

Photodynamische Therapie - Kurzinformation



Medilux Medizintechnik GmbH
Stammheimer Str. 43, 70825 Korntal-Münchingen
Telefon: 0711 80 91 30 60 Fax: 0711 80 91 30 69 E-Mail: info@medilux.de

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Photodynamische Therapie	3
<i>Begriff</i>	3
Funktionsweise	4
Photodynamische Therapie – Die Alternative	7
Die Behandlung	8
<i>Vorbereitungen</i>	8
<i>Nachbehandlung</i>	8
<i>Nebenwirkungen</i>	9
<i>Weitere Behandlungsmöglichkeiten – Blaues Licht</i>	9
Relevante Studien	10

Photodynamische Therapie

Begriff

Die photodynamische Therapie nutzt die natürlichen Eigenschaften von bestimmten körpereigenen Stoffen und Sonnenlicht. Dadurch ist sie sehr verträglich. Schon im antiken Griechenland, Ägypten und Indien wusste man von der besonderen Reaktion von Licht mit bestimmten Verbindungen. 1904 prägte der Student Oskar Raab den Begriff „Photodynamisch“, als er bei Experimenten an Pantoffeltierchen die Abhängigkeit von Toxinen von Lichtverhältnissen feststellte.

Heute hat sich daraus ein zuverlässiges, **minimalinvasives**, palliatives und kuratives Therapieverfahren entwickelt, das auf die tumorselektive Anreicherung lichtempfindlicher Substanzen setzt. Diese können Lichtenergie absorbieren und strahlenfrei auf molekularen Sauerstoff übertragen. Hierdurch entstehen verschiedene Sauerstoffradikale, die Zellverbände schädigen und zerstören können.

Man verwendet sogenannte Photosensibilatoren der Gruppe der Porphyrine - Stoffe, die im menschlichen Körper zur Häm-Biosynthese und in Mitochondrien vorkommen. Sie können intravenös oder topisch verabreicht werden und sammeln sich im maligne transformierten Gewebe an.

Die photodynamische Therapie hat sich inzwischen vor allem in der Dermatologie etabliert. Hier verwendet man sie gegen Präkanzerosen und oberflächliche Tumore der Haut, wie:

Jedoch ist sie ungeeignet für melanozytäre, pigmentierte oder bereits invasive Tumoren. Weitere Verwendung findet die photodynamische Therapie außerdem in Ophthalmologie, Pulmologie und Gastroenterologie.

- Morbus Bowen
- Aktinische Keratosen, die sich unbehandelt zu Plattenepithelkarzinomen entwickeln können
- Einige Basalzellkarzinome
- Warzen
- Akne
- Schmerzen

Funktionsweise

Um einen geeigneten Therapieplan für den Patienten entwickeln zu können, ist das Verstehen der Vorgänge unerlässlich.

Für die photodynamische Therapie gibt es zwei Entscheidende Faktoren:

- Die Lichtdosis
- Der Photosensibilisator
 - Photofrin ©
 - 5-Aminolaevulin (ALA, Levulan Kerastick©)
 - Methyl-Aminolevulinat (MAL, Metvix©)

Sie werden der Diagnose angepasst.

Während der Bestrahlung werden verschiedene Reaktionen ausgelöst, die im Folgenden erklärt werden.

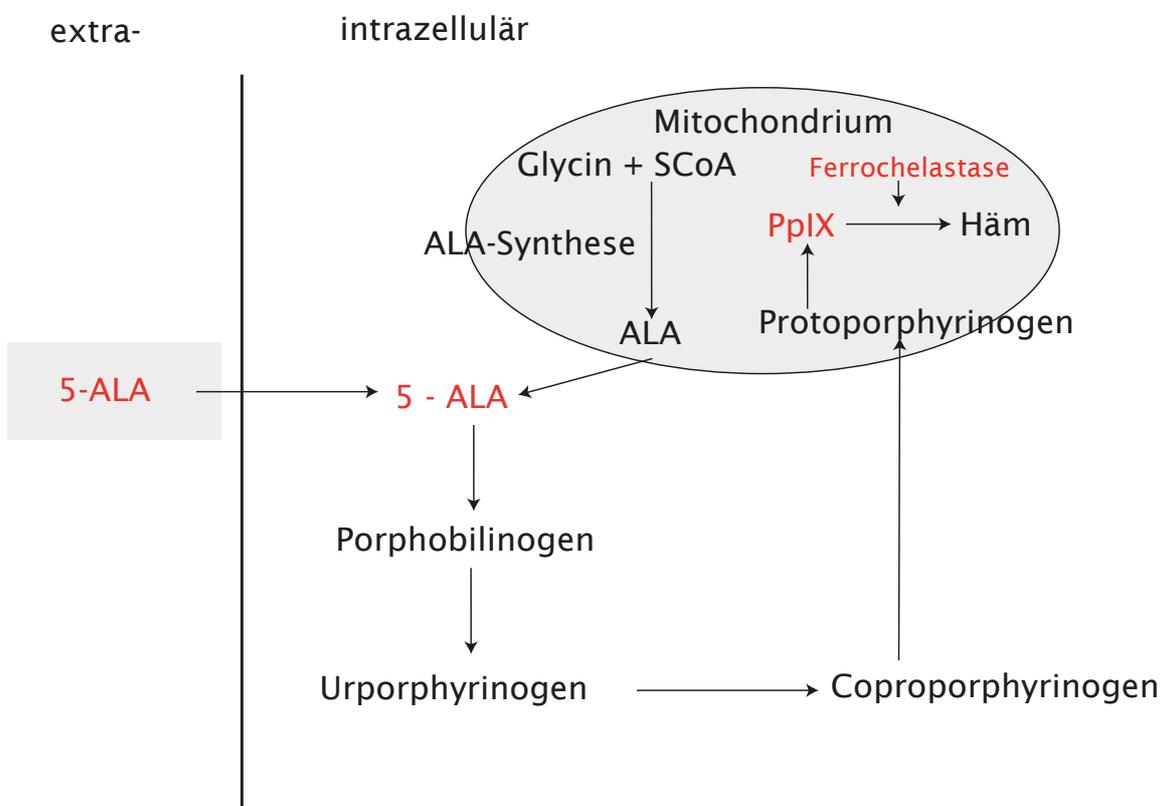
Wichtig für die PDT ist, dass sich der Sensibilisator **vor allem im maligne transformierten Gewebe** anreichert, somit wird gesundes Gewebe geschont und die Behandlung großflächiger, gestreuter Dermatosen wird erleichtert.

Während der Bestrahlung werden verschiedene Reaktionen ausgelöst, die im Folgenden erklärt werden.

Wichtig für die PDT ist, dass sich der Sensibilisator vor allem im maligne transformierten Gewebe anreichert, somit wird gesundes Gewebe geschont und die Behandlung großflächiger, gestreuter Dermatosen wird erleichtert.

Für die topische Behandlung werden die beiden Stoffe 5-Aminolaevulin (5-ALA) oder Methyl... (MAL, Metvix©) verwendet. Diese sind selbst keine Photosensibilatoren, werden jedoch in Zellen bei der Hämbiosynthese verwendet.

Da in maligne transformierten Zellen durch eine niedrige Ferrochelataseaktivität und -konzentration die Häm-Herstellung verringert ist, entsteht vor allem das Vorprodukt Protoporphyrin IX (PpIX) – ein sehr photosensibler Stoff.



Hämbiosynthese, Bildung von PpIX aus 5-Aminolaevulin

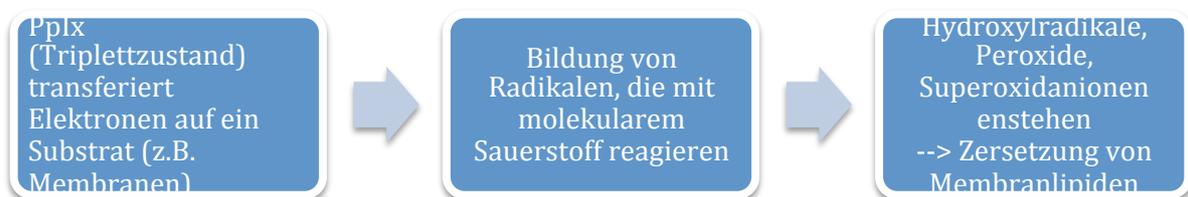
Das Verhältnis der Aufnahme von 5-ALA bzw. MAL liegt zwischen 2:1 und 10:1. Dass dies so ist, liegt auch an der erhöhten Permeabilität über dem malignen Gewebe und einer erhöhten Temperatur der Zellen.

Nachdem sich der Photosensibilisator in den malignen Zellen konzentriert hat, wird die betroffene Stelle mit rotem Licht bestrahlt. Dadurch wird eine Reihe von Reaktionen ausgelöst.

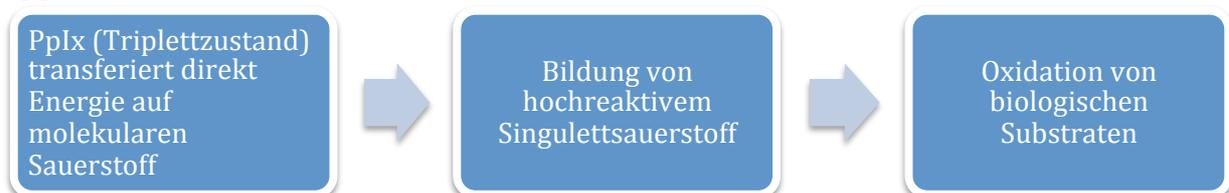
Zuerst absorbiert das PpIX das einfallende Licht und wird in einen angeregten, sogenannten Singulettzustand gehoben. Durch intersystem crossing, ein strahlungsloser Übergang durch Spinumkehr, gerät es in den Triplettzustand.

Nun können zwei verschiedene Reaktionen folgen:

Typ I:



Typ II:



Beide Vorgänge lösen eine Zellnekrose bzw. -apoptose aus, da sie Membranen zerstören. Vor allem die Zerstörung von Mitochondrien führt zum Untergang der Zellen.

Studien belegen drei verschiedene Arten der Zellnekrose und Apoptose durch die PDT:

- Direkte Schädigung der Tumorzellen
- Veränderung der Tumervaskularisierung, Stagnation des Blutflusses, vaskulärer Kollaps und/oder vaskuläre Lecke
- Freisetzung von Zytokinen, die zu einer Entzündungsreaktion führen und lymphozytische sowie phagozytische Zellen anlocken

Photodynamische Therapie – Die Alternative

Was genau zeichnet die PDT gegenüber herkömmlichen Verfahren wie Operationen, Chemotherapie, pharmakologischer Therapie (Diclofenac, Retinoiden, Imiquimod) und Kryotherapie aus?

Zunächst ist die PDT eine Therapie, die nur auf rein natürliche, körpereigene Stoffe und Prozesse zurückgreift, was sie sehr verträglich macht. Gleichzeitig ist die Anwendung sehr einfach und muss nur selten öfter als zwei Mal durchgeführt werden.

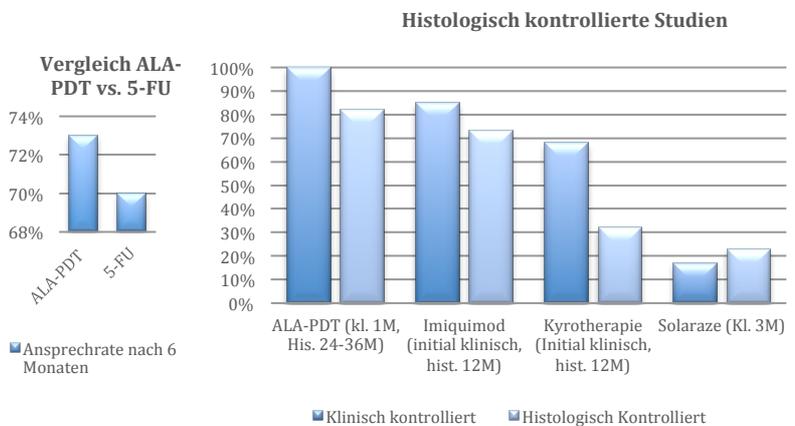
Falls dies doch der Fall sein sollte, kann man die PDT ganz unbedenklich beliebig oft wiederholen. Man bezeichnet sie zudem als **minimalinvasiv**, was sie zu einer angenehmen Therapie für jeden, ob jung oder alt, macht. Sie stellt keine große Belastung für den Körper dar, wie es bei anderen Therapien der Fall sein kann.

Viele Dermatosen, wie die aktinische Keratose, treten an **kosmetisch empfindlichen Stellen** auf. Die photodynamische Therapie ist besonders hier sehr effektiv, da sie in den seltensten Fällen Narbenbildung hervorruft. In der Regel bleibt sie Narbenfrei, da die malignen Zellen zur Nekrose bzw. Apoptose gebracht werden und gesunde Zellen nachgebildet werden. Dies führt zu einem besseren Wohlbefinden der Patienten und einer hohen Zufriedenheit.

Ein Vorteil ist auch, dass man mit der photodynamischen Therapie, da sie gezielt nur die transformierten Zellen betrifft, größere, möglicherweise gestreute Keratosen effektiv und kosmetisch hervorragend behandeln kann. Dies ist bei keiner anderen Therapie mit so langfristig guten Ergebnissen erreichbar.

Die Chemotherapie wirkt zum Beispiel zytotoxisch und kann schwere Nebenwirkungen wie Ulzerationen hervorrufen.

Chirurgische Maßnahmen und Kryotherapie sind weniger selektiv, führen zu Narbenbildung und Hypopigmentierungen und sind eine körperlich wesentlich höhere Belastung.



Die Behandlung

Vorbereitungen

Zunächst wird das zu behandelnde Areal festgelegt. Dieses wird dann mit entweder mit dem Levulan Kerastick© oder Metvix© eingecremt und lichtgeschützt mit einem Verband oder Pflaster abgedeckt. Nach einer Einwirkzeit von 3 Stunden wird der Verband abgenommen und Cremereste werden entfernt.

Nun kann man mit einer speziellen Schwarzlichtlampe (Woodlight) kontrollieren, ob der zu behandelnde Bereich fluoresziert, das heißt ob die Porphyrine sich konzentriert haben. Der Bereich leuchtet dann rot auf.

Bestrahlung

Jetzt kann man mit der Bestrahlung beginnen. Die Lichtdosis muss individuell auf den Patienten und die Leistung des Gerätes abgestimmt werden. Die Empfohlene Dosis beträgt zwischen minimal 75 J/cm^2 und 200 J/cm^2 .

Eine Dosis von 200 J/cm^2 sollte jedoch nicht überschritten werden, da ab dann Nebenwirkungen auftreten können.

Narben und Krusten können die Effektivität verringern.

Da während der Behandlung Wärme entsteht, sollte die Stelle nebenher gekühlt werden, etwa durch einen alltäglichen Ventilator.

Die Schmerzwahrnehmung ist unterschiedlich je nach Patient. So gibt es Berichte, von Patienten die keine bis solchen, die starke Schmerzen empfinden.

Nachbehandlung

Bei aktinischen Keratosen, Morbus Bowen und Basalzellkarzinomen reicht in der Regel eine Anwendung. Bei stärkerer Ausprägung wird empfohlen die Behandlung nach einigen Wochen zu wiederholen.

Bei Warzen, Akne und entzündlichen Dermatosen ist es ratsam die Dosis zu verringern und über einen längeren Zeitraum von mehreren Wochen zu bestrahlen.

Nach der PDT kommt es bei der behandelten Stelle zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit, der Bereich sollte 24-48h vor Sonne geschützt werden. Zudem sollten sie gekühlt werden, zu vermeiden sind Cremes und fettende Salben. Um zurückkehrende Dermatosen rechtzeitig zu behandeln, werden halbjährliche Kontrollen empfohlen.

Nebenwirkungen

Nach der Bestrahlung kommt es meistens zu einer Rötung der Stelle, Sonnenbrandähnliches Empfinden und eventuell einer Schwellung. Seltener werden Juckreiz und ein Abschälen einer dünnen Hautschicht beklagt. Durch Kühlung und Schutz vor Sonne heilen diese Symptome jedoch in wenigen Tagen von selbst ab.

In Ausnahmefällen kann es zu Ödemen, Nässen, Narbenbildung oder zu einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung kommen

Weitere Behandlungsmöglichkeiten – Blaues Licht

Neue Therapieansätze bildet die Behandlung mit **blauem Licht**.

Dieses hat durch seine geringere Wellenlänge im Vergleich zu rotem Licht eine geringere Eindringtiefe und verursacht während der Behandlung weniger Schmerzen.

Man kann es ohne Bedenken genauso gegen Aktinische Keratosen, Morbus Bowen und oberflächliche Basalzellkarzinome verwenden, da die maximale Absorptionsrate von PpIX bei 405 nm liegt (blaues Licht: 400 – 455 nm).

Bei der Behandlung mit blauem Licht müssen im Gegensatz zur Behandlung mit rotem Licht regelmäßige Bestrahlungstermine durchgeführt werden.

Blaues Licht kann gegen **Akne, Warzen und leichte bis mittlere Schmerzen und Verspannungen** verwendet werden.



Aknetherapie

Bei der Aknetherapie kann man blaues oder rotes Licht verwenden, beide haben verschiedene Wirkungen. Am besten ist eine Kombination aus beidem.

Blaues Licht wird hierbei von dem durch Bakterien auf der Haut gebildeten Porphyrin Coproporphyrinogen III absorbiert, dabei entstehen Radikale, die die Propioni Akne zerstören.

Rotes Licht wirkt sich positiv auf die Regeneration der Haut und die Wundheilung aus, da es die Durchblutung anregt. Somit wird gereizte und entzündete Haut beruhigt.

Eine bereits 2000 vom „British Journal of Dermatology“ veröffentlichte Studie belegt die Wirkung von rotem und blauem Licht gegen Akne. Bei 76% der Personen wurde eine Verbesserung ihrer Akne Vulgaris erreicht.

Relevante Studien

Autor, Jahr	Therapie	Fallzahlen	Ansprechraten
Wolf et al. 1993	ALA - PDT	9 Läsionen	100% (3-12 Monate)
Fijan et al. 1995	ALA - PDT Halogen	43 Läsionen	81% (3-20%)
Jeffes et al. 1997	ALA - PDT Halogen	100 Läsionen	91% Kopf 45% Stamm (2 Monate)
Fink - Pouches et. Al. 1997	ALA - PDT	251 Läsionen	71% (36 Monate)
Karrer et. Al. 1999	ALA - PDT / Laser ALA - PDT / Halogen	100 Läsionen 100 Läsionen	84% (1 Monat) 79% (1 Monat)
Kurwa et. Al. 1999	ALA - PDT vs 5-FU	17 Patienten Seitenvergleich Hände	ALA - PDT 73% 5-FU 70% (6 Monate)
Itoh et. Al. 2000	ALA - PDT/Laser ALA - PDT/Halogen	53 Läsionen	Laser 56% Halogen 82% (6-18 Monate)
Jeffes et. Al. 2001	ALA - PDT Placebo	66 Läsionen	ALA-PDT 88% Placebo 6%
Varma et al. 2001	ALA - PDT/Halogen	126 Läsionen	72% (12 Monate)
Lang et. Al. 2001	ALA-PDT/Blu-U™	72 Läsionen	66% (2 Monate)
Szeimies et. Al 2002	MAL - PDT vs Kyrotherapie	202 Patienten 699 Läsionen 367 mit MAL-PDT	MAL-PDT 69% Kyrotherapie 75%
Piacquadio et. Al. 2004	ALA - PDT (blaues Licht) vs Placebo	181 Läsionen	89 % (3 Monate) 13,45 (3 Monate)
Alexiades-Armenakas et. Al 2003	ALA-PDT (gepulster Farbstofflaser)	41 Patienten 3622 Läsionen	Kopf: 90,3% (8Monate) Extremitäten: 100% Stamm: 65% (3 Monate)
Goldman et. Al. 2003	ALA-PDT	32 Patienten	94% (1 Monat)
Pariser et. Al. 2003	MAL-PDT vs Placebo	80 Patienten 502 Läsionen 260 (MAL-PDT)	MAL-PDT 91% Kyrotherapie 68% Placebo 30% (3 Monate)
Touma et. Al. 2004	ALA-PDT	18 Patienten	96% (1 Monat) 87% (5 Monate)
Dragieva et. Al. 2004	MAL-PDT vs Placebo	17 Patienten	76%
Tarstedt et. Al. 2005	MAL-PDT vs Placebo	211 Patienten 400 Läsionen	92%/87% (3 Monate)
Morton et. Al. 2006	MAL-PDT vs Kyrotherapie	119 Patienten 1501 Läsionen Seitenvergleich	MAL-PDT 89,1% Kyrotherapie 83,9 % (6 Monate)