatment with Q-switched Nd:YAG and alexandrite lasers. *Dermatol Surg* 2009;35:607-611; discussion: 611-602, doi:DSU1099 [pii] 10.1111/j.1524-4725.2009.01099.x.

9. Chan HH, Xiang L, Leung JC et al. In vitro study examining the effect of sub-lethal QS 755 nm lasers on the expression of p16INK4a on melanoma cell lines. *Lasers Surg Med* 2003;32:88-93, doi:10.1002/lsm.10118.

10. Jang WS, Lee CK, Kim B et al. Efficacy of 694-nm Q-switched ruby fractional laser treatment of melasma in female Korean patients. *Dermatol Surg* 2011;37:1133-1140, doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02018.x.

11. Manstein D, Herron GS, Sink RK et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004;34: 426-438, doi:10.1002/lsm.20048.

12. Szeimies RM. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012;167:150-159, doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10887.x.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Peter Arne Gerber
Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Peter.Arne.Gerber@med.uni-duesseldorf.de