

Vortragsszusammenfassungen

Mittagsseminar 2

Photodynamische Therapie (PDT) mit Methyl-[5-amino-4-oxopentanoat] (MAOP) und 5-Aminolävulinsäure – Klinische und pharmakologische Unterschiede



*Mit freundlicher Unterstützung der
Firma Galderma Laboratorium GmbH,
Düsseldorf*

Pharmakologische Aspekte der PDT bei epithelialen Tumoren

*Prof. Dr. Frank Hevert
HZZP-Consult, Laupheim*

Gegenüber der photodynamischen Therapie (PDT) am Auge und in inneren Hohlorganen ist es ein großer Vorteil der PDT bei epithelialen Tumoren an der Haut (Non

Melanoma Skin Cancer), dass man die nötige Lichtsensibilisierung durch topische Applikation des Arzneimittels erzeugen kann. Man verhindert durch die Lokalapplikation



eine generelle systemische Sensibilisierung, die mit dem Nachteil einer Belastung des ganzen Organismus und der Notwendigkeit einer tagelangen Lichtkarenz für den Patienten verbunden ist. Zur Licht-Sensibilisierung verwendet man in der modernen PDT an der Haut nicht das eigentliche sensibilisierende Agens, sondern einen metabolischen Vorläufer (Prodrug), der nach seiner Penetration in die Epithelzellen sekundär durch die enzymatische Ausstattung dieser Zellen in den eigentlichen Sensibilisator (photoaktive Porphyrine, im Wesentlichen Protoporphyrin IX (PP9)) umgewandelt wird. Bisher wurde als Prodrug in der Dermatologie fast ausschließlich die Amino-Lävulinsäure (ALA) verwendet. ALA ist in den USA als Levulan® erhältlich und zur Therapie von aktinischen Keratosen (ausschließlich) zugelassen. In Deutschland ist ALA nicht zugelassen und auch nicht in einem Fertigarzneimittel erhältlich. Die Verwendung von

ALA als Prodrug führt zu guten klinischen Resultaten bei dünnen epithelialen Neubildungen, zeigt aber vier entscheidende Nachteile, die auf pharmakologischen Grundlagen beruhen:

1. Da ALA eine freie, polare Säure ist, kann sie nur sehr eingeschränkt per Diffusion in Zellen gelangen, vielmehr bedarf sie eines ATP-abhängigen Carriers (System-b-Transporter) mit einer Kinetik erster Ordnung.
2. Da dieser Carrier sowohl in gesunden als auch in transformierten Zellen existiert (dort allerdings etwas schneller transportiert), ist der Selektivitätsquotient zwischen gesundem und anaplastischem Gewebe nicht sehr groß.
3. Durch die Polarität des Moleküls ist außerdem die Eindringtiefe stark limitiert
4. Der erwähnte System-?-Transporter existiert auch in Nervenzellen, also auch in den freien Nervenendigungen der Epidermis, so dass auch dort eine photodynamische Reaktion stattfindet, die starke Schmerzen bereiten kann.

Diese vier Eigenschaften sind dafür verantwortlich, dass die Sensibilisierung mit ALA

1. relativ lange dauert (für Levulan® gilt ein Wert von 14-18 Stunden)
2. nicht hochselektiv für transformierte Zellen stattfindet
3. nicht genügend Tiefenwirkung zeigt, um etwa Basalzellkarzinome behandeln zu können
4. häufig zu starken Schmerzen während der Belichtung führt

Seit kurzem gibt es als neue Prodrug den Wirkstoff Methyl-amino-oxopentanoat (MAOP, auch genannt Methyl-Aminolevulinat (MAL). Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen Ester. Durch die Veresterung wird die freie, polare Säuregruppe der ALA maskiert, es kommt zu einer drastischen Veränderung der physiko-chemischen Eigenschaften des Moleküls. Die Konsequenz

ist, dass MAOP schneller und hauptsächlich durch Diffusion mit einer Kinetik nullter Ordnung in die Zielzellen gelangt, dass dies mit einem sehr hohen Selektivitätskoeffizienten geschieht und dass sich der aufgetragene Wirkstoff nicht oder kaum an der Hautoberfläche über den direkten Applikationsort hinaus bewegen kann. Er kann viel tiefer eindringen, so dass auch die Behandlung von oberflächlichen und nodulären Basalzellkarzinomen möglich ist, und er dringt in deutlich geringerem Maße in Nervenzellen ein als ALA. Diese pharmakologischen und -kinetischen Besonderheiten sind klinisch in hohem Maße relevant.



Mittagsseminar 2: Photodynamische Therapie mit MAOP und 5-Aminolävulinsäure – Klinische und pharmakologische Unterschiede

Evidence Based Medicine – Aktuelle klinische Datenlage zur PDT

*Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universität Regensburg*

Epitheliale Tumoren gehören zu den Tumor-entitäten mit dem zahlenmäßig stärksten Anstieg in den vergangenen Jahren in der westlichen Welt. Insofern ist es für Kliniker, Patienten und nicht zuletzt auch für die Gesundheitssysteme von Bedeutung, dass neue Therapieprinzipien stetig evaluiert und entsprechende Leitlinien herausgegeben werden.

Eine dieser neuen Behandlungsverfahren ist die topische Photodynamische Therapie (PDT) mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder Methylaminooxopentanoat (MAOP), welche seit einigen Jahren routinemäßig in der Behandlung epithelialer Hauttumoren wie aktinischen Keratosen, dem Morbus Bowen und Basalzellkarzinomen (oberflächlich und nodulär) eingesetzt werden.

Führende internationale Experten waren sich nun anlässlich einer Konsensus-Konferenz der I-PDT (International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology) einig, dass die aktuelle Datenlage zum Einsatz der PDT bei epithelialen Tumoren ihr in bestimmten Fällen eine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Therapieverfahren zuweist und dass die PDT genauso effektiv und sicher wie viele bisher eingesetzte Standardmethoden ist.

Die vorliegenden Leitlinien der I-PDT basieren auf einer systematischen Literaturrecherche (medline) und Empfehlungen, die auf der Ba-

sis der Qualität des jeweiligen Evidenzlevels für die Parameter Effektivität, Sicherheit/Tolerabilität, kosmetisches Ergebnis und Patientenzufriedenheit/-präferenz erhoben wurden. Die topische PDT ist dabei hoch effektiv in der Behandlung aktinischer Keratosen, beim Morbus Bowen und oberflächlichen und dünnen nodulären Basalzellkarzinomen, mit einem kosmetischem Ergebnis, welches typischerweise dem der Standardmethoden überlegen ist.



Zusammenfassung der I-PDT-Leitlinien:

Aktinische Keratosen	
• PDT ist ein hoch effektives Verfahren in der Behandlung aktinischer Keratosen. Es bietet den Vorteil eines exzellenten kosmetischen Ergebnisses und sollte daher als primäres Behandlungsverfahren in Erwägung gezogen werden	AI
• MAOP-PDT weist ein kosmetisch überlegenes Resultat gegenüber Kryotherapie auf	AI
Morbus Bowen	
• Die topische PDT ist effektiv in der Behandlung des Morbus Bowen, sie erzielt ein gutes kosmetisches Ergebnis und ist zumindest genauso effektiv wie Kryotherapie oder 5-FU, bei geringerer Nebenwirkungsrate. Topische PDT sollte als primäres Behandlungsverfahren bei Morbus Bowen in Betracht gezogen werden.	AI
Oberflächliche Basalzellkarzinome	
• PDT ist eine effektive und verlässliche Behandlungsoption für oberflächliche BZK; sie bietet ein exzellentes kosmetisches Therapieergebnis	AI
• PDT bietet bei der Behandlung großer, ausgedehnter und multipler Läsionen Vorteile	AI
• MAOP-PDT weist eine Effektivität in der Langzeitbeobachtung auf, mit 5-Jahres-follow-up-Daten	AI
Noduläre Basalzellkarzinome	
• MAOP-PDT ist eine effektive und verlässliche Behandlungsoption für noduläre BZK mit einer Dicke unter 2 mm; sie bietet ein gutes kosmetisches Therapieergebnis	AI
• MAOP-PDT weist eine Effektivität in der Langzeitbeobachtung auf, mit 5-Jahres-follow-up-Daten	AI

Zugrundeliegende Bewertungskriterien:

Stärke der Empfehlungen	
A	Es gibt gute Belege, die die Anwendung des Verfahrens stützen
B	Es gibt zufrieden stellende Belege, die die Anwendung des Verfahrens stützen
C	Es gibt schwache Belege, die die Anwendung des Verfahrens stützen
D	Es gibt zufrieden stellende Belege, die die Ablehnung des Verfahrens stützen
E	Es gibt gute Belege, die die Ablehnung des Verfahrens stützen
Qualität der Belege	
I	Beleg aufgrund mindestens einer sauber konzipierten, randomisierten, kontrollierten Studie
II-i	Beleg aufgrund gut geplanter kontrollierter Studien ohne Randomisierung
II-ii	Beleg aufgrund gut geplanter analytischer Kohorten- oder Fallkontrollstudien, möglichst von mehr als einem Zentrum oder einer Forschungsgruppe
II-iii	Beleg aufgrund multipler Zeitreihen mit oder ohne Intervention. Dramatische Ergebnisse in unkontrollierten Experimenten (wie zum Beispiel die Ergebnisse der Einführung der Penicillin-Behandlung in den 1940er-Jahren) könnten ebenfalls als diese Art von Beleg erachtet werden
III	Meinungen anerkannter Autoritäten aufgrund klinischer Erfahrung, deskriptiver Studien oder Berichte von Expertengremien
IV	Beleg nicht ausreichend aufgrund von Problemen der Methodologie (zum Beispiel Stichprobengröße, Länge oder Umfang des Follow-ups oder widersprüchliche Belege)



Warum MAOP-PDT? Antworten aus der Sicht eines niedergelassenen Dermatologen

*Priv.-Doz. Dr. med. Holger Petering
unter Mitarbeit von I. Röhrig-Petering
Dermatologische Gemeinschaftspraxis, Hildesheim*

Die Inzidenz von Formen des sogenannten „hellen“ Hautkrebses und hier vor allem des Basalzellkarzinoms hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. So treten in Deutschland etwa 140 Neuerkrankungen pro Jahr bezogen auf 100.000 Einwohner auf.

Als ätiologisch wichtiger Faktor sowohl für Frühformen des hellen Hautkrebses (aktinische Präkanzerosen beziehungsweise Morbus Bowen) als auch für das Basalzellkarzinom wird ein geändertes Freizeitverhalten und dadurch bedingt eine deutlich erhöhte UV-Exposition betrachtet. Über 80 % des hellen Hautkrebses und seiner Präkanzerosen treten im Kopf-Hals-Bereich auf. Durch diese Häufigkeit im Gesichtsbereich kommt ihnen eine ästhetische und funktionelle Bedeutung zu, die bei der Auswahl der therapeutischen Maßnahmen gerade in der dermatologischen Praxis besondere Sorgfalt erfordert.

In den letzten Jahren konnte sich die photodynamische Therapie (PDT) als ein Verfahren etablieren, das selektiv und hoch wirksam epitheliale Tumorzellen zerstört und dabei hervorragende kosmetische Ergebnisse liefert. Hierbei wird ein Prodrug (Monoaminooxopentanoat, kurz MAOP) auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen. Nach intrazellulärer enzymatischer Umsetzung kommt es in den Tumorzellen zur eigentlichen Akkumulation des Photo-

sensibilisators (Protoporphyrin IX), der nachfolgend im geeigneten Wellenlängenspektrum (Rotlicht) angeregt wird. Hierdurch wird ein photochemischer Prozess ausgelöst, der selektiv epitheliale Tumorzellen zerstört, ohne die umgebende Normalhaut zu beeinträchtigen.

Die praktische Umsetzung der PDT erfordert ein sorgfältiges Arbeiten, ist jedoch in Teilen delegierbar und lässt sich problemlos in den Praxisalltag integrieren. Überwiegend werden die Patienten in zwei Sitzungen behandelt, die in etwa 7-10 Tagen Abstand erfolgen sollten. Am Behandlungstag sind für die Vor- und Nachbereitung jeweils etwa 30 Minuten einzuplanen. Die Inkubationszeit des Präparates beträgt 3 ½ Stunden. Es handelt sich bei der PDT somit um ein Therapieverfahren, das im Gegensatz zu anderen nicht-operativen Optionen der ärztlichen Kontrolle unterliegt.

Für die dermatologische Praxis stellt die photodynamische Therapie eine wesentliche Bereicherung des therapeutischen Spektrums dar und hat aufgrund der guten Ansprechraten und hervorragenden kosmetischen Ergebnisse zu einer hohen Akzeptanz geführt. .



Mittagsseminar 2

Photodynamische Therapie (PDT) mit Methyl-[5-amino-4-oxopentanoat] (MAOP) und 5-Aminolävulinsäure – Klinische und pharmakologische Unterschiede

*Mit freundlicher Unterstützung der
Firma Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf*

Vorsitz:
P. Lehmann, Wuppertal

Einführung
P. Lehmann, Wuppertal

Pharmakologische Aspekte der PDT bei epithelialen Tumoren
F. Hevert, Laupheim

Evidence Based Medicine – Aktuelle klinische Datenlage zur PDT
R.-M. Szeimies, Regensburg

Warum MAOP-PDT? – Antworten aus der Sicht eines niedergelassenen Dermatologen
H. Petering, Hildesheim

Abschlussdiskussion

Referenten und Moderatoren

Prof. Dr. Frank Hevert
HZP-Consult
Aststr. 3
D-88471 Laupheim

Priv.-Doz. Dr. med. Holger Petering
Hautarztpraxis
Andreas-Passage 1
D-31134 Hildesheim

Prof. Dr. med. Percy Lehmann
Zentrum für Dermatologie, Allergologie und
Umweltmedizin
Helios Klinikum
Heusnerstr. 40
D-42283 Wuppertal

Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg

