

Pigmentveränderungen der Haut

Topische und laserbasierte Verfahren im Vergleich

Pigmentierungen der Haut können mannigfache Ursachen haben, und Pigmentierungen sind ein häufiger Konsultationsgrund in einer dermatologischen Praxis. Zu unterscheiden sind lokalisierte Pigmentierungen im Sinne von Maculae und flächige Pigmentierungen. Die zielführende Therapie kann erst nach einer sorgfältigen Untersuchung gewählt werden.

Autorinnen | Nathalie Staub, Dr. med. C. Bettina Rümmelein



Nathalie Staub
Ärztin
Hautwerk AG
Maneggstrasse 17
CH-8041 Zürich
klinik@hautwerk.ch

Dr. med. C. Bettina Rümmelein
Ärztliche Leitung
Hautwerk AG
Maneggstrasse 17
CH-8041 Zürich
ruemmelein@hautwerk.ch



● Grundsätzlich muss zunächst zwischen Pigmentierung und Hyperpigmentierung unterschieden werden. Die Pigmentierung stellt einen grundlegenden biologischen Prozess dar, der massgeblich durch das in der Epidermis produzierte Melanin bestimmt wird. Die Synthese von Melanin erfolgt in den Melanozyten, die sich in der Basalschicht der Epidermis befinden. Dabei fungiert Tyrosinase als Schlüsselenzym zur Aktivierung der Melanogenese. Das produzierte Melanin wird in speziellen Vesikeln, den Melanosomen, gespeichert und anschliessend auf die benachbarten Keratinozyten übertragen. Eine Vielzahl von Faktoren bestimmt die individuelle Pigmentierung einer Person: darunter die Verteilung und die Zusammensetzung des Melanins sowie die Gesamtmenge des produzierten Melanins.

Grade der Pigmentierung

Melanin setzt sich aus einer Mischung der beiden Hauptpigmente Eumelanin und Phäomelanin zusammen¹. Der natürliche UV-Schutz wird wesentlich durch die Hautpigmentierung bestimmt². Eumelanin, das eine braunschwarze Färbung aufweist, besitzt ausgeprägtere photoprotektive Eigenschaften als das orange-gelbe Phäomelanin¹. Demzufolge sorgt eine erhöhte Eumelanin-zu-Phäomelanin-Ratio, die mit einer dunkleren Pigmentierung einhergeht, für einen besseren körpereigenen Sonnenschutz³.

Hyperpigmentierung

Unter Hyperpigmentierung versteht man eine pathologische Braunfärbung der Haut oder der Schleimhaut infolge einer krankhaften Ansammlung eines endogenen oder exogenen Pigments. Sie können angeboren oder erworben sein, singulär oder multipel auftreten. Die Verfärbung kann hervorgerufen sein durch eine erhöhte Zahl an Melanozyten oder eine erhöhte lokalisierte Melaninbildung oder durch die Ablagerung von Melanin, wie zum Beispiel beim metastasierten malignen Melanom.

Die häufigsten Hyperpigmentierungen sind das Melasma, die postinflammatorischen Hyperpigmentierungen (PIH), Pigmentierungen durch Photoaging, lichenoiden Hyperpigmentierungen und Pigmentierungen in Körperfalten wie der Axilla.

Während PIH und Melasma meist lokalisiert auftreten, gibt es auch diffus auftretende Hyperpigmentierungen. Diese können beispielsweise durch internistische Krankheitsbilder wie Morbus Addison, Hämatochromatose, Leberzirrhose und das Cushing-Syndrom ausgelöst werden. Zudem gibt es zahlreiche Medikamente, die als Nebenwirkung eine Hyperpigmentierung auslösen können⁴. →

[BOX 1] Histologie der Hyperpigmentierungen

Epidermale Hyperpigmentierungen	Lentigo simplex
	Lentigo solaris
	Epheliden
Dermale Hyperpigmentierungen	Lichen planus pigmentosus
	Erythema dyschromicum perstans
	Naevus von Ota
Gemischte epidermal-dermale Hyperpigmentierungen	Postinflammatorische Hyperpigmentierung
	Melasma
	Arzneimittelinduzierte Hyperpigmentierung

Sorgfältige Untersuchung

Wichtig bei der Therapie von pigmentierten Läsionen ist, zunächst eine genaue Anamnese und eine dermatoskopische Untersuchung durchzuführen, um die Benignität zu bestätigen. Bei unklarem dermatoskopischen Befund ist eine histologische Abklärung durch Biopsie erforderlich. Besteht der Verdacht auf ein malignes Melanom, sollte umgehend eine vollständige chirurgische Exzision erfolgen. Ebenso ist die Entfernung eines Naevus mittels Laser kontraindiziert; stattdessen muss stets eine Exzision mit anschließender histopathologischer Untersuchung durchgeführt werden⁵. Vor der chirurgischen oder der lasermedizinischen Entfernung einer pigmentierten Läsion sollte immer eine Fotodokumentation erfolgen.

Fokus Melasma

Melasma stellt einen der häufigsten Konsultationsgründe in der dermatologischen Praxis dar. Etwa 90% der Betroffenen sind Frauen im gebärfähigen Alter, wobei insbesondere die Hauttypen III bis V betroffen sind⁵. In den sonnenarmen Wintermonaten ist das Melasma oft weniger gut sichtbar und rezidiviert im Sommer in loco.

Die Ätiologie von Melasma ist multifaktoriell, wobei als hauptsächlichster Auslöser die Exposition gegenüber UV-Strahlung gilt. Diese führt zur Proliferation von Melanozyten und zur Aktivierung der Melanogenese. Hormonelle Faktoren, insbesondere Schwangerschaft oder die Einnahme oraler Kontrazeptiva, können sowohl auslösend als auch verstärkend wirken⁵. Seltener spielen auch phototoxische Medikamente oder Antikonvulsiva eine Rolle bei der Entstehung von Melasma.

Histopathologische Untersuchungen haben eine verstärkte Vaskularisation sowie erhöhte Konzentrationen vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren in den betroffenen Hautbereichen gezeigt. Diese Erkenntnisse tragen zum Verständnis der Wirkungsweise von Tranexamsäure bei, welche die Angiogenese vermindert und somit als therapeutische Option bei der Behandlung von Melasma eingesetzt wird.

Histologie

Histologisch lassen sich die Pigmentveränderungen in epidermale und dermale Hyperpigmentierungen sowie gemischt epidermale-dermale Hyperpigmentierungen einteilen [BOX 1]⁴.

Topische Therapieoptionen

Hydrochinon und Triple-Kombination: Hydrochinon (HQ) gilt seit Jahrzehnten als Goldstandard der topischen Hyperpigmentierungstherapie. Besonders die Dreifachkombination aus 4% HQ, Retinoid (z. B. Tretinoin) und einem milden Kortikosteroid (klassisch Fluocinolonacetamid 0,01%) ist hochwirksam und hat sich als Kligman-Formel (*Triple Combination Cream*, TCC) etabliert.

Aktuelle Studienergebnisse bestätigen die Effektivität: In einer neuen randomisierten, doppelblinden Studie 2023 von verglich man eine neuartige Triple-Cream (HQ durch 0,1% Thiamidol ersetzt plus Retinsäure 0,1% und Dexamethason 0,1%) mit der klassischen HQ-TCC über zwölf Wochen. Beide Gruppen zeigten signifikante Verbesserungen (durchschnittliche Reduktion des *Melasma Area Severity Score* ~63% unter Thiamidol-TCC vs. ~39% unter HQ-TCC nach 12 Wochen). Während der Behandlungsdauer berichteten 68,4% der Patient:innen in der HQ-TCC-Gruppe und 65% der Patient:innen in der Thiamidol-Gruppe über Hautreizungen und Irritationen. Dies weist darauf hin, dass topische Depigmentierungstherapien mit gängigen Präparaten zwar wirksam sind, Patient:innen mit empfindlicher Haut sie aber potenziell weniger gut vertragen. Darüber hinaus ist die Anwendung von Hydrochinon mit dem Risiko der Entwicklung einer exogenen Ochronose [ABB. 1] assoziiert, insbesondere bei langfristiger oder unsachgemäßer Anwendung⁶.

Azelainsäure: Azelainsäure (Aza) 15–20% hemmt die Tyrosinase, das Schlüsselsystem der Melaninbiosynthese. Ausserdem besitzt Aza antiinflammatorische Eigenschaften und hemmt oxidativen Stress. Eine Metaanalyse von sechs RCT (2023) zeigte, dass Aza eine vergleichbare Wirksamkeit zu 4% HQ besitzt, jedoch mit besserem Sicherheitsprofil⁷. Sie ist insbesondere für Patient:innen mit empfindlicher Haut oder postinflammatorischer Hyperpigmentierung geeignet⁶. →



[ABB. 1] Ochronose nach Anwendung eines Hydrochinon-Kombipräparats

[ABB. 2A] Lentigines solares



Thiamidol: Thiamidol (Isobutylamido-Thiazolyl-Resorcinol) ist ein neuartiger, hochpotenter Hemmer der Tyrosinase. In einer randomisierten, doppelblinden Split-Face-Studie zur Melasmatherapie zeigte Thiamidol eine signifikant höhere Wirksamkeit als 4% Hydrochinon, bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. Bemerkenswert ist, dass in 10% der mit Hydrochinon behandelten Patient:innen eine Verschlechterung des Hautbildes beobachtet wurde⁸.

Lasertherapie: Wenn topische Therapien nicht den gewünschten Erfolg zeigen, können verschiedene Lasersysteme unterstützend eingesetzt werden. Bei einigen Pigmentveränderungen, wie beispielsweise dem Naevus Ota, ist die Lasertherapie die einzige Behandlungsmöglichkeit. Die Wahl der Wellenlänge des Lasers sollte dabei dem Zieltarget angepasst werden.

Lasertherapie bei epidermalen Hyperpigmentierungen

Epidermale Pigmentveränderungen wie Lentigines solares [ABB. 2A und 2B] werden bevorzugt mit einer Wellenlänge von 532 nm behandelt, da diese aufgrund ihrer geringen Eindringtiefe gezielt in der Epidermis wirkt. Bei der Entfernung pigmentierter Läsionen mittels Nanosekundenlaser-Technologie bewirkt die thermische Interaktion dieser Wellenlänge eine gezielte Fragmentierung der Melaninstrukturen. Bei Pikolasern erfolgt die Eliminierung des Pigments dabei primär über photoakustische Effekte anstelle einer thermischen Zerstörung. Dies bedeutet, dass das Melanin in kleine Fragmente zersprengt wird, während die umgebenden Keratinozyten und Melanozyten weitgehend intakt bleiben. Diese Methode minimiert oberflächliche Gewebeschäden und sorgt für eine schonende, subthermolytische Wirkung. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die verstärkte



[ABB. 3A] Postinflammatorische Hyperpigmentierung an der rechten Wange nach Schürfwunde

[ABB. 2B] Nach einer Behandlung mit Q-switched-Picosekundenlaser mit 532 nm



Melaninabsorption [BOX 2] der 532 nm Wellenlänge insbesondere bei Fitzpatrick-Hauttypen IV–VI ein erhöhtes Risiko für PIH birgt [ABB. 3A und 3B]. Daher wird für Patient:innen mit diesen Hauttypen die 1064-nm-Wellenlänge als sicherere Alternative empfohlen, da sie tiefer in die Dermis eindringt und das Risiko für epidermale Schädigungen geringer ist.

Lasertherapie bei dermalen und gemischt epidermal-dermalen Hyperpigmentierungen

Bei der Behandlung dermalen sowie gemischt epidermal-dermalen Hyperpigmentierungen sollten Laser mit Wellenlängen eingesetzt werden, die tief in die Dermis eindringen und somit auch tiefer gelegenes Melanin effektiv erreichen.

Der Q-switched Nd:YAG-Laser (1064 nm) eignet sich hierfür besonders gut, da seine Wellenlänge im Absorptionsmaximum von Melanin liegt. Die absorbierte Laserenergie wird in Wärme umgewandelt, wodurch das Melanin gezielt erhitzt und fragmentiert wird, während das umliegende Gewebe weitgehend unversehrt bleibt. Aufgrund dieser Eigenschaften ist der Q-switched Nd:YAG-Laser besonders zur Behandlung von Melasma [ABB. 4A und 4B] und postinflammatorischer Hyperpigmentierung geeignet.

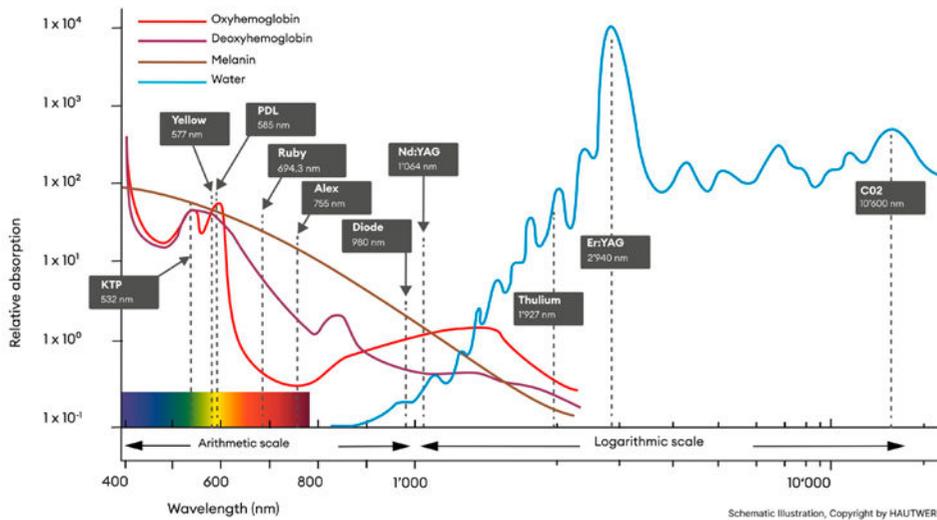
Allerdings können hohe Fluenzwerte zu Nebenwirkungen wie Hypopigmentierungen und Rebound-Pigmentierungen führen. Daher wird zunehmend das Low-Fluence-Protokoll (*Laser-Toning*) bevorzugt, bei dem der Laser mit reduzierter Energie und in mehreren Durchgängen angewendet wird. Diese Methode erzielt oft eine graduelle Aufhellung des Melasmas. In der Regel sind zwischen fünf und 15 Anwendungen im Abstand von ein bis zwei Wochen nötig⁹. Die Behandlung eignet sich auch für dunklere Hauttypen.

Eine weitere Behandlungsoption stellen die nicht ablativen fraktionierten Laser dar, in deren Kategorie auch der 1927-nm-



[ABB. 3B] Nach fünf Behandlungen mit dem Q-switched Nd:YAG Laser (1064 nm)

[BOX 2] Absorption von Melanin



Thulium-Laser fällt. Dabei wird das Prinzip der *Laser-assisted Drug Delivery* genutzt und die Epidermis mithilfe des Thulium-Lasers durchbrochen. Anschliessend können verschiedene Wirkstoffe, wie beispielsweise Tranexamsäure im Falle der Melasma-Behandlung, in die Haut eingebracht werden⁹. Die Behandlung sollte etwa fünfmal in zweiwöchigem Abstand wiederholt werden.

Kombinationstherapien

Monotherapeutische Ansätze zur Behandlung von Hyperpigmentierung zeigen häufig eine begrenzte Wirksamkeit und sind mit hohen Rückfallraten verbunden. Kombinationstherapien, bei denen Laserbehandlungen mit topischen Wirkstoffen kombiniert werden, haben sich als effektiver erwiesen, da man dabei synergistische Effekte nutzt und die Rezidivrate reduzieren kann.

In einer randomisierten Split-Face-Studie mit dem Low-Fluence Q-switched Nd:YAG-Laser 1064nm wurde der Effekt einer zusätzlichen topischen Thiamidol-Applikation untersucht. Beide Gesichtshälften zeigten eine signifikante Verbesserung der Hyperpigmentierung, wobei die mit Thiamidol behandelte Seite eine signifikant stärkere Reduktion der Pigmentierung aufwies als die Placeboseite¹⁰.

Im Anschluss an die Lasertherapie ist ein effektiver UV-Schutz essenziell, um die erzielten Behandlungsergebnisse zu stabilisieren und erneuter Pigmentbildung vorzubeugen.

Zur Optimierung des Schutzes empfehlen wir chemische und mineralische UV-Filter, die eine breite Abdeckung gegen UV-A- und UV-B-Strahlung gewährleisten in Kombination mit Thiamidol. ◊

Bibliografie

- ¹ Del Bino S, et al.: Chemical analysis of constitutive pigmentation of human epidermis reveals constant eumelanin to pheomelanin ratio. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28(6): 707–717.
- ² Jablonski NG, Chaplin G: The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000; 39(1): 57–106.
- ³ Allouche J, et al.: NNT mediates redox-dependent pigmentation via a UVB- and MITF-independent mechanism. *Cell* 2021; 184(16): 4268–4283.e20.
- ⁴ Wang RF, et al.: Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88(2): 271–288.
- ⁵ V-NISSG: Informationen zur Verabschiedung zum Bundesgesetz über den Schutz vor Gefährdungen durch nichtionisierende Strahlung und Schall (NISSG) und der dazugehörigen Verordnung (V-NISSG), A. S. Bundesamt für Gesundheit, Editor.
- ⁶ Gan C, Rodrigues M: An Update on New and Existing Treatments for the Management of Melasma. *Am J Clin Dermatol* 2024; 25(5): 717–733.
- ⁷ Albzeia W, et al.: Azelaic Acid Versus Hydroquinone for Managing Patients With Melasma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2023; 15(7): e41796.
- ⁸ Arrowitz C, et al.: Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol* 2019; 139(8): 1691–1698.e6.
- ⁹ Jiryis B, et al.: Management of Melasma: Laser and Other Therapies – Review Study. *J Clin Med* 2024; 13(5): 1468.
- ¹⁰ Vachiramon V, et al.: Combined isobutylamido thiazolyl resorcinol and low-fluence Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of facial hyperpigmentation: A randomized, split-face study. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20(6): 1724–1731.

[ABB. 4A] Melasma auf der Wange



[ABB. 4B] Nach fünf Behandlungen mit dem Q-switched Nd:YAG Laser (1064nm)

