

Erste Erfahrungen im niedergelassenen Bereich mit neuem topischen Photosensibilisator MAOP bei aktinischen Keratosen und Basaliomen

H. Weisser
D. Meyer-Rogge
E. Meyer-Rogge

First Experiences in Medical Practice with the New Topical Photosensitizer MAOP for Actinic Keratosis and Basal Cell Carcinoma

Zusammenfassung

Die topische photodynamische Therapie (PDT) mit Delta-Aminolävulinsäure (ALA) ist in der Dermatologie bei der Therapie früher und oberflächlicher unpigmentierter Tumoren der Haut etabliert. Folgen und Risiken werden im Vergleich zu kostspieligeren und invasiveren Methoden durch ein unblutiges Vorgehen und die selektive Zerstörung betroffener Zellen minimiert, die Ergebnisse sind auch kosmetisch überlegen. Eine neuartige chemische Variante der ALA erreicht durch Methyl-Veresterung eine bessere Membrangängigkeit und somit eine schnellere Anreicherung in den veränderten Zellen. Bei der Behandlung von mehr als 50 Patienten konnte eine sehr gute Wirksamkeit des Präparates festgestellt werden, wobei durch die verkürzte Anreicherungsdauer der Patientenkomfort und die Compliance erheblich verbessert wurden.

Abstract

Topical photodynamic therapy (PDT) with Delta-Aminolaevulinic acid (ALA) is established in dermatology for the treatment of early and superficial unpigmented tumors of the skin. Consequences and risks are minimized compared to more invasive and more expensive methods by a non-surgical procedure and the selective destruction of diseased cells. Even in cosmetic respect the results are superior. A new chemical variation of the ALA can easily penetrate through biological membranes and therefore reach higher concentrations in the diseased cells. During the treatment of more than 50 patients a very good effectiveness of the preparation could be determined. Patient comfort and compliance were substantially improved by the shorter duration of enrichment.

Zunehmende Inzidenz aktinisch bedingter epithelialer Tumoren

Sowohl bei der Keratosis actinica als obligate Präkanzerose als auch beim Basaliom wird neben der genetischen Disposition die kumulierte UV-(B)-Dosis als wesentlicher ätiopathogenetischer Faktor gewertet. Dieser Zusammenhang erklärt die erhöhte Morbidität bei sonnenempfindlicher Haut (Hauttyp I und II) sowie ein Süd-Nord-Gefälle bzgl. des Auftretens derartiger Hautveränderungen. Weltweit zeigte sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme von Hautkrebs. Die Inzidenz von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen stieg in Deutsch-

land von jährlich 15 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner zu Beginn der 70er-Jahre auf 55 Neuerkrankungen bei Frauen und 85 pro 100 000 bei Männern zu Beginn der 90er-Jahre. Somit sind die epithelialen Hauttumoren mit ca. 80 000 Neuerkrankungen die zweithäufigsten Malignome bei beiden Geschlechtern. [1] Durch die UV-bedingte Veränderung des Erbgutes in der Epidermiszelle (somatische Mutation) kommt es zum Übergang in atypische Zellen. Die Kanzerogenese vollzieht sich kontinuierlich über einen Zeitraum von mehreren Jahren, da es mitunter mehrerer Mutationen bedarf, um die körpereigenen Reparaturmechanismen zu überfordern und die Qualität des Erbgutes durch mehrere Kopiervorgänge zu beeinträchtigen.

Institutsangaben

Hautarztpraxis Dres. med. Meyer-Rogge, Karlsruhe

Korrespondenzadresse

Dres. med. Ellen und Dirk Meyer-Rogge · Hautarztpraxis · Kaiserstraße 231 – 233 · 76133 Karlsruhe · E-mail: info@meyer-rogge.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 306–311 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-825849 · ISSN 0340-2541

Bei veränderten Freizeitgewohnheiten mit häufiger Sonnenexposition einerseits und der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung andererseits ist eine deutliche Zunahme der Inzidenz aktinischer Keratosen und Basaliome festzustellen. Dementsprechend werden typische Alterstumoren wie Basaliome und spinocelluläre Karzinome in den kommenden Jahren in steigendem Umfang zu behandeln sein.

Topische PDT in der Dermatologie: Wirkungsweise

Die Photodynamische Therapie (PDT) ist ein Verfahren zur Behandlung bösartiger Tumoren, deren Vorstufen und anderer Hautveränderungen, welche durch Licht aktivierbare Substanzen (Photosensibilisatoren) anreichern.

Der hierzu in der Dermatologie bevorzugt eingesetzte Stoff ist die Delta-Amino-Lävulinsäure (ALA). Sie kann topisch appliziert werden, ist als körpereigener Stoff nebenwirkungsarm und führt bei externer Zufuhr in schnell proliferierenden Geweben zur enthemmten Synthese von Protoporphyrin IX (PpIX), dem eigentlichen Photosensibilisator. Dieser reichert sich dort in bis zu 30fach höherer Konzentration als im Normalgewebe an. In UV-Licht fluoresziert PpIX leuchtend rot und ermöglicht so die Abgrenzung zu gesundem Gewebe (Fluoreszenzdiagnostik FD). Durch Rotlicht angeregte Porphyrine übertragen ihre Energie meist an Sauerstoff, der reaktive Formen bildet (v.a. Singulett-sauerstoff) und in weiterer Folge verschiedene zelluläre Komponenten oxidiert. Die zytotoxischen Reaktionen werden zusammen mit vasculären und immunologischen Effekten in der Therapie genutzt. Vorteile der ALA-Methode sind die geringe Photosensibilisierungsdauer (bis maximal 24 h) und der vollständige Abbau im körpereigenen Stoffwechsel (Abb. 1 u. 2).

Elegante Alternative zu invasiven Methoden

Die Vorteile dieser Therapieform liegen in der selektiven und lokalen Applikation, der Möglichkeit der wiederholten Anwendung, auch in Kombination mit anderen Behandlungsarten, sowie der Nichtinvasivität des Verfahrens.

So gilt die Photodynamische Therapie gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft bei der Behandlung aktinischer Keratosen und flacher Basaliome als Alternative zu den bisherigen Standards [2]. Vor Etablierung der PDT kamen therapeutisch Operation, Vereisung, Elektrokoagulation, Kurettage, die langwierige lokale Chemotherapie (z.B. mit 5-Fluorouracil, Efudix®), Radiatio und systemische PDT zur Anwendung [3, 4]. Es wird heute sogar erwogen, PDT als Therapie der ersten Wahl in der Behandlung dieser Indikationen anzuwenden, besonders, wenn diese multiple und großflächig vorliegen [5]. Auch knotige und ulzerierte Basaliome können nach entsprechender Vorbereitung (Curettage) behandelt werden [6].

Darüber hinaus gilt eine Wirksamkeit auch bei anderen oberflächlichen nichtpigmentierten Hauttumoren als erwiesen, wie z.B. M. Bowen und mit gewissen Einschränkungen spinocelluläre Karzinome [7]. Die Zulassung für diese Indikationen steht je-



Abb. 1 Basaliomrezidiv im Bereich einer OP-Narbe vor Therapie.



Abb. 2 Befund nach zweimaliger PDT.

doch noch aus, da die Rezidivraten z.B. bei M. Bowen aus noch unzureichend geklärt Ursache zu hoch sind und da bei metastasierenden Tumoren wie dem Spinaliom durch eine möglichst schnelle und komplette chirurgische Entfernung des Primärtumors die typische lymphogene Metastasierung besser verhindert wird.

Im Vergleich zu den ablativen Therapieverfahren sind die Ergebnisse der PDT bezüglich Risiken, Komplikationen, Invasivität, Kosten und kosmetischem Aspekt überlegen.

Ziel sollte immer die möglichst frühzeitige PDT-Erstbehandlung sein [8] (Abb. 3–6).

Neuer Photosensibilisator mit kürzerer Einwirkdauer

Bislang war es üblich, Delta-Amino-Lävulinsäure in 20%iger Zubereitung als Creme, Salbe oder Gel anzuwenden. Neben einer Rezeptur [9] mit 20% Delta-Amino-Lävulinsäure, 20% DMSO, 10% Propylenglycol, 4% EDTA in Eucerin cum Aqua, hat sich auch eine Salbe mit 20% Delta-Amino-Lävulinsäure, 35% weißer



Abb. 3 Ulzeriertes Basaliom an der Schläfe vor Therapie.



Abb. 5 Befund nach zweimaliger PDT.



Abb. 4 Befund nach einmaliger PDT.



Abb. 6 Befund nach dreimaliger PDT.

Vaseline, 35% dickflüssigem Paraffin und 30% hydrophile Salbe bewährt. Als Spezialität war bislang noch kein Präparat auf ALA-Basis erhältlich, da die Haltbarkeit sehr begrenzt war.

Der neu entwickelte ALA-Methyl-Ester mit der Kurzbezeichnung MAOP für Methyl-5-Amino-4-oxopentanoat (Metvix[®], Galderma, Freiburg) soll durch seine apolaren, lipophilen Eigenschaften biologische Membranen besser und schneller durchdringen als ALA. Dadurch soll die Einwirkzeit von fünf bis sechs auf dreieinhalb Stunden verkürzt werden und bei herabgesetzter Wirkstoffkonzentration in der Rezeptur von nur noch 16% eine höhere Selektivität für transformierte Zellen erreicht werden. [10]

Praktische Durchführung

Die Auswahl der Läsionen kann nicht gewissenhaft genug erfolgen, da bei unsachgemäßer Indikationsstellung der gewünschte Therapieerfolg ausbleibt und die Gefahr besteht, dass die vollends wissenschaftlich belegte Effektivität der Methode in Verruf gerät.

Wie vor jeder medizinischen Intervention sind nach der Diagnosestellung die Patienteninformation und das Einholen einer schriftlichen Einwilligungserklärung aus forensischen Gründen unabdingbar. Eine Patientenaufklärung sollte neben Erläuterungen zur Methode vor allem auch auf die nicht unerheblichen Schmerzen sowie die mit der Behandlung verbundenen Reizungen hinweisen. Gerade bei großflächiger Anwendung von MAOP muss der Patient informiert sein, dass selbst die gesunde Haut im Bestrahlungsfeld eine sonnenbrandähnliche erstgradige nichtthermische Verbrennung erfahren kann. Dieser Effekt ist bei ALA-Rezepturen noch deutlicher ausgeprägt, da MAOP eine erhöhte Lipophilie, größere Eindringtiefe und bessere Selektivität für neoplastisches Gewebe erreicht. [10]

Bei stark anreichernden Arealen ist sogar mit Bläschen und anschließender Krustenbildung zu rechnen. Bis zum Abklingen der Rötungen ist der Patient u. U. nur bedingt gesellschaftsfähig und sollte auch auf konsequenten Sonnenschutz achten. Eine Fotodokumentation ist empfehlenswert.

Vor dem Auftragen der Creme müssen aufgelagerte Hornschuppen, Schorf, Wundgranulationen und knotige Tumoranteile entfernt werden, damit der Wirkstoff möglichst nahe an die veränderten Zellverbände herangebracht werden kann. Dies kann mit einer Kurette oder einem scharfen Löffel geschehen. Nun wird das klinisch betroffene Areal plus ein Zentimeter Sicherheitsabstand dünn mit MAOP (Metvix®) bestrichen und lichtdicht abgedeckt. Einfach und kostengünstig ist ein Verband aus einem passend zugeschnittenen Stück Aluminiumfolie und einem entsprechenden Stück vollflächiger Verbandsfixierung wie z.B. Fixomull® stretch. Bei dem zweiten Termin drei Stunden später erhält der Patient zunächst ein Schmerzmittel. Dies ist notwendig, da die Behandlung von einem Teil der Patienten als sehr schmerzhaft empfunden wird. Andere Patienten geben an, keinen oder nur einen sehr geringen Schmerz zu verspüren. Zwar korreliert der klinische Aspekt des aktinischen Schadens zumeist mit Intensität und Ausdehnung der Fluoreszenz, jedoch trifft diese Übereinstimmung nicht in gleichem Umfang für das Schmerzempfinden während der Behandlung zu. Das Schmerzempfinden hängt neben der Flächendichte der freien Nervenendigungen auch von der individuell stark variierenden Reizbewertung und -verarbeitung ab. Infolgedessen kann von klinischen Kriterien wie Größe des Befundes, Inflammation, Risse, Erosionen, aktinischer Schaden, etc. nur bedingt auf das zu erwartende Ausmaß des Schmerzerlebnisses geschlossen werden. Es hat sich bewährt, dem Patienten prophylaktisch ein Schmerzmittel zu verabreichen, wie z. B. 500–1000 mg Metamizol-Natrium (entsprechend 20–40 Tropfen Novalgin®), sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Der Verband wird nun entfernt und die vorbehandelte Läsion in einem verdunkelten Raum unter Wood-Licht auf Anreicherung kontrolliert. Bei allen Läsionen sollte die Anreicherung im Allgemeinen und bei positivem Ergebnis auch die Tumorausdehnung mittels Fluoreszenzdiagnostik (FD) vor der Behandlung verifiziert werden (Abb. 7 u. 8).

Nicht-anreichernde Läsionen wie z.B. pigmentierte aktinische Keratosen und andere gutartige Hautveränderungen können so ausselektiert werden.

Nun schließt sich nach dreieinhalb Stunden Einwirkzeit die eigentliche therapeutische Bestrahlung an. Rotes Licht in der langwelligsten Absorptionsbande des Protoporphyrin IX bei 635 nm Wellenlänge hat sich bewährt, da es die größtmögliche Eindringtiefe erreicht. Die Behandlung wird unter Verwendung einer Lichtquelle mit roten Leuchtdioden (Actilite®) durchgeführt. Diese ist mit zwei unterschiedlich großen Bestrahlungsflächen verfügbar: 40 × 50 mm und 90 × 190 mm. Bei der Standardeinstellung des Gerätes wird eine Lichtdosis von 37 J/cm² (Herstellerangabe) über eine Dauer von 11:36 min appliziert. Daraus ergibt sich rechnerisch eine Intensität von 53,2 mW/cm², welche je nach Distanz von Lampe zu Bestrahlungsfeld variabel ist.

Direkt nach der Bestrahlung zeigt sich typischerweise ein Erythem und ein Ödem, welche mit Kühlung durch eine Kühlkompressur für 5–10 Minuten abgemildert werden können (Abb. 9 u. 10).



Abb. 7 Rumpfhautbasaliom unter Tageslicht.

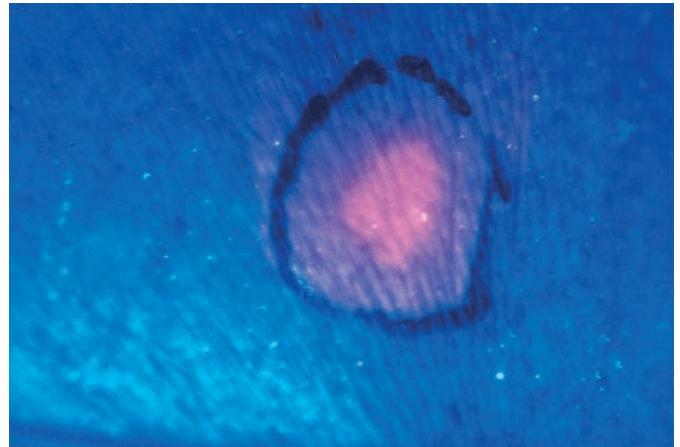


Abb. 8 Rumpfhautbasaliom unter Wood-Licht.

Von einer Steroidapplikation sollte abgesehen werden, da die Entzündungsreaktion Ausdruck des Zelluntergangs und des Abraumvorgangs sind und nicht unterdrückt werden sollten. Eine möglichst reichhaltige Pflege in der Folgezeit zielt darauf ab, den Wundschorf geschmeidig zu halten und so die Heilung zu unterstützen. Die Möglichkeit der Wiedervorstellung bei etwaigen Auffälligkeiten im Verlauf sollte dem Patienten angeboten werden. Ansonsten sollten Verlaufskontrollen in wöchentlichem Abstand genügen. Eine zweite Sitzung kann bereits nach einer Woche stattfinden, jedoch nicht bevor das Areal komplett abgeheilt ist. Dies ist in der Regel nach drei bis vier Wochen der Fall.

Auffallend war die Ergiebigkeit der doch geringen Menge von 2 g Creme. Im Schnitt konnten mit einer Tube sechs Läsionen (ca. 20 cm²) zweimalig behandelt werden. Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit des geöffneten Gebindes von nur einer Woche musste bei der zweiten Sitzung allerdings jeweils die Creme einer weiteren Tube verwendet werden.

Die Ergebnisse entsprechen denen der ALA-Rezepturen. Auch die neue Formulierung ist wirksam und sicher. Über den Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 5 Monaten (±3) traten keine Rezidive auf, unabhängig von Dignität oder Lokalisation der Läsionen.



Abb. 9 Ödem im Behandlungsgebiet und im Bereich der Lider direkt nach der Behandlung.



Abb. 11 Aktinisch geschädigte Haut vor Behandlung.



Abb. 10 Das rückläufige Erythem nach einer Woche.



Abb. 12 Der gleiche Patient 11 Wochen nach einmaliger PDT.

Positiver kosmetischer Effekt

Die Ergebnisse der Methode werden unter kosmetischen Aspekten als exzellent bezeichnet. Dieser Gesichtspunkt ist auch deshalb von Bedeutung, da aktinische Hautschädigungen bevorzugt (zu 80%) in sonnenexponierten Bereichen des unbehaarten Oberkopfes, des Gesichts wie Stirn, Schläfe, Nase, Wange, Ohr, am Unterarm und an den Händen auftreten, wo Narben seitens des Patienten mitunter als störend bis beeinträchtigend empfunden werden [11,12] (Abb. 11 u. 12).

Auch einige der von uns behandelten Patienten schilderten eine Verbesserung des Hautbildes. Besonders bei Patienten mit ausgedehnten aktinischen Schädigungen, bei denen nicht nur einzelne Läsionen, sondern größere Flächen wie z.B. die Stirn oder das Kapillitium bei Glatzentägern behandelt wurden, konnte dieser Effekt beobachtet werden. Wahrscheinlich führt die Zerstörung auch kleinerer aktinisch veränderter Keratinozytenverbände zu der vorgefundenen Glättung des Hautreliefs und einem allgemein verjüngten Aussehen der so behandelten Haut.

Gerade diese Aussicht auf ein kosmetisch hervorragendes Ergebnis und die relativ kurze Einwirkdauer des Photosensibilisators haben den Komfort, die Zufriedenheit und auch die Compliance der Patienten verbessert.

Literatur

- ¹ Blum A, Volkenandt M. Skin Cancer. Malignant tumors of the skin. Dtsch med Wochenschr 2002; 127 (33): 1679–1681
- ² Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2000, B17.: 242ff
- ³ Szeimies RM, Abels C, Bäuml W, Karrer S, Landthaler M. Photodynamische Therapie in der Dermatologie. In: Krutmann J, Hönigsmann H (Hrsg). Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik. Berlin, Heidelberg: Verlag, 1997: 211ff
- ⁴ Karrer S, Szeimies RM, Abels C, Landthaler M. The use of photodynamic therapy for skin cancer. Onkologie 1998; 21: 20–27
- ⁵ Photodynamische Therapie bei Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen. Ärztezeitung 12. 2. 03
- ⁶ Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. Br J Dermatol 2001; 145: 467–471
- ⁷ Szeimies RM, Calzavara-Pinton PG, Karrer S, Ortel B, Landthaler M. Topical photodynamic therapy in dermatology. J Photochem Photobiol 1996; 36: 213–219

⁸ Karrer S, Szeimies RM, Hohenleutner U, Heine A, Landthaler M. Unilateral localized basaliomatosis: treatment with topical photodynamic therapy after application of 5-aminolevulinic acid. *Dermatology* 1995; 190: 218–222

⁹ Rezeptur gem. Zentralapotheke Universitätsklinikum Heidelberg

¹⁰ Gardlo K, Ruzicka T. Metrix (Photo Cure). *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 1672–1678

¹¹ Karrer S, Landthaler M. Delta-Aminolävulinsäure (ALA) plus Bestrahlung bei Aktinischen Keratosen. *Tagungsbericht H+G* 1995; Band 70: 595ff

¹² Roberts DJ, Cairnduff F. Photodynamic therapy of primary skin cancer. *Br J Plast Surg* 1995; 48: 360ff

Buchbesprechungen

Ästhetische Dermatologie – sanfte Methoden ohne Skalpell

B. Rossbach

Stuttgart: Sonntag, 2004. 131 S., 23 Abb. Geb. € 34,95.

ISBN 3-8304-9087-9

Die ästhetische Dermatologie wird als sanfter, risikoarmer Bereich positioniert zwischen der klassischen Dermatologie auf der einen Seite und der plastischen Chirurgie auf der anderen. Klassische Homöopathie, Phytotherapie und psychosoziale Begleitung arrondieren das System, welches die engagierte Autorin entfaltet. Die anatomischen und dermatologischen Grundlagen werden ebenso dargestellt, wie die dekorative Kosmetik. Gewicht liegt auf den Möglichkeiten der ästhetischen Dermatologie, der Abgrenzung gegenüber den operativen Methoden und auf der vorsichtigen Abwägung der Vorteile, der Grenzen und der Gefahren. Wenn man von der Eigenheit der Hochverdünnung absieht, so ist viel Erfahrungsgut und phytotherapeutisches Wissen eingewoben. Große Vorsicht kennzeichnet das Buch und auch das Bestreben, dem individuellen Anliegen der Kunden gerecht zu werden. Darin liegen besondere Vorzüge. Aber auch Schälung, Anhebung, Auffütterung (filling) und apparative Methoden der Tiefenwirkung kommen zur Darstellung und werden abgewogen.

Eine gute und gewissenhafte Instruktion für Fachkosmetiker liegt vor und wirkt einladend. Ein erfolgreicher Weg wird begangen.

E. G. Jung, Heidelberg

Dermatologie auf einen Blick!

S. N. Jaffer, A. A. Qureshi

Dermatology quick glance. London: Mc Graw-Hill, 2004. 266 S., Kart. £ 24.99. ISBN 0-07-141526-2

Aus der Lehrerfahrung der Bostoner Dermatologie ist dieses kleine Taschenbüchlein hervorgegangen und soll die Assistenten und Fachärzte unseres Faches ansprechen, resp. im Alltag, am Krankenbett und auch unter Zeitdruck Hilfe stellen. Den uns bekannten Checklisten vergleichbar! Ohne Textballast gleichsam, sind Zahlen und Tabellen aufgereiht. Es imponieren die exakten Werte und die ordnenden Angaben zur Pathophysiologie und zu den wichtigsten Krankheitsgruppen. Das handliche Büchlein umfasst 266 dicht gefüllte Seiten und wird mit einem ausführlichen Index erschlossen. 4 Grundlagenkapitel betreffen die Grundlagen und Blasen bildende Hautkrankheiten, die Autoimmunkrankheiten, Entzündung, sowie Infektionen und Parasiten. Spezielle Kapitel sind den Tumoren, Stoffwechselkrankheiten, Genodermatosen, und den Hautanhangsgebilden gewidmet. Die operative und laserunterstützte Therapie wird angesprochen, wie auch die Dermatopharmakologie. Die Histopathologie kommt dazu und ausführliche, präzise Therapierichtlinien. Ein praktisches Büchlein, jederzeit brauchbar und gebrauchsbereit, begleitet es unsere amerikanischen Kollegen im Sturm der klinischen Tätigkeit.

E. G. Jung, Heidelberg