

Bedeutung der photodynamischen Therapie in der Dermatologie

*Interview mit
Prof. Dr. med.
Lasse R. Braathen,
Inselspital Bern*



Welches sind die Hauptanwendungsgebiete der photodynamischen Therapie in der Dermatologie?

Die photodynamische Therapie ist eine ideale Behandlungsmethode für oberflächliche Präkanzerosen wie aktinische Keratosen oder M. Bowen¹ und oberflächlich-invasive Tumoren wie Basalzellkarzinome und initiale spinozelluläre Karzinome¹. Dieses Verfahren ist besonders gut bei einer Feldkanzerisierung (field cancerisation) geeignet, bei welcher aktinische Keratosen multipel in grösseren Arealen auftreten und transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen aufweisen.

Auf welchem Prinzip basiert die photodynamische Therapie?

Im Körper existiert eine Klasse von natürlich vorkommenden Photosensibilisatoren, nämlich die Porphyrine. Ein besonders starker Sensibilisator ist das Protoporphyrin IX

(PpIX), welches in der Hämbiosynthese direkt in Häm umgewandelt wird. Vorläufer des Protoporphyrins ist 5-Aminolävulinsäure. Bei der Biosynthese von Häm besteht normalerweise ein Rückkopplungsmechanismus, bei welchem die Aminolävulinsäuresynthetase umso mehr gehemmt ist, je mehr Häm gebildet wird. Wird umgekehrt Häm verbraucht, lässt die Inhibierung der Synthetase nach und die Bildung von Häm wird dadurch erneut ermöglicht.

Bei Porphyrinstoffwechsel-Erkrankungen wie der Porphyrin erythropoetica werden Porphyrine durch Störung der Hämsynthese angehäuft. Als Folge leiden diese Patienten an einer hohen Lichtempfindlichkeit. Eine kurze Sonnenexposition hat auf die exponierte Haut eine gewebszerstörende Wirkung.

Bei Krebszellen hat man festgestellt, dass eine vermehrte Aufnahme von 5-Aminolävulinsäure zu einer gesteigerten Synthese von Protoporphyrin-IX (PpIX) führt. Weil also Krebszellen deutlich mehr Porphyrin anreichern als gesunde Hautzellen, kann man deren Eigenschaft ausnutzen. Sie können durch Licht Prozesse auslösen, die eine selektive Schädigung zellulärer Strukturen beziehungsweise eine zelluläre Nekrose oder Apoptose der Tumorzellen nach sich ziehen.

Welche Reaktionen löst der Photosensibilisator aus?

Bei Photosensibilisatoren handelt es sich um Stoffe, die Photonen aufnehmen und übertragen können. Unter Bestrahlung werden sie in einen energetisch angeregten

¹ Für den in der Schweiz zugelassenen Wirkstoff Methyl-Aminolevulinat ist diese Indikation nicht im Arzneimittelkompendium aufgeführt.

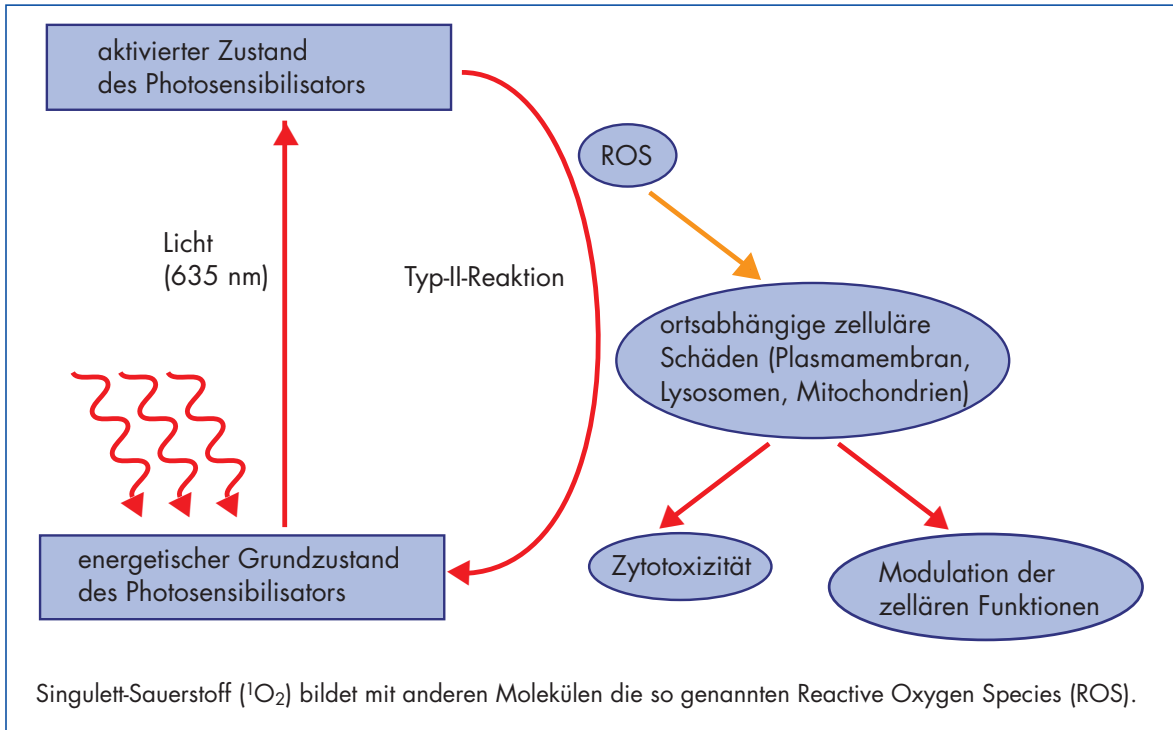


Abbildung 1: Prinzip der photodynamischen Therapie

Zustand gebracht und geben die aufgenommene Energie an Sauerstoffmoleküle weiter (Typ-II-Reaktion), welche ihrerseits in einen energetisch angeregten Zustand übergehen. Dabei entsteht eine äusserst reaktive Sauerstoffspezies, nämlich Singulett-Sauerstoff (1O_2). Dieser fungiert als starkes Oxidationsmittel und wirkt zytotoxisch (Abbildung 1). Der photodynamische Effekt beruht also auf drei Agenzien: Photosensibilisator, Licht und reaktivem Sauerstoff (Abbildung 2).

Zur Belichtung der zu behandelnden Neoplasie braucht es die optimale Wellenlänge. Zum einen muss die Eindringtiefe des Lichtes in die Haut ausreichend sein, damit dieses mit dem Photosensibilisatormolekül interagieren kann. Zum andern sollte die gewählte Wellenlänge auch genügend absorbiert werden können. Rotes Licht hat sich dazu als ideal erwiesen.

Wie geht eine Behandlung genau vor sich?

Es hat sich bewährt, vorgängig ein Analgetikum zu geben, da bei 5 bis 10 Prozent der Patienten brennende Schmerzen auftreten, besonders bei grossflächigen Behandlungen im Gesichts- und Glatzenbereich. Der Photosensibilisator wird topisch angewendet. Neben der Anwendung von Aminolävulinsäure als Vorstufe von Protoporphyrin-IX ist neu eine Weiterentwicklung in Form eines Methyl-esters der Aminolävulinsäure erhältlich (Metvix®), welcher selektiver ist und weniger Schmerzen verursacht. Nach Vorbereitung der Läsionen wird der Photosensibilisator deutlich über die Ränder der Läsion hinaus auf die Haut aufgetragen. Bei einer Glatze mit vielen Läsionen wird der ganze Bereich

behandelt. Die Applikationsstelle wird mit einem Okklusionsverband abgedeckt. Bei der Verwendung des Methyl-esters der Aminolävulinsäure ist die maximale Akkumulation nach etwa drei Stunden erreicht. In dieser Zeit sollte die Haut weder durch Kälte abgekühlt noch einer starken Sonnenstrahlung ausgesetzt werden. Danach wird die Okklusion entfernt, überschüssige Creme abgewaschen und das zu behandelnde Hautareal 8 bis 15 Minuten belichtet. Nach der Belichtung ist eine Sonnenexposition wiederum zu vermeiden.

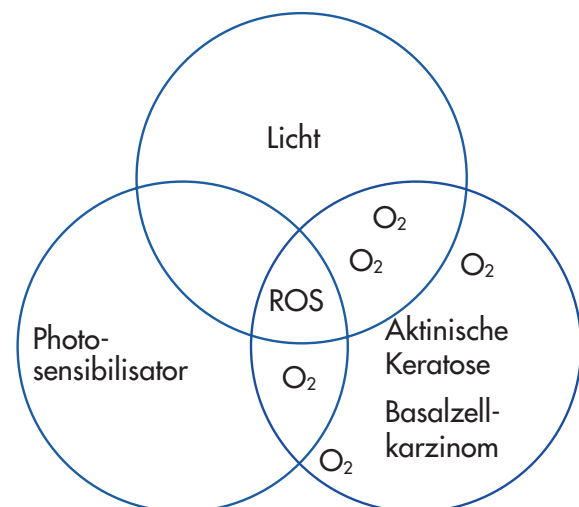


Abbildung 2: Die für die photodynamische Therapie notwendigen Agenzien

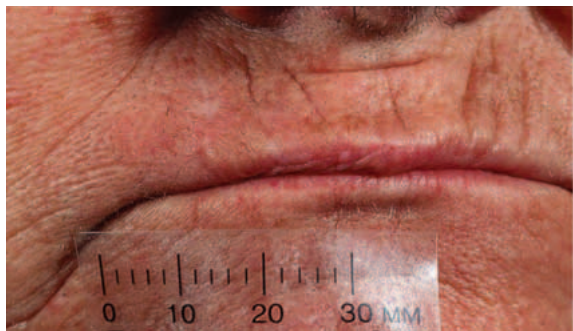


Abbildung 3: Morbus Bowen vor und nach photodynamischer Therapie

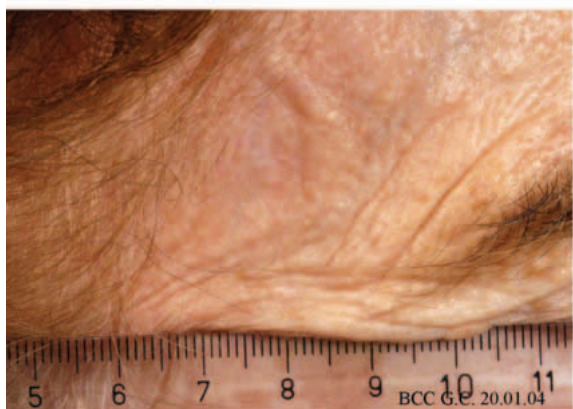


Abbildung 4: Noduläres Basalzellkarzinom vor und nach photodynamischer Therapie

Wenn nach einer Behandlung wieder aktinische Keratosen entstehen, handelt es sich um Rezidive?

Man muss sich im Klaren sein, dass Zellen, die zwar schon Mutationen aufweisen, aber erst auf dem Weg sind, kanzerös zu werden, aufgrund der geringen Porphyrinanreicherung durch photodynamische Therapie nicht geschädigt werden. Entsteht nach einer gewissen Zeit daraus eine aktinische Keratose, dann handelt es sich nicht um ein Rezidiv.

Welche Vorteile besitzt die photodynamische Therapie gegenüber anderen Therapieformen?

Ein sehr grosser Vorteil sind die guten kosmetischen Resultate. Im Unterschied zur Chirurgie, Kryotherapie und Laserbehandlung führt die photodynamische Therapie meistens zu einer narbenfreien Rückbildung der Tumoren. Zudem schätzen die Patienten auch die nichtinvasive und vergleichsweise einfache Durchführung. Dank der guten Selektivität wird das umliegende Gewebe geschont. Zudem kann die Behandlung im Gegensatz zur Radiotherapie beliebig oft wiederholt werden. Die gelegentlich auftretenden Pigmentverschiebungen sind im Gegensatz zu den gelegentlich nach Kryotherapie auftretenden Depigmentierungen reversibler Natur. Schwer wiegende Nebenwirkungen oder Komplikationen sind bei der photodynamischen Therapie bislang keine bekannt.

Welches sind die Nachteile und wo sind die Grenzen der photodynamischen Therapie?

Ein Nachteil sind die brennenden Schmerzen. Zudem ist dieses Verfahren nur für oberflächliche Tumoren geeignet. Bei Basalzellkarzinomen¹, die in die Tiefe eingewachsen sind, ist diese Methode als Erstbehandlung nicht geeignet. Noduläre Basalzellkarzinome¹ sollten nur nach Vorbehandlung mit Kürette behandelt werden.

Wo wird die photodynamische Therapie angeboten?

Bislang wurde diese Methode vorwiegend an den dermatologischen Kliniken angeboten. Immer mehr etabliert sie sich auch in niedergelassenen Praxen.

Wird es in Zukunft neue Indikationen für die photodynamische Therapie in der Dermatologie geben?

Im Moment werden in den USA und in Europa Leitlinien zum Einsatz der photodynamischen Therapie als Skinrejuvenationsmethode ausgearbeitet. Hierzu liegen Studien vor, die von kleineren Dosierungen bezüglich Wirkstoff und Bestrahlung ausgehen als bei der Krebsbehandlung. Ebenso wird der Einsatz bei entzündlichen Dermatosen wie Akne und Rosazea diskutiert. Auch wir haben positive Effekte bei der photodynamischen Behandlung dieser Erkrankungen feststellen können. ●

Die Redaktion dankt Prof. Dr. med. Lasse R. Braathen für das interessante Gespräch.