

Fraktionierter Laser verbessert Effektivität der PDT

Höhere Clearingraten und weniger Rezidive

Mithilfe des fraktionierten Lasers kann gezielt die Hautbarriere überwunden werden. Zu den Wirkstoffen, die dank dieses Verfahrens besser in der Haut verteilt werden können, gehören auch die bei der photodynamischen Therapie eingesetzten Photosensitizer. Welche Vorteile sich daraus für Patienten mit aktinischen Keratosen ergeben, erläuterte die dänische Laserexpertin Dr. Merete Hædersdal aus Kopenhagen beim diesjährigen Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Laseranwendungen (SGML).

Das Prinzip der fraktionierten Laserbehandlung besteht darin, dass nicht flächenhaft gelasert wird, sondern stattdessen multiple dünne Laserkanäle in die Haut gebrannt werden. Dadurch wird die Hautbarriere durchbrochen, was letztlich eine topische Applikation von Wirkstoffen ermöglicht, die sonst nicht oder zumindest nicht in hohem Ausmass in die Haut penetrieren könnten. Hædersdal beschäftigt sich bereits seit mehreren Jahren mit der Möglichkeit, die Vorteile dieses Verfahrens zu nutzen, um im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT) die Photosensitizer besser in die Haut zu transportieren. Sowohl CO₂-Laser als auch Erbiumlaser könnten hierbei zum Einsatz kommen. Zunächst kam in Kopenhagen der CO₂-Laser für dieses Verfahren zum Einsatz.

Vorgehen bei klassischer PDT

Die klassische PDT setzt sich, wie Hædersdal erinnerte, aus drei Schritten zusammen: der Hautpräparation, der Inkubation des Fotosensitizers sowie der eigentlichen Lichtbestrahlung. Im Rahmen der Hautpräparation kommt meistens die Kürettage zum Einsatz. Anschliessend erfolgt die Inkubation mit einem Photosensitizer – bei der konventionellen PDT sind dies drei Stunden mit den Porphyrinvorläufern Methylaminolävulinsäure (MAL) oder mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) unter Okklusion. Bei diesen beiden Substanzen handelt es sich um Porphyrin-Produgs, die im Gewebe vornehmlich von atypischen Keratinozyten aufgenommen und zu dem aktiven Metaboliten Protoporphyrin IX metabolisiert werden. Protoporphyrin IX reichert sich vor allem in den Mitochondrien der atypischen Zellen an. Anschliessend erfolgt die Bestrahlung, für die meistens rotes Licht eingesetzt wird. In jüngster Zeit hat sich aber auch die Bestrahlung mit Tageslicht etabliert. Jedenfalls kommt es unter der Lichteinwirkung auf das Proto-

porphyrin IX zur vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, was letztlich die selektive Zerstörung dieser Zellen zur Folge hat.

Neu: Vorbehandlung mit fraktioniertem Laser

Die Vorbehandlung mit dem fraktionierten Laser (AFXL = ablative fractional laser) erfolgte zunächst im Tierexperiment. Dazu wurden Hausschweine der Rasse Yorkshire der fraktionierten Bestrahlung mit einem CO₂-Laser zugeführt, anschliessend erfolgte die topische Applikation von ALA- oder MAL-Creme (20%) sowohl auf vorgelaserter als auch auf ungelaserter Haut (1). Die Ergebnisse fasste Hædersdal wie folgt zusammen: «Als wir mit diesen feinen, kleinen Kanälen vorbehandelten, hatten wir eine stark erhöhte Aufnahme des Medikaments sowie eine höhere und grössere Fluoreszenzintensität, verglichen mit den Kontrollen, bei denen keine Laservorbehandlung stattgefunden hatte.» Diese Studie machte deutlich, dass es mithilfe des fraktionierten Lasers möglich war, die für die PDT vorgesehene Haut mit einer höheren Konzentration des Photosensitizers zu versorgen.



Abbildung 1: Vorbehandlung mit fraktioniertem Laser



Abbildungen 2a und 2b: Patientin 2 Tage (a) und 1 Woche (b) nach der Power-PDT



Abbildungen 3a und 3b: Hände brauchen mehr Zeit: Befund 1 Woche (a) und 2 Monate (b) nach Power PDT des Handrückens

Diese experimentelle Studie wurde von Hædersdal und Mitarbeitern am Wellman Center for Photomedicine der Harvard Medical School in Boston durchgeführt. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse betrafen sowohl die vertikale als auch die laterale Verteilung der Photosensitizer in der mit dem Laser vorbehandelten Haut. Die Beobachtung, dass sich die Photosensitizer im Abstand von mindestens 1,5 mm von den gelaserten Kanälen verteilen, machte deutlich, dass man keine allzu grosse Dichte der Kanälchen benötigt, um dennoch eine flächendeckende Verteilung zu erzielen. Doch nicht nur die Laserdichte, sondern auch die benötigte Energie erwies sich nach diesen Vorversuchen als niedrig.

Nach ihrer Rückkehr nach Kopenhagen setzte Hædersdal die Zusammenarbeit mit Boston fort und konzipierte eine erste Studie bei immunkompetenten Patienten mit aktinischen Keratosen (2). Bei 15 Patienten mit schwerer Lichtschädigung der Haut, aktinischen Keratosen und Feldkanzerisierung wurde an zwei unterschiedlichen Arealen die konventionelle PDT, einmal mit und einmal ohne Vorbehandlung, mit dem fraktionierten Laser durchgeführt. In allen Arealen fand zuvor eine Kürettage als Vorbehandlung statt. Dabei wurden an der menschlichen Haut die vorhergehenden Erfahrungen an der Schweinehaut bestätigt. In dem Areal, das mit dem fraktionierten Laser vorbehandelt wurde, war bei gleicher Menge an appliziertem Photosensitizer eine verstärkte Bildung von Protoporphyrin IX

nachweisbar. Dessen Konzentration im Gewebe erwies sich, verglichen mit der alleinigen Kürettage, nach der fraktionierten Laserbehandlung als viel gleichmässiger.

Der Vorteil der Laservorbehandlung zeigte sich auch in der Reaktion auf die photodynamische Therapie: In dem Laserareal war jeweils eine intensivere Hautreaktion nachweisbar gegenüber dem Vergleichsareal mit konventioneller PDT. Daher sollte man, wie Hædersdal hervorhob, bei diesem kombinierten Vorgehen die Inkubationszeiten verkürzen oder auch die Beleuchtungsintensität verringern. Bezüglich der klinischen Effektivität schnitt das kombinierte Laser-PDT-Verfahren nicht nur im unmittelbaren Effekt, sondern auch in der Langzeitauswertung nach drei Monaten deutlich besser ab als die konventionelle PDT. Die Zahl neuer Läsionen war in den kombiniert behandelten Arealen geringer.

Für das Lasersetting habe sich gezeigt, dass die höchste eingesetzte Dichte bei 5 Prozent liegen sollte, betonte Hædersdal. In der hier beschriebenen Studie wurde eine Intensität von 10 Millijoule pro Laserpuls eingesetzt.

Eine Arbeitsgruppe aus Korea testete dieses Therapiekonzept der Laser-PDT-Kombination mit einem Follow-up über ein Jahr (3). In ihrer Studie wurde bestätigt, dass die bessere Effektivität im Vergleich zur konventionellen PDT auch ein Jahr nach der Intervention noch nachweisbar war.

Erfahrungen bei Transplantationspatienten

Der nächste Schritt war die Anwendung des neuen Verfahrens bei organtransplantierten Patienten unter Langzeitimmunsuppression. Erfahrungsgemäss bilden sie eine schwer zu behandelnde Patientengruppe, wie Hædersdal betonte. Denn diese Hochrisikopatienten entwickeln oft multiple aktinische Keratosen, und ihr Risiko für einen Übergang in ein Plattenepithelkarzinom ist gegenüber Immunkompetenten um den Faktor 100 erhöht, was sich letztlich auch in einer erhöhten Hautkrebsmortalität widerspiegelt. Auch bei dieser Patientenklientel habe sich die Laser-PDT-Kombination aufgrund der guten Ergebnisse etablieren können, so Hædersdal weiter.

In einer Kooperation mit der norwegischen Arbeitsgruppe um Piere Helsing aus Oslo wurde ein etwas anderes Konzept geprüft: Hier wurde die Behandlung mit einem ablativen fraktionierten Laser allein mit der Kombination aus fraktionierter Laserbehandlung plus PDT verglichen (4). Auf die Durchführung einer Kürettage wurde dagegen in dieser Studie verzichtet, da diese Patientenklientel aufgrund der jahrelangen Kortikoidtherapie eine sehr fragile Haut hat. Daher kommt es hier bei Kürettagen häufig zu Blutungen.

Es wurden insgesamt 10 Organtransplantatempfänger mit 680 aktinische Keratosen behandelt. Bei stark keratotischen Läsionen wurde zudem eine gezielte fraktionierte Ablation durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde das komplette Ansprechen (CR) der aktinischen Keratosen vier Monate nach der Behandlung ermittelt – es betrug nach der kombinierten Therapie 73 Prozent, verglichen mit 31 Prozent bei alleiniger Laserbehandlung. Diese Ergebnisse haben die Therapie dieser Patienten dramatisch verändert, wie Hædersdal hervorhob.

Fraktionierter Laser in Kombination mit Tageslicht-PDT

Zusammengefasst machten die Erfahrungen mit der AFXL-PDT-Kombination deutlich, dass dieses Vorgehen zu einer deutlich stärkeren Hautreaktion führt. Damit lässt sich auch bei geringerer Beleuchtungsintensität ein guter Effekt der PDT erzielen. Das warf die Frage auf nach der Kombination des AFXL mit einer Tageslicht-PDT. Dieses Konzept wurde von Hans-Christian Wulf in Kopenhagen entwickelt. Es basiert darauf, dass das Absorptionsspektrum von Protoporphyrin IX im Bereich des sichtbaren Lichts liegt. Nachdem bereits zuvor die klassische PDT als Tageslicht-PDT (dl-PDT = daylight PDT) etabliert worden war (5), testete die Kopenhagener Arbeitsgruppe die Kombination aus ablativem fraktioniertem Laser und dl-PDT (6). Dazu wurden bei 16 organtransplantierten Patienten mit insgesamt 542 aktinischen Keratosen und Feldkanzerisierung die kanzerisierten Flächen in vier Areale unterteilt, um diese unterschiedlich zu behandeln: AFXL allein, klassische PDT allein, dl-PDT sowie die Kombination aus AFXL und dl-PDT. Die dl-PDT wurde, wie in Kopenhagen üblich, von April bis Oktober durchgeführt – in dieser Zeit seien ausreichende Lichtmengen zu erwarten, betonte Hædersdal. Die Beurteilung fand drei Monate nach der einmaligen Intervention statt. Dabei war in dem kombiniert mit fraktioniertem Laser und dl-PDT behandelten Areal

ein signifikant besseres Therapieansprechen zu verzeichnen als nach alleiniger dl-PDT oder konventioneller PDT. Die alleinigen fraktionierten Laserbehandlungen, die hier in sehr niedriger Intensität (Er:YAG-Laser, 2,4% Dichte, 2,3 Millijoule pro Puls) eingesetzt wurden, zeigten keinerlei Effektivität. Als Fazit hob Hædersdal hervor: «Die wichtigste Take Home Message ist: Sie erhalten mit der Kombination bessere Ergebnisse, aber schalten Sie die Laserintensität zurück.»

Ein Vorteil der dl-PDT wie auch der Kombination aus AFXL und dl-PDT war, dass die Patienten über gar keine oder nur minimale Schmerzen berichteten. Dies ist aber auch auf die bereits erfolgte Lernkurve in Kopenhagen zurückzuführen.

Denn ursprünglich, als noch mit höheren Laserintensitäten gearbeitet wurde, wurden nach einer AFXL sowohl bei der konventionellen PDT als auch bei der dl-PDT teilweise starke lokale Hautreaktionen in den behandelten Arealen beobachtet. Die gewählte Laserintensität und Vorgehensweise sollte, so Hædersdal weiter, auch individualisiert erfolgen und die Erwartungen des Patienten berücksichtigen: Ist es ein Patient, der eher aus kosmetischen Gründen kommt und keine starken Hautreaktionen akzeptiert, dann sollte man vielleicht auf die kombinierte Therapie verzichten oder zumindest mit sehr niedrigen Laserintensitäten arbeiten. Dagegen wird ein organtransplantiertes Patient mit Feldkanzerisierung und einem hohen Risiko zur Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen viel eher eine intensive Lokalreaktion akzeptieren, wenn damit auch eine hohe Clearancerate erzielt wird.

Fazit

Inzwischen werde die Kombinationsbehandlung aus fraktioniertem Laser und photodynamischer Therapie weltweit bei Patienten mit aktinischen Keratosen eingesetzt, betonte Hædersdal abschliessend. Sowohl bei immunkompetenten als auch bei immunsupprimierten Patienten führt das kombinierte Verfahren zu hohen Heilungs- und niedrigen Rezidivraten. Die Laser- vorbehandlung kann sowohl in Verbindung mit der klassischen PDT als auch mit der Tageslicht-PDT eingesetzt werden. ▲

Adela Žatecky

Referenzen:

1. Hædersdal M et al.: Pretreatment With Ablative fractional Laser Changes Kinetics and Biodistribution of Topical 5-Aminolevulinic Acid (ALA) and Methyl aminolevulinate (MAL). *Lasers in Surgery and Medicine* 2014; 46: 462–469.
2. Togsverd-Bo K et al.: Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *BJD* 2012; 166: 262–269.
3. Choi SH et al.: Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy with short-incubation time for the treatment of facial and scalp actinic keratosis: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *JEADV* 2015; 29: 1598–1605.
4. Helsing P et al.: Intensified fractional CO₂ laser-assisted photodynamic therapy vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: a randomized half-side comparative trial on dorsal hands. *BJD* 2013; 169: 1087–1092.
5. Morton CA et al.: Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *JEADV* 2015; 29(9): 1718–1723.
6. Togsverd-Bo K et al.: Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients – a randomized controlled trial. *BJD* 2015; 172: 467–474.

Alle Bilder © Dr. med. Bettina Rümmelein