

Photodynamische Therapie:

Ideal bei oberflächlichen Hauttumoren

WERNER KEMPF, ZÜRICH

Vor hundert Jahren hat der Münchner Pharmakologe H. von Tappeiner den Begriff der photodynamischen Therapie (PDT) eingeführt und deren Einsatz bei Hauttumoren beschrieben. Die PDT beruht auf der Aktivierung von photosensibilisierenden Substanzen (Photosensibilisatoren, engl. photosensitizers, PS) durch Belichtung mit sichtbarem Licht. Die derart aktivierten Photosensibilisatoren bewirken im Gewebe photooxidative Reaktionen, welche in einer Gewebedestruktion oder Immunmodulation resultieren.

Die einfache topische Anwendung von PS und die gute Zugänglichkeit für eine Belichtung machen Hauterkrankungen zu einem der wichtigsten Einsatzgebiete der PDT. Die Behandlung oberflächlicher epithelialer Tumoren ist derzeit das Hauptanwendungsgebiet der topischen PDT in der Dermatologie. Zunehmend gelangt diese Therapieform aber auch bei entzündlichen Dermatosen zum Einsatz, wobei immunmodulatorische Wirkungen der PDT als primärer Wirkmechanismus angenommen werden. Ausserhalb der Dermatologie wird die PDT zur Behandlung urologischer und gynäkologischer Tumoren angewendet. Neben dem the-

rapeutischen Einsatz kann die Anreicherung von Porphyrin-Derivaten im Tumorgewebe und deren Fluoreszenz unter Woodlicht auch für diagnostische Zwecke (sog. photodynamische Diagnostik) verwendet werden und damit die Ausdehnung von Hauttumoren genauer beurteilt werden. Zahlreiche PS und Lichtquellen stehen für die topische PDT zur Verfügung, wobei die Aminolävulinäure (engl. aminolevulinic acid, ALA) bzw. deren chemisch-modifizierte Derivate die wichtigsten PS bei der topischen PDT darstellen. Neben nicht-kohärenten Lichtquellen können auch Laser zur Photoaktivierung verwendet werden. Im Folgenden sollen die Grundlagen der PDT und

deren Einsatzgebiete im Bereich der Dermatologie aufgezeigt werden.

Grundlagen

Die Applikation von PS resultiert in einer präferentiellen Anreicherung des PS im Tumorgewebe, wobei eine bis zu zehnfach höhere Anreicherung in den Tumorzellen im Vergleich zu normaler Haut beobachtet werden kann. Eine erhöhte Aufnahme von ALA und eine gesteigerte Synthese von Protoporphyrin IX (PpIX) bzw. ein verminderter Abbau der Porphyrine in Tumorzellen werden als Gründe für die selektive Anreicherung von ALA im pathologisch veränderten Gewebe betrachtet. In Abhängigkeit des verwendeten PS und der Erkrankung kommt es nach einigen Stunden der Applikation (bei ALA nach drei bis fünf Stunden) zur maximalen Akkumulation des PS im erkrankten Gewebe. ALA induziert die Synthese von Porphyrinen, insbesondere PpIX als eigentlicher photosensibilisierender Substanz. Die Porphyrine lassen sich durch ihre rot-orange Fluoreszenz unter der Woodlicht-Lampe nachweisen (Abbildung 1). Neben ALA gelangen auch andere PS zum Einsatz, wobei bislang einzig das systemisch verabreichte

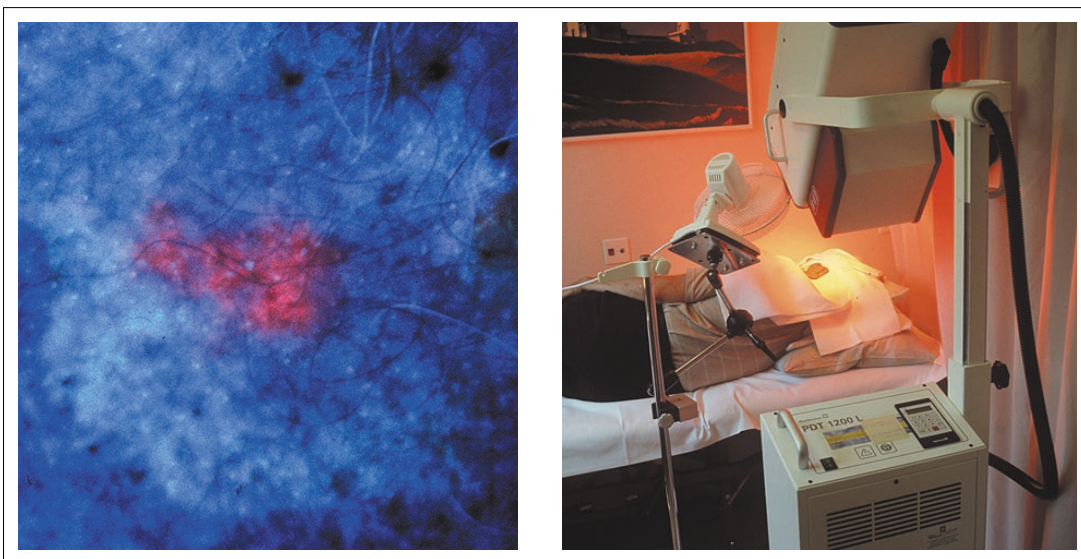


Abbildung 1: Akkumulation von Porphyrinen im Tumorgewebe (rote Fluoreszenz, linkes Bild) nach fünfstündiger Applikation von ALA und Belichtung des Areals mit Kühlung durch einen Ventilator (rechtes Bild).

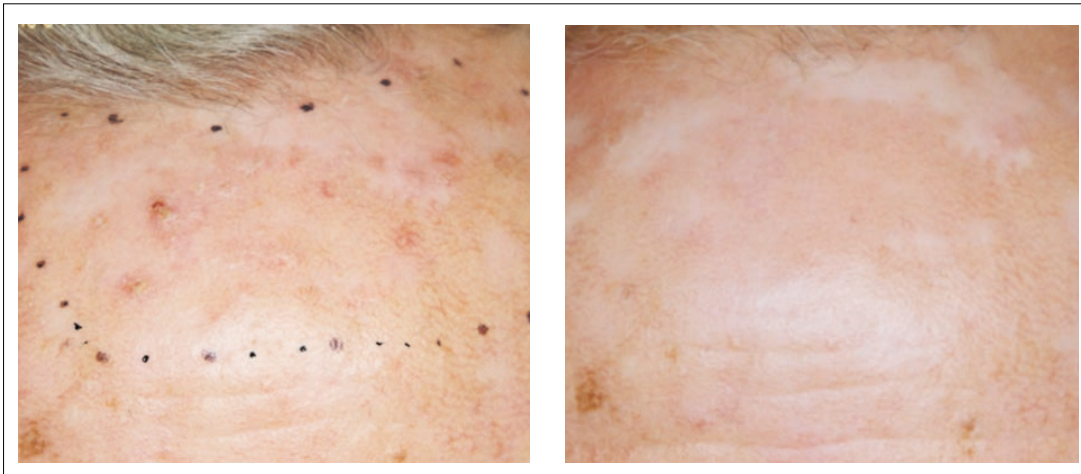


Abbildung 2:
Aktinische Kera-
tosen vor (links)
und nach (rechts)
topischer photo-
dynamischer The-
rapie mit Amino-
lävulinsäure.

Tabelle 1

Photosensibilisatoren in der PDT

Photosensibilisator	Applikationsform	Wellenlänge	Einsatzbereiche
PORPHYRINE			
Porfimer-Natrium(Photofrin®)	systemisch (i.v.)	630 nm	BCC, Meta
δ-Aminolävulinsäure (δ-ALA)	topisch	630-635 nm	Aktinische
Methyl-Aminolävulinat (Metvix®)	topisch	630-635 nm	Keratosen, BD
PORPHINE			
Phthalocyanin	systemisch (i.v.)	650-700 nm	BCC, KS
CHLORIN DERIVATE			
Benzoporphyrin Derivat- Monosäure Ring A (BPD-MA)	systemisch (i.v.)	690 nm	BCC, SCC, Psoriasis
Mono-L-Aspartylchlorin e6 (NPe6)	systemisch (i.v.)	664 nm	BCC, SCC
Zinn-Ethyletiopurpurin (SnET ₂)	systemisch (i.v.)	660 nm	BCC, BD, KS, Meta
Lutetium Texapyrin (Lu-TeX®)	systemisch (i.v.)	720-760 nm	BCC, SCC, KS, Meta
Abkürzungen: BCC: Basaliom; BD: M. Bowen; KS: Kaposi-Sarkom; Meta: Hautmetastasen; SCC: Spinaliom			

Tabelle 2

Indikationen für photodynamische Therapie

Oberflächliche epitheliale Tumoren

- Aktinische (solare) Keratosen
- M. Bowen
- Bowenoide Papulose
- Oberflächliches Basaliom
- Oberflächliches (<2mm) Spinaliom

Andere Tumoren

- Kaposi-Sarkom
- Kutane epidermotrope T-Zell-Lymphome (Mycosis fungoides)
- Epidermotrope Metastasen (z.B. Mammakarzinom)

Entzündliche oder reaktive Dermatosen

- Psoriasis
- Verrucae vulgares und Condylomata acuminata
- Akne
- Hypertrichose

Porfimer-Natrium (Photofrin®) für die Tumorbehandlung zugelassen wurde. Im Gegensatz zur topischen Applikation ist die Anreicherung von intravenös verabreichtem Porfimer-Natrium in Hauttumoren nur wenig selektiv und geht mit einer lang anhaltenden, über Wochen sich erstreckenden erhöhten allgemeinen Lichtempfindlichkeit einher, so dass sich die systemische PDT in der Behandlung von Hauttumoren nicht durchgesetzt hat. Weitere systemisch und topisch verabreichte PS werden derzeit in klinischen Studien getestet (Tabelle 1). Eine methylierte Form der ALA (Metvix®) zeigte in Studien eine der ALA ebenbürtige Wirkung und ist in mehreren Ländern für die topische PDT bereits zugelassen worden.

Die Aktivierung von PS erfolgt durch Belichtung des zu behandelnden Hautareals (Abbildung 1). Die Absorptionsmaxima von Porphyrinen liegen zwischen 360 bis 400 nm und zwischen 500 bis 635nm. Die meisten Lichtquellen aktivieren PS bei Wellenlängen zwischen 600 und 800nm. Während der Belichtung absorbiert der PS Licht, das heißt Energie. Der hierdurch angeregte PS generiert unter anderem reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS), insbesondere Singulett-Sauerstoff (¹O₂). Dieser Vorgang resultiert einerseits direkt in zytotoxischen Effekten in den Tumorzellen durch die Schädigung wichtiger subzellulärer Strukturen wie Mitochondrien und dem endoplasmatischem Retikulum. Niedrige Lichtintensitäten haben hingegen eine vorwiegend immunmodulatorische Wirkung durch eine im Detail noch nicht verstandene Aktivierung von antigen-präsentierenden Zellen (z.B. Langerhanszellen) und T-Lymphozyten sowie einer daraus resultierenden Veränderung des

Abbildung 3: Basaliom auf vorbestrahlter Haut vor (links) und einen Monat (rechts) nach topischer photodynamischer Therapie mit Aminolävulinsäure.



Zytokinmilieus. Die Reichweite von Singulett-Sauerstoff beträgt lediglich 0,1 mm. Der PS muss deshalb in ausreichender Konzentration im erkrankten Gewebe vorliegen. Aufgrund der Penetration des verwendeten Lichtes darf die Dicke des Tumors 3 mm nicht übersteigen, um eine ausreichende Tumordestruktion zu gewährleisten.

Indikationen für die topische PDT

Die zytotoxische Wirkung der PDT bei jedoch begrenzter Tiefenwirkung macht die PDT zu einer idealen Therapieform oberflächlicher Hauttumoren. Insbesondere epitheliale Präkanzerosen (aktinische Keratosen, M. Bowen) und oberflächlich-invasive Tumoren wie Basaliome (v.a. oberflächliches Basaliom vom Rumpfhauttyp) sowie kleine Spinaliome stellen die wichtigsten Indikationen für die topische PDT dar (Tabelle 2). Die Remissionsraten bei aktinischen Keratosen liegen zwischen 80 bis nahezu 100% und sind somit mit denen anderer Therapieverfahren (Exzision, Kryotherapie, topisches 5-Fluorouracil) vergleichbar (Abbildung 2). Ähnlich gute Ansprechraten können bei M. Bowen und oberflächlichen Basaliomen erzielt werden (Abbildung 3). Im Gegensatz dazu sprechen solid-noduläre und szirrhöse Basaliomformen nur ungenügend oder gar nicht auf eine topische PDT an. Fallberichte zum erfolgreichen Einsatz der topischen PDT beim Kaposi-Sarkom, der bowenoiden Papulose, kutanen epidermotropen T-Zell-Lymphomen (Mycosis fungoides) und epidermotropen Metastasen (Mammakarzinom) sind als weitere mögliche Indikationsbereiche beschrieben worden. Pigmentierte Tumoren wie maligne Melanome und pig-

mentierte Basaliome zeigen wahrscheinlich aufgrund der Lichtabsorption durch Melanin kein ausreichendes Ansprechen auf PDT. Der Vorteil der PDT im Vergleich zur Chirurgie, Kryotherapie und Laserbehandlung besteht im kosmetisch sehr befriedigenden Resultat mit narbenfreier Rückbildung der Tumoren. Gelegentlich treten Pigmentverschiebungen auf, welche im Gegensatz zu den gelegentlich nach Kryotherapie zu beobachtenden Depigmentierungen reversibel sind. Im Gegensatz zur Radiotherapie kann die PDT wiederholt durchgeführt werden und eignet sich insbesondere auch zur Behandlung von Tumoren auf vorbestrahlter Haut (Abbildung 3).

Auch zahlreiche reaktive und entzündliche Dermatosen können mit topischer PDT angegangen werden. Bereits 1937 hat H. Silver auf die Wirkung der PDT in der Behandlung psoriatischer Plaques hingewiesen, wobei in späteren Studien eine mit Dithranol vergleichbare Ansprechrate belegt wurde. In den vergangenen Jahren wurde über den erfolgreichen Einsatz der topischen PDT zur Behandlung von HPV-bedingten Erkrankungen (Verrucae vulgares, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis) berichtet. Kutane vaskuläre Malformationen wie N. flammeus und Erkrankungen der sebofollikulären Einheit (Akne, Hypertrichose) stellen weitere Indikationsbereiche dar. Größere Studien sind jedoch nötig, um die Wirksamkeit der PDT bei diesen Erkrankungen zu belegen. Bisherige Erfahrungen deuten aber in den meisten Fällen lediglich auf ein vorübergehendes und partielles Ansprechen entzündlicher Dermatosen hin.

Praktische Aspekte der PDT

Der am häufigsten verwendete PS ist ALA, welches in einer 10–20%-igen Konzentration in einer Öl in Wasser-Emulsion unter einem lichtundurchlässigen Okklusionsverband (z.B. Tagaderm®-Folie) in einer 1 bis 2 mm dicken Schicht auf das erkrankte Areal aufgetragen wird. Der PS wird durch den Arzt bzw. geschultes Personal auf die zu behandelnde Hautareal aufgebracht. Prinzipiell ist eine Selbstapplikation des PS durch einen gut instruierten Patienten möglich. Aufgrund eigener Erfahrungen mit phototoxischen Reaktionen infolge falscher Handhabung sind wir hiervon jedoch abgekommen.

Von einigen Autoren wird die Vorbehandlung insbesondere von hyperkeratotischen Hauttumoren mittels Curettage empfohlen, um eine verbesserte Penetration des PS zu erreichen. Die damit verbundene Blutung erschwert die Applikation der Crème und bedingt eine längere Behandlungszeit. Die Belichtung erfolgt nach einer Applikationszeit der ALA von drei bis fünf Stunden (in Abhängigkeit des PS). Der Patient sollte über die Möglichkeit brennender Schmerzen während der Belichtung aufgeklärt werden. Diese treten vor allem bei großflächiger Behandlung im Bereich des Kopfes (v.a. im Glatzenbereich!) und an den Händen auf. Die Anwendung einer Lokalanästhesie in Form von EMLA® und eine vorgängige Verabreichung von Analgetika (zum Beispiel Mefenaminsäure: Ponstan® oder Morphinderivaten) hat sich nach unserer Erfahrung bewährt. Eine kontinuierliche Betreuung des Patienten durch geschultes Pflegepersonal während der Belichtung führt zu einer verbesserten Toleranz gegenüber allfälligen Schmerzen. Der Wärmeentwicklung

kann durch die Verwendung von Ventilatoren oder durch das Aufsprühen von Wasser entgegengewirkt werden. Die Belichtungszeit beträgt in den meisten Fällen zwischen 15 bis 20 Minuten. Dabei sollte die Lichtintensität 150 bis 200 J/cm² nicht überschreiten, um thermische Schäden zu vermeiden. Bei entzündlichen Dermatosen werden weitaus geringere Intensitäten (<50 J/cm²) bei jedoch häufigerer Applikation (2–3 x pro Woche) verwendet.

Nicht-kohärente Lichtquellen (Sonnenlicht, Diaprojektoren, Hochdrucklampen, Leuchtdioden) und kohärente Lichtquellen, d.h. Laser, können für die topische PDT verwendet werden. Die meisten Belichtungssysteme erlauben die Behandlung lediglich kleiner Areale (<5 cm im Durchmesser) und sind deshalb vor allem für solitäre Läsionen geeignet. In letzter Zeit wurden jedoch Lampen (z.B. Waldmann 1200 L[®]; Omnilux Revive/Lasermed[®]) entwickelt, welche die Belichtung grösserer Areale (bis 15 cm Durchmesser) erlauben. Moderne Lichtquellen erlauben eine exakte Dosimetrie, wobei die Lichtdosis (J/cm²) ein Produkt der Lichtintensität (W/cm²) und der Zeit darstellt. Sie zeichnen sich im Vergleich zum Diaprojektor durch eine homogene Belichtung des zu behandelnden Feldes aus. Grundsätzlich kann die PDT aber auch mit dem kostengünstigeren Diaprojektor problemlos durchgeführt werden. Nicht-kohärente Belichtungssysteme bieten den Vorteil einer

Aktivierung des PS bei verschiedenen Absorptionsmaxima, führen aber andererseits zu einer höheren thermischen Belastung.

Nach der Behandlung kommt es am zweiten bis dritten Tag zur Rötung, Erosion, Verkrustung und später zur Desquamation. Wundinfekte treten selten auf. Eine Abdeckung des belichteten Areals mit einem trockenen Wundverband und eine Nachbehandlung mit einer Öl in Wasser-Emulsion (z.B. Linola halbfett Creme[®]) sind empfehlenswert. Ein konsequenter Lichtschutz sollte nach der Behandlung durchgeführt werden, um phototoxische Reaktionen und eine postinterventionelle Pigmentverschiebung zu vermeiden. Bei epithelialen Tumoren (v.a Basaliomen) ist in einigen Fällen eine Woche nach der ersten Sitzung eine zweite Behandlung indiziert. Drei bis vier Wochen nach Abschluss der PDT erfolgt bei jedem Patienten eine Therapiekontrolle, anlässlich welcher auf den Nutzen potenter Lichtschutzpräparate und physikalischem Lichtschutz zur Sekundärprophylaxe weiterer aktinischbedingter Tumoren hingewiesen wird.

Zusammenfassung und Aussicht

Die Vorteile der PDT liegen in der nicht-invasiven und vergleichsweise einfachen Durchführung, der Wiederholbarkeit der Behandlung und den ausgezeichneten kosmetischen Resultaten. Die Nachteile umfassen die geringe Tiefenwirkung der topischen PDT, welche diese

Therapieform auf oberflächliche Hauttumoren und entzündliche Dermatosen mit vorwiegend epidermaler Mitbeteiligung beschränkt. Die gerade bei grossflächiger topischer PDT in der Hälfte der Patienten während der Belichtungsphase auftretenden brennenden Schmerzen bedürfen einer ausreichenden Analgesie. Schwerwiegende Nebenwirkungen oder Komplikationen der PDT sind bislang nicht mitgeteilt worden. Der vergleichsweise hohe Zeit- und Personalaufwand limitiert den Einsatz der PDT in der Praxis.

Durch die Erprobung neuer PS und die Entwicklung neuer Lichtquellen mit Leuchtdioden-Technologie oder gefiltertem Licht wird die PDT in Zukunft voraussichtlich eine breitere Anwendung finden. Im Hinblick auf eine Evidenzbasierte Medizin bedarf es jedoch in erster Linie grösserer kontrollierter Studien, um den Stellenwert der PDT in der Dermatologie zu belegen.

Die Abbildung 1 (linkes Bild) wurde dankenswerterweise von Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Universitätsspital Zürich, zur Verfügung gestellt.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Werner Kempf
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
E-Mail: kempf@derm.unizh.ch

Literatur beim Verfasser

Quiz

Was ist Ihre Diagnose?

U. Hasse, R. Dummer, Zürich

Anamnese:

Wir berichten den Fall eines 31jährigen Patienten, gebürtiger Kongolese, in der Schweiz wohnhaft seit acht Jahren. Der letzte Afrikaaufenthalt liegt knapp zwei Jahren zurück. Die persönliche Anamnese bezüglich Haut- und allergischer Leiden ist unauffällig, ebenso die Familienanamnese. Ein HIV-Test vor fünf Monaten war negativ.

Vorstellungsgrund:

Die Zuweisung erfolgt wegen einer seit über einem Jahr bestehenden, an Grösse und Dicke zunehmenden schmerzhaften Hautveränderung am rechten Ellbogen. Diese sei nach einer Verletzung bei der Arbeit als Strassenarbeiter aufgetreten. Allgemeinsymptome werden nicht berichtet.

Befund:

Am rechten Ellenbogen findet sich eine verrucöse Plaque von 4 x 6 cm mit aufgeworfenem Randwall und einzelnen Rhagaden mit serösen Krusten. Die Psoriasisphänomene sind nicht aus-

lösbar. Das übrige Integument inklusive der Nägel und der hautnahen Schleimhäute ist unauffällig. Die regionären Lymphknotenstationen sind frei (siehe Abbildung).

Wie lautet Ihre Diagnose? (Antwort Seite 30)



Scharf begrenzte hyperkeratotische Plaque von 4 x 6 cm über dem Ellbogengelenk.