

Photoaging

Eine kritische Beurteilung der therapeutischen Möglichkeiten

NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE

Robert S. Stern von der Harvard Medical School in Boston betont die Wichtigkeit eines adäquaten Sonnenschutzes und gibt einige Empfehlungen zur Beratung und zur Therapie der häufigen Altersveränderungen der Haut.

Das Älterwerden und Umwelteinflüsse haben ihre Auswirkungen auf das Erscheinungsbild des Gesichts. Zu den altersbedingten Veränderungen gehören benigne Neoplasien und eine Umverteilung von Fett, verringerte Hautelastizität sowie Knochenschwund. Die Einwirkungen des Sonnenlichts induzieren klinische und histologische Hautveränderungen, die heute gern mit dem englischen Begriff «Photoaging» umschrieben werden.

Klinisch äussert sich Photoaging durch Falten, Rauheit und Trockenheit der Haut, unregelmässige Pigmentierung, Teleangiektasien, fahle Hautfarbe sowie braune Flecken (Lentiginos). Andere häufige Hautveränderungen im Alter sind seborrhoische Keratosen, aktinische Keratosen (sonneninduziert, prämaligne, ästhetisch störend) und «Sorgenfalten», hervorgerufen durch hypertone mimische Muskeln. Falten und Teleangiektasien sind mit einem

2- bis 9fach erhöhten Risiko für aktinische Keratosen und Nichtmelanom-Hautkrebs-erkrankungen assoziiert. Personen mit aktinischer Keratose haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Pflasterzellkarzinome. Bei substanziellem Photoaging sind daher periodische Kontrollen auf aktinische Keratosen und Hautkrebs angezeigt.

Die kumulative Sonnenlicht-Exposition und die Exposition innert der vorangegangenen zehn Jahre sind deutlich mit dem Risiko für aktinische Keratosen und Pflasterzellkarzinome assoziiert. Wahrscheinlich besteht auch eine Beziehung zum Photoaging, nicht aber zum Risiko für Basaliome. Risikofaktoren für Photoaging und Hautkrebs sind heller Teint, schlechte Bräunung, Neigung zu Sonnenbrand, Sonnenbrände vor dem 20. Altersjahr und fortschreitendes Alter. Rauchen ist ein mässig starker unabhängiger Risikofaktor für Faltenbildung, Teleangiektasien und Pflasterzellkarzinome.

Ultraviolett B (Wellenlänge 290–320 nm) ist für die Entwicklung von Nichtmelanom-Hautkrebs und aktinischen Keratosen wesentlich wichtiger als Ultraviolett A (320–400 nm). Beide UV-Arten tragen aber zu Pigmentveränderungen und Falten bei, wobei ihr relativer Anteil umstritten bleibt.

Personen, die wegen Altersveränderungen der Haut eine Therapie suchen, sehen sich mit einer unglaublichen Fülle von Informationen – meist Fehlinformationen – konfrontiert, schreibt der amerikanische Dermatologe. Tausende von Webseiten bieten Produkte und Prozeduren an, die eine Verbesserung der Erscheinung versprechen. Die Amerikanische Gesellschaft für Plastische Chirurgie ging für das Jahr 2002 von 5 Millionen nichtchirurgischen und 1,5 Millionen chirurgischen kosmetischen Eingriffen aus, für die die Patienten

Merk- punkte

- Die meisten Photoaging-Veränderungen haben ähnliche Ursachen und Risikofaktoren, aber Ausmass und Konsequenzen variieren zwischen verschiedenen Patientinnen und Patienten beträchtlich.
- Der Entschluss zu einer Behandlung hängt daher ab von der Art der Veränderungen, dem Schweregrad, dem Leidensdruck des Patienten und seiner Bereitschaft, Risiken und Kosten der Therapie zu tragen.
- Sonnenschutz verringert in jedem Alter das Risiko für aktinische Keratosen, Pflasterzellkarzinome und das Fortschreiten des Photoaging.
- Erfolgt kein adäquater Sonnenschutz, sind andere Therapien weniger wirksam und können schädlich sein.

13 Milliarden Dollar ausgaben. «Obwohl die Eingriffe hoch profitabel sind, haben nur wenige eine bewiesene Wirkung, und wenige erfolgen unter kontrollierten Bedingungen», meint Stern.

Die meisten Photoaging-Veränderungen haben ähnliche Ursachen und Risikofaktoren, aber Ausmass und Konsequenzen variieren zwischen verschiedenen Patientinnen und Patienten beträchtlich. Der

Photoaging

Entschluss zu einer Behandlung hängt daher ab von der Art der Veränderungen, dem Schweregrad, dem Leidensdruck des Patienten und seiner Bereitschaft, Risiken und Kosten der Therapie zu tragen.

Prävention und Therapie

Sonnenschutz

Sonnenschutz verringert in jedem Alter das Risiko für aktinische Keratosen, Pflasterzellkarzinome und das Fortschreiten des Photoaging. Die Risikoreduktion für Basaliome hängt hingegen vom Sonnenschutz im Kindesalter ab. Erfolgt kein adäquater Sonnenschutz, sind andere Therapien weniger wirksam und können schädlich sein. Neben geeigneter Kleidung verlässt man sich auf Sonnenschutzmittel, von denen viele einen guten UV-B-Schutz bieten. Weniger konsistent quantifizierbar ist die reklamierte UV-A-Schutzwirkung nichtopaker Präparate, und opake Sonnenschutzmittel enthalten oft Titanoxid, das einen guten UV-A-Schutz bringt, aber aus kosmetischen Gründen schlecht akzeptiert wird. «Typischerweise applizieren die Leute Sonnenschutzmittel weniger als halb so dick und weniger oft als empfohlen, was die Schutzwirkung substanziell beeinträchtigt», schreibt Stern. Eine 170-Gramm-Flasche beispielsweise würde gerade einmal für fünf Ganzkörperanwendungen beim Erwachsenen ausreichen. Für einen guten Schutz ist die tägliche Anwendung essenziell. Schwitzen und Schwimmen machen erneute Anwendung nötig.

In Tierversuchen haben Sonnenschutzmittel vorbestehende Schäden repariert und weitere Schädigungen durch Ultraviolett-Exposition verhütet. In randomisierten Studien beim Menschen konnte ein Sonnenschutz mit Schutzfaktor 29 während zwei Jahren histologische Hautveränderungen stabilisieren, während das Photoaging in der Placebogruppe zunahm. Im Allgemeinen korrelieren histologisches und klinisches Erscheinungsbild. In kontrollierten Studien mit täglicher Anwendung von Breitband-Sonnenschutzmitteln (Schutzfaktor 15 oder höher) während bis zu 4,5 Jahren war eine Reduktion der Inzi-

denz aktinischer Keratosen von ungefähr 40 Prozent zu beobachten. Bei gelegentlicher Applikation betrug die Reduktion nur 24 Prozent. Die tägliche Anwendung mit einem Schutzfaktor 15 oder höher resultierte in einer Verringerung der Inzidenz von Pflasterzellkarzinomen von 25 Prozent (nicht jedoch von Basaliomen).

Obwohl echte allergische Reaktionen gegen die aktiven Bestandteile von Sonnenschutzmitteln selten sind, berichteten 17 Prozent der Anwender eines Mittels mit Schutzfaktor 15 oder höher während sieben Monaten von Hautreizungen, was die Compliance nicht eben förderte. Präparate mit gutem UV-B-Schutz verringern die Vitamin-D-Synthese, und sie könnten zu vermehrter Sonnen- und UV-A-Exposition verleiten. «Die verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass Sonnenschutzmittel das Melanomrisiko nicht erhöhen», beruhigt Robert S. Stern.

Hydroxysäuren

Viele Präparate mit Alpha- oder Beta-Hydroxysäuren wirken als Exfoliativa und Hautbefeuchter. In tiefen Konzentrationen (typischerweise 4–12%) kommen sie in vielen Cremes und Lotionen gegen Hautalterung vor. In hohen Konzentrationen werden sie zum «Peeling» eingesetzt. Ihre keratolytische und irritative Wirkung hängt von der verwendeten Säure, der Konzentration und dem pH ab. Hohe Konzentrationen oder die Kombination mit topischen Retinoiden sind oft hautreizend. «Die Gesamteffekte auf das Photoaging sind begrenzt», schreibt Stern.

Die mit Hydroxysäuren behandelte Haut lässt 20 Prozent mehr UV-B-Strahlung durch, ein gleichzeitiger Sonnenschutz ist also absolut erforderlich.

Im Vergleich zu Sonnenschutz und Placebo brachte der Gebrauch von 5-prozentiger Glykolsäure- und 8-prozentiger Milchsäure-Creme während fünf Monaten eine etwas grössere Verbesserung bei rauer Haut und fleckiger Pigmentierung in zwei randomisierten Studien und beim Kriterium fahle Haut in einer Studie, aber keinen besseren Effekt auf Falten und aktinische Keratosen.

Nach Ansicht von Robert S. Stern gibt es

keine Evidenz, dass teure Cremes effektiver sind als billige.

Topische Retinoide

Obwohl dies zunächst umstritten war, ist heute akzeptiert, dass topische Retinoide den Schweregrad von Photoaging verringern. Zur «Palliation» von feinen Falten und unregelmässiger Pigmentierung hat die amerikanische FDA Tretinoin (z.B. Airolo®, Retin-A®, in Pigmanorm® u.a.) sowie Tazaroten (Zorac®) zugelassen. In klinischen Studien über sechs Monate wurde im Vergleich zu Kontrollen mit Sonnenschutz und Hautpflegemittel bei einer Mehrheit der Patienten etwa zweimal häufiger eine Besserung bei Fältchen, Hyperpigmentierung und rauher Haut beobachtet. Wahrscheinlich ist der therapeutische Effekt (ebenso wie die Häufigkeit von Hautirritationen) von der Konzentration abhängig, und tiefere Konzentrationen sind wahrscheinlich weniger nutzbringend. Zudem müssen topische Retinoide fortgesetzt angewendet werden, um den Behandlungseffekt zu erhalten. Da auch unter dieser Therapie die Haut für UV-B-Strahlen deutlich durchlässiger wird, ist ein Behandlungsnutzen nur zu erwarten, wenn ein zuverlässiger Sonnenschutz erfolgt. Der Einfluss auf die Häufigkeit von Hautkrebs und aktinischen Keratosen ist unklar.

Fluorouracil-Creme

Aktinische Keratosen erscheinen als umschriebene, raue rosa Flecken und sind bei Menschen über 50 Jahre, die auch andere Photoaging-Zeichen haben, häufig. In sonnigen Gegenden wurde beobachtet, dass etwa 25 Prozent der neu entdeckten Läsionen spontan wieder verschwanden. Allerdings sind diese Veränderungen als prämalig zu betrachten und können sich zu Pflasterzellkarzinomen weiterentwickeln. Zwar fehlt die Evidenz, aber es darf als wahrscheinlich angenommen werden, dass die Behandlung aktinischer Keratosen das Hautkrebsrisiko senkt. Als Standard nennt Stern die Applikation von flüssigem Stickstoff (Kryochirurgie). Die Anwendung von 5-prozentiger Fluorouracil-Creme (z.B. Efudix®) zweimal täglich während drei Wochen auf Areale mit

Photoaging

Tabelle: **Gebräuchliche nichtchirurgische Therapien bei Photoaging**

Befund und Massnahme	Wirkungsweise	Indikation	Risiken und Nachteile
<i>Faltenbildung</i>			
Ablatives Laser-Resurfacing	Erhitzt Hautzellen (kontrollierte Verbrennung)	Mässige bis starke Falten	Infektion, Narben, Schmerz, Pigmentveränderung, verlängerter Heilprozess
Nichtablative Laser-Verjüngung	Unklar	Leichte bis mittelschwere Falten	Pigmentveränderung, kein Beweis für substanzielle Wirksamkeit
Dermabrasion	Unterschiedlich tiefes «Abschmirgeln» der Epidermis	Alle Arten von Falten und aktinische Keratosen	Vernarbung, Infektion, Schmerz, Pigmentveränderung
Botulinumtoxin Typ A	Reduktion des Muskeltonus durch neurotoxischen Effekt (bei Muskeln, die an Stirn, Glabella und periorbital Furchen verursachen)	Falten der oberen Gesichtshälfte durch erhöhten Muskeltonus	Kopfweg, Bluterguss, Ptose, Parästhesien; Notwendigkeit häufiger Behandlungswiederholungen (etwa alle 4 Monate)
Rinderkollagen oder Hyaluronsäure	Auffüllen von Falten und Furchen	Grobe (tiefe) Falten (nicht durch erhöhten Muskeltonus verursacht)	Bluterguss, Schmerz, lokale allergische Reaktion (Inzidenz 4%, oft durch Hauttestung eruierbar), mögliche Induktion einer Autoimmunerkrankung (Rinderkollagen); häufige Wiederholungen notwendig
Chemisches Peeling	Chemische Zerstörung der Epidermis; Tiefe variiert mit Wirkstoff, Konzentration und Ausdehnung der Anwendung	Falten, Pigmentveränderungen, aktinische Keratosen, Lentiginosen	Infektion, Narbenbildung, Schmerz
<i>Umschriebene pigmentierte Läsionen</i>			
Kryochirurgie	Hautvereisung	Aktinische Keratosen, umschriebene Lentiginosen, seborrhoische Keratosen	Hypopigmentation, leichte Schmerzhaftigkeit
Laser (z.B. Nd:YAG, Er:YAG)	Zielzellen mit Pigment, verursacht thermische Schädigung	Umschriebene oder ausgedehnte Pigmentveränderungen	Hypopigmentation, leichte Schmerzhaftigkeit; kein Beweis für grössere Wirkung als Kryochirurgie bei geringer Zahl von Läsionen
<i>Vaskuläre Läsionen</i>			
Laser (z.B. Argon)	Differenzielle Absorption durch Erythrozyten mit Erhitzung und selektiver Destruktion oberflächlicher Gefässe	Teleangiektasien, Angiome	Bluterguss, Hypopigmentation

hoher Dichte an aktinischen Veränderungen reduziert die Anzahl der Läsionen um etwa 70 Prozent. Die Resultate sind ähnlich einem chemischen Peeling mittlerer Tiefe. Während der Applikationszeit und

zwei Wochen danach kommt es zu einer erheblichen Hautirritation. Die Laserablation der Epidermis (Tabelle) hat wenig Langzeiteffekt auf die Inzidenz aktinischer Keratosen.

Eingriffe zur Gesichtsverjüngung

Dutzende von Prozeduren, manche relativ nichtinvasiv, andere recht invasiv, werden zur Verjüngung der Gesichterschei-nung propagiert. Einige, etwa Blepharoplastiken

Photoaging

und Faceliftings, sind während Dekaden eingesetzt worden, um überschüssige, herabhängende Haut zu behandeln. Allen Eingriffen ist in der Einschätzung von Robert S. Stern Folgendes gemeinsam: Sie sind für den Patienten teuer und für den Anbieter hoch profitabel, und sie sind nicht gut kontrollierten Studien unterworfen worden. Der Autor zitiert auch noch Zahlen aus den USA für das Jahr 2002: 1,7 Millionen Botulinum-Injektionen, 1 Million Mikrodermabrasionen, 800 000 Gewebe-Unterspritzungen, 500 000 chemische Peelings und mehr als 800 000 Lasereingriffe.

Die *Tabelle* gibt einige Hinweise zu möglichen Indikationen und Risiken für einige häufig eingesetzte Verfahren. Für die meisten dieser Prozeduren ist die Dauer des nützlichen Effekts unbekannt, schreibt Stern, und die Risiken sind nicht gut quantifiziert. Botulinumtoxin A (z.B. Botox®) kann durch Lähmung der hypertonen Muskeln zumindest teilweise bei 50 bis 75 Prozent der Behandelten tiefe Falten der Glabella vorübergehend glätten. Der Effekt ist nach etwa einem Monat am ausgeprägtesten und verschwindet dann innert vier Monaten weitgehend. Daher sind zwei bis drei Behandlungen pro Jahr notwendig. Robuste Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit sind nicht verfügbar, bemängelt Stern, und die Langzeitauswirkungen wiederholter Muskeldenervation bleiben unsicher. Noch weniger ist bekannt über Botulinum-Injektionen gegen Falten in anderen Gesichtsarealen. Eine gute Technik und Erfahrung sind äusserst wichtig.

Zur Weichteilaugmentation sind über 40 Füllsubstanzen in Gebrauch. Sie kommen zur Unterspritzung sehr tiefer, mit der Mimik nicht mitgehender Falten zum Einsatz. Häufig angewendet werden Rinderkollagen-Präparate und Hyaluronsäure. Letztere war in einer Studie im Vergleich zu Kollagen mit mehr Komplikationen wie Hämatom, Schmerz und Druckempfindlichkeit behaftet. Die relative Sicherheit zugelassener Füllsubstanzen sei nicht klar, schreibt Stern. Zudem fänden viele Patienten Kollagen wegen der Kosten und der fortgesetzt notwendigen Injektionen als Langzeittherapie nicht akzeptabel. Von Silikoninjektionen sei in jedem Fall abzuraten.

Benigne vaskuläre Veränderungen, etwa lineare Teleangiektasien, punkt- und sternförmige Angiome, kommen mit dem Altern und lichtbedingten Hautschädigungen häufig vor. Sie sprechen auf verschiedene Behandlungen, beispielsweise mit dem Laser, an. Kryo- und Elektrochirurgie können als einfache Verfahren in der Praxis umschriebene pigmentierte Läsionen (seborrhische Keratosen, Lentiginen) ebenso aufhellen und aktinische Keratosen ebenso entfernen wie teurere Lasereingriffe.

Die Mikrodermabrasion ist sehr populär. Kleine, unkontrollierte Studien, die Einschätzung von Patienten und histologische Untersuchungsbefunde deuten darauf hin, dass mit dem Verfahren kleine Verbesserungen bei Photoaging möglich sind. Verlässliche Daten fehlen aber.

Vieles ist ungewiss

Robert S. Stern nutzt auch die Gelegenheit, um zu grundsätzlich kritischer Haltung aufzurufen. Sehr viel wird angeboten, aber «Hype» von Fakten zu trennen sei schwierig, zumal für die meisten propagierten Interventionen randomisierte Studien fehlen. Dies gilt auch für eine grosse Zahl von topischen oder oralen Produkten, etwa mit den Vitaminen C oder E, Koenzym Q10, Bioflavonoiden, Fruchtextrakten, Kinerase, Betakaroten und anderen Antioxidanzien oder Grüntee-Extrakt, die allesamt zur Behandlung und Verhütung von Photoaging propagiert werden: Daten, die die Behauptungen stützen könnten, fehlen.

Verdünnung der Haut, Abnahme von Kollagen und trockene Haut begleiten oft die Menopause. Eine Hormonersatztherapie (HRT) kann zwar ein wenig hautglättend wirken, der bescheidene Nutzen rechtfertigt in den Augen des Dermatologen jedoch die HRT-Risiken nicht.

Betakaroten ist als systemisches Chemopräventivum gegen Nichtmelanom-Hautkrebs vorgeschlagen worden. Die verfügbaren Daten weisen es aber als ineffektiv aus. Keine Daten gibt es für andere zur Prävention von Nichtmelanom-Hautkrebs propagierte Wirkstoffklassen wie nicht-steroidale Antirheumatika oder Statine.

Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Gewisse Zeichen der Hautalterung wie fahle Farbe, Rauheit, feine Falten und fleckige Hyperpigmentierung werden durch Lichtschutz reduziert. Stern empfiehlt daher routinemässig die tägliche Anwendung eines Sonnenschutzpräparats mit Schutzfaktor 15 oder höher. Davon ist auch eine leichte Verzögerung des Photoaging und eine Abnahme der Häufigkeit von aktinischen Keratosen und Pflasterzellkarzinomen zu erwarten. Stern rät von Hautbräunung (künstlich oder natürlich) ab.

Angesichts der anerkannten Beziehung zwischen benignen Erscheinungen (Falten und Teleangiektasien) und potenziell gefährlichen Hautveränderungen sollten Patienten mit ausgeprägtem Photoaging genau auf therapiebedürftige aktinische Keratosen und Hautkrebs untersucht werden. Bei einer geringen Anzahl von aktinischen Keratosen empfiehlt Stern die Kryochirurgie. Bei ausgedehnten Läsionen und Akzeptanz durch den Patienten verschreibt Stern topische Fluorouracil-Creme. Patienten sollten bei benignen Läsionen, die nur aus kosmetischen Gründen eine Behandlung verdienen, beruhigt werden. Bei Behandlungswunsch sind topische Retinoide die effektivste, vom Patienten selbst anwendbare Therapie. Auch Hydroxysäure-Präparate können einen (eher kleinen) Beitrag leisten. Schliesslich sollte der Nutzen von Hautpflegemitteln und Make-up zur Abdeckung nicht unterschätzt werden.

Robert S. Stern (Department of Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston/USA): Treatment of photoaging. N Engl J Med 2004; 350: 1526–1534.

Halid Bas

Interessenlage: Die Originalpublikation deklariert keine Interessenkonflikte.