

ARGUS Pharmakotherapie

Neuartige PDT für aktinische Keratosen

Lichtundurchlässiges Pflaster vereinfacht die fotodynamische Therapie

Die fotodynamische Therapie (PDT) aktinischer Keratosen ist auch ohne vorgängige Kürettage und ohne lästigen Verband durchführbar. Die PDT mit einem praktischen, selbstklebenden Pflaster mit integriertem Lichtschutz wurde in Studien erfolgreich im Vergleich zu Plazebo und zur Kryotherapie getestet. Über diese innovative Behandlungsmöglichkeit aktinischer Keratosen berichtete Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies, Chefarzt der Klinik für Haut-, Allergie-, Venen- und Umwelterkrankungen, Klinikum Vest, Recklinghausen, Deutschland, im Rahmen der 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie an einem Seminar der Firma Spirig Pharma, Augsburg.

Alfred Lienhard

Bei der fotodynamischen Therapie mit dem PDT-Pflaster Alacare® (*) penetriert 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) in die Haut, wo eine Metabolisierung zu fotosensibilisierendem, fluoreszierendem Protoporphyrin IX (PPIX) stattfindet. In den veränderten Keratinozyten von aktinischen Keratosen reichert sich der Fotosensibilisator PPIX aufgrund der erhöhten metabolischen Zellaktivität an und macht die Zellen lichtempfindlich. Nach einer Einwirkungsdauer von 4 Stunden kann das Pflaster entfernt und eine Bestrahlung mit Rotlicht aus einer Schmalbandlichtquelle (630 nm) durchgeführt werden. Dazu kann eine LED-Leuchte (light emitting diode) – vergleichbar einer modernen Autobremssleuchte – praktisch auf die Haut aufgesetzt werden. Durch Lichtaktivierung in einem Absorptionsmaximum von PPIX bilden sich, wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist, in vitalen Zellen, in denen sich PPIX angereichert hat, reaktive Sauerstoffspezies, besonders Singulett-Sauerstoff. Die Radikalkettenreaktion schädigt Mitochondrien, und es kommt zur Apoptose und Nekrose. Aufgrund des erhöhten Porphyringehalts findet eine selektive Zerstörung der Zellen

*Das PDT-Pflaster Alacare® wurde von Swissmedic zugelassen zur einmaligen Behandlung von leichten aktinischen Keratosen im Gesicht und auf unbehaarten Bereichen der Kopfhaut mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm (1). Noch ausstehend ist die Krankenkassenzulassung durch das BAG.

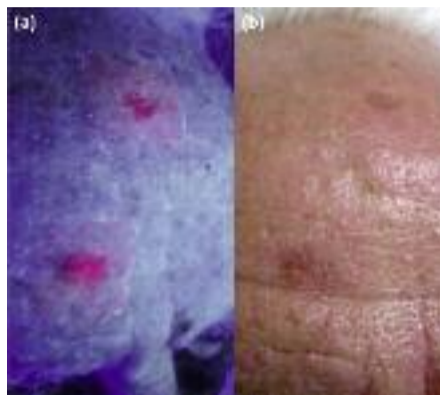


Abbildung 1a: Zwei aktinische Keratosen (Olson Grad I) an der Stirn nach 4-stündiger PDT-Pflasterapplikation. In der Fluoreszenzdarstellung wird die selektive Anreicherung von Protoporphyrin IX in den beiden aktinischen Keratosen sichtbar.

Abbildung 1b: Erste klinische Anzeichen von photooxidativer Zerstörung der Zellen der beiden aktinischen Keratosen unmittelbar nach der Bestrahlung mit Rotlicht (Fotos: Prof. Dr. T. Dirschka)

der aktinischen Keratosen statt (Abbildung 1a und 1b).

Die umgebende gesunde Haut erholt sich nach 1 bis 2 Wochen wieder vollständig. 5-ALA und das Rotlicht dringen nur 2 bis 3 mm ein. Da die Dermis nicht fotosensibilisiert wird, entstehen keine Narben, und die Wunde verheilt schnell. Melanozyten werden bei der Pflaster-PDT nicht zerstört.

Mit Pflaster-PDT Fehler vermeiden

Das Pflaster Alacare® vereinfacht das Prozedere der fotodynamischen Therapie und reduziert Fehlerquellen. In die selbstklebende Polymermatrix des Pflasters ist 5-ALA in genau definierter Konzentration dispergiert eingearbeitet. Bei der Freisetzung wird eine exakte Dosierung sichergestellt, sodass es nicht zu ungleichmässiger Verteilung des Wirkstoffes kommen kann. Weil im Pflaster eine Lichtschutzfolie mit hautfarbener Abdeckung integriert ist, muss kein Okklusivverband angelegt werden. Die Pflaster sind komplett bis zum Rand mit der wirkstoffhaltigen Matrix beschichtet und können auch nebeneinander aufgeklebt werden. In einer einzigen Sitzung können bis 6 Pflaster auf 6 verschiedene Läsionen appliziert werden. Die flexiblen Pflaster eignen sich auch gut zur Behandlung an gekrümmten Hautstellen, zum Beispiel an der Nase oder am Ohr. Eine Verlängerung der Inkubationszeit des Pflasters über die empfohlenen 4 Stunden hinaus bewirkt keine weitere Erhöhung der PPIX-Fluoreszenz (1).

Erfolgreiche Vergleichsstudien mit Plazebo und Kryotherapie

Für die Zulassung von Alacare® waren 2 Phase-3-Studien relevant, eine Ver-



Abbildung 2a: Unmittelbar nach der Beleuchtung mit Rotlicht ist die mit der Pflaster-PDT behandelte Hautstelle mit der leichten aktinischen Keratose an der Schläfe gerötet und geschwollen, aber ohne Schmerzen.

Abbildung 2b: Sehr gutes klinisches und ästhetisches Resultat 4 Monate nach Pflaster-PDT (Fotos: PD Dr. H. Petering)

gleichsstudie von Alacare®-Pflaster und Plazebopflaster und ein als Nichtunterlegenheitsstudie angelegter Vergleich der Pflaster-PDT mit intensiver Kryotherapie (nach Ausbildung eines Eisballs noch 7,3 Sek. Einfrierzeit) und mit Plazebo-PDT. Prof. Szeimies machte darauf aufmerksam, dass bei allen Behandlungsstudien von aktinischen Keratosen mit einer Spontanheilungsrate von etwa einem Viertel zu rechnen sei.

Mit Alacare® konnten 12 Wochen nach der Behandlung im Vergleich zu Plazebo statistisch signifikant bessere vollständige klinische Abheilraten (CCCR = Complete Clinical Clearance Rate) erzielt werden (Abheilrate auf Läsionsbasis 82% vs. 19%) (2). Bei der Nachkontrolle 1 Jahr nach der Behandlung betrug die vollständige klinische Abheilrate in der Pflaster-PDT-Gruppe 63 Prozent und in der Plazebo-PDT-Gruppe 9 Prozent (3).

Im Vergleich zur Kryotherapie konnte für die Pflaster-PDT nicht nur Noninferiorität, sondern sogar eine statistisch signifikante Überlegenheit gezeigt werden. 12 Wochen nach der Alacare®-PDT betrug die vollständige klinische Abheilrate auf Läsionsbasis 89 Prozent (nach Kryotherapie 77% und nach Plazebo-PDT 29%) (2). Die Nachbeobachtung 12 Monate nach der Behandlung ergab Abheilraten von 79 Prozent (Pflaster-PDT), 63 Prozent (Kryotherapie) und 25 Prozent (Plazebo-PDT) (3). Auch 12 Monate nach der aktiven Pflaster-PDT konnte also bei den meisten Läsionen die klinische Abheilung bestätigt werden, wobei das kosmetische Resultat sehr gut war (3).

Anders als bei der Pflaster-PDT werden bei der Kryotherapie Melanozyten zerstört, sodass Hypopigmentierungen oft nicht zu vermeiden sind. Ein Jahr nach



Abbildung 3a: 75-jähriger Patient mit aktinischer Keratose an der Stirn; klinischer Befund 1 Woche nach der 5-ALA-Pflaster-PDT

Abbildung 3b: Klinischer Befund 2 Wochen nach der Pflaster-PDT (Fotos: Dr. C. Mensing)

der Kryotherapie waren 31 Prozent der abgeheilten Läsionen immer noch hypopigmentiert, in der Alacare®-Gruppe dagegen nur 3 Prozent (3).

In der Praxis mit dem 5-ALA-Pflaster in die PDT einsteigen

Auch für Dermatologen, die bisher in ihrer Praxis noch keine fotodynamischen Therapien durchführten, stelle die 5-ALA-Pflaster-PDT die geeignete Einstiegsoption dar, während die bisher verfügbaren PDT-Methoden schon einiges an Training erfordern, sagte der Referent. Die läsionsgerichtete Pflaster-PDT bilde auch eine ideale Ergänzung zur feldgerichteten PDT. Das kosmetische Ergebnis nach Alacare®-PDT sei exzellent, und die Patientenzufriedenheit sei sehr hoch. ♦

Referenzen:

1. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz zu Alacare® (Stand der Information: Oktober 2012).
2. Hauschild A et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. Br J Dermatol 2009; 160: 1066-1074.
3. Szeimies RM et al. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. Br J Dermatol 2010; 162: 410-414.

Quelle: 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie, 21. bis 23. März 2013, Mainz. Seminar der Fa. Spirig vom 22. März 2013 – «Innovative Erweiterung der photodynamischen Therapie durch 5-Aminolävulinsäure-Pflaster».

Erstpublikation in «medicos» 3/13.