

Abstracts

Seminar der GD Task Force
„Licht.Hautkrebs.Prävention“:
„Porphyrien und Porphyrine“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. Thomas L. Diepgen, Heidelberg

Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Kutane Porphyrien – Update 2015

Prof. Dr. med. Hans F. Merk,

Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen

Porphyrine werden vor allem im Knochenmark und der Leber synthetisiert und dienen als eisenbindende prosthetische Gruppen zum einen im Häm und in Cytochrom P450 Isoenzymen. Die Synthese der Porphyrine findet sowohl in Mitochondrien und im Plasma statt und ist durch Hemmung der ersten Syntheseschritte der Porphyrinbildung durch die Häm-Konzentration negativ reguliert (Endprodukthemmung). Mutationen in den Genen von Enzymen, die eine Rolle in der Synthese von Porphyrinen führen, resultieren daher nicht in einer verminderten Synthese – etwa des Häm – , sondern in einer vermehrten Bildung von der Porphyrinsynthese nicht mehr dienenden Zwischenstufen. Diese in der Zwischenstufe der Synthese gebildeten Porphyrine können in der Haut abgelagert werden und aufgrund ihrer lichtabsorbierenden Eigenschaften photodynamische Wirkungen einschließlich der Krankheitsbilder kutaner Porphyrine auslösen. Beispiele der kutanen Porphyrie umfassen die Porphyriacutaneatarda als häufigste Form einer kutanen Porphyrie, die Porphyriavariiegata, die kongenitale erythropoetische Porphyrie und die erythropoetische Protoporphyrinurie. Im Falle der Porphyriacutaneatarda liegt eine verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen-Decarboxylase vor, die zum einen durch Mutation im Gen dieses Enzyms entstehen kann, zum anderen aber auch durch erworbene Faktoren inhibitiert sein kann. Die erythropoetische Protoporphyrinurie kann zum einen durch Mutationen im Enzym Ferrochelatase, zum anderen als x-Chromosomal dominante Protoporphyrinurie durch Mutation der Ala Synthase 2 ausgelöst werden. Die Diagnose von Porphyrie setzt stets sowohl die genaue klinische Erfassung des Krankheitsbildes wie auch den jeweils biochemischen Nachweis der gebildeten Porphyrine beziehungsweise einer Mutationsanalyse voraus.

Während bei der kongenitalen erythropoetischen Porphyrie gegenwärtig kein befriedigender Therapieansatz besteht, lässt sich die ausgeprägte Photosensitivität bei der erythropoetischen Protoporphyrinurie durch eine zumeist sehr hohe Dosierung von Beta-Carotin hemmen. In der Behandlung der Porphyriacutaneatarda steht im Vordergrund Chloroquin oder Hydroxychloroquin sowie die Aderlassbehandlung.



Seminar der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“: Porphyrinen und Porphyrine

Einsatz von Porphyrinen in der Diagnostik von Hauttumoren

*Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies,
Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Vest GmbH,
Betriebsteil Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen, Recklinghausen*

In zahlreichen Ländern der Welt ist der Photosensibilisator Porfimer-Natrium zur systemischen photodynamischen Therapie (PDT) für verschiedene onkologische Indikationen zugelassen. Jedoch aufgrund der prolongierten kutanen Phototoxizität ist die Verwendung dieses Porphyrinderivates eingeschränkt. Derzeit sind die vielversprechendsten Sensibilisatoren in der Dermatologie topisch applizierbare Porphyrinpräkursoren, insbesondere 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihr Methylester (MAL). Beide haben gute klinische und kosmetisch hervorragende Ergebnisse in der Behandlung oberflächlicher epithelialer Tumoren und Präkanzerosen gezeigt, sind mittlerweile klinisch zugelassen und Gegenstand von Therapieleitlinien in den oben genannten Indikationsgebieten weltweit.

Neben ihrer Nützlichkeit in der onkologischen Therapie haben ALA und MAL auch eine einzigartige Funktion, die zu Diagnosezwecken genutzt werden kann: Nach der lokalen oder systemischen Verabreichung wird selektiv in epithelialen Tumorzellen Protoporphyrin IX (PPIX) induziert, mit einer hohen Tumor umliegenden Gewebe-Ratio. Die so vorliegende Konzentrationsverteilung kann durch Anregung mit Licht sichtbar gemacht werden: Es kommt zur Emission von längerwelligem Licht, welches gemessen und dargestellt werden kann (Fluoreszenzdiagnostik, fälschlicherweise oft auch als Photodynamische Diagnostik bezeichnet). Bei Verwendung von blauem Licht zeigt sich so eine charakteristische ziegelrote Fluoreszenz, welche die Zonen hoher PPIX-Konzentrationen im Gewebe anzeigt. Durch die optionale Verwendung eines CCD-Kamerasystems mit digitaler Bildgebung kann der Kontrast der akquirierten Fluoreszenzbilder signifikant verbessert werden. Es ist somit ein qualitativer Tumornachweis möglich und auch die Festlegung von Tumorgrenzen wird vereinfacht, beispielsweise für eine zielgerichtete Gewebebiopsie oder für die präoperative Planung im Rahmen eines mikrographisch kontrollierten operativen Verfahrens (Moh's). Derzeit wird der Routineeinsatz solcher Systeme in prospektiven Studien untersucht.



Seminar der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“: Porphyrine und Porphyrine

Anwendung von Porphyrinen in der dermatologischen Therapie

*Priv.-Doz. Dr. med. Verena von Felbert,
Hautklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH, Aachen*

Porphyrine sind organisch-chemische Farbstoffe. Sie bestehen aus vier Pyrrol-Ringen, die durch vier Methingruppen zyklisch miteinander verbunden sind. Aufgrund ihrer lichtsensibilisierenden Eigenschaften können manche Porphyrine im Rahmen der Photodynamischen Therapie (PDT) in der Dermatologie angewendet werden. Die PDT ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von verschiedenen Formen des hellen Hautkrebses. Bei der PDT wirkt ein intrazellulär angereicherter Photosensibilisator zusammen mit sichtbarem Licht bestimmter Wellenlängen. Diese Interaktion führt zur gezielten Schädigung der Tumorzellen mit nachfolgendem Zelltod. Als therapeutisch genutztes Prodrug hat sich besonders die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) etabliert. Diese wird nach lokaler Applikation vor allem von den neoplastisch veränderten Hautzellen zu Protoporphyrin IX metabolisiert. Erstmals wurde der erfolgreiche topische Einsatz der 5-ALA bei Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen von J.C. Kennedy 1990 beschrieben. Aufgrund der hervorragenden Wirkung bei guter Verträglichkeit und exzellenten Therapieergebnissen konnte sich die PDT mit 5-ALA und ihrem Methylester Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAOP; MAL) auch in Deutschland etablieren. Metvix[®] Creme (MAOP, MAL) ist als Arzneimittel für die PDT von aktinischen Keratosen (AKs), des Morbus Bowen und bestimmten Formen von Basalzellkarzinomen zugelassen. Zudem kann 5-ALA in einer Nanoemulsion mit verbesserter Haltbarkeit und Hautpenetration (Ameluz[®] Gel) und in kristalliner Form als Arzneimittelpflaster (Alacare[®]) angewendet werden. Ameluz[®] Gel und Alacare[®] Pflaster sind für die Behandlung von aktinischen Keratosen zugelassen. Eine Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit von Ameluz[®] Gel bei Basalzellkarzinomen untersucht, wird zurzeit durchgeführt. Magistralrezepturen von 5-ALA weisen eine eingeschränkte Haltbarkeit auf und können daher nur innerhalb eines kurzen Zeitfensters verwendet werden.

In weiteren aktuellen klinischen Prüfungen wird die Wirksamkeit der Hexyl-Aminolävulinsäure (Hexvix) Tageslicht-PDT in der Therapie aktinischer Keratosen sowie der Verteporfin-PDT in der Therapie von Basalzellkarzinomen untersucht. Neben den Porphyrinen werden auch porphyrinverwandte Moleküle als Lichtsensibilisatoren verwendet. Hier sind vor allem die Chlorine wie Fotolon, Fotoditazin, Photochor, Purlytin zu nennen, die Zulassungen außerhalb der EU haben oder sich noch in klinischen Prüfungen befinden.

