K. Gardlo¹
P. Lehmann²
N. J. Neumann¹

Photosensibilisierung und Photoprotektion bei der topischen Photodynamischen Therapie mit Aminolävulinsäure und Methyl-amino-oxo-pentanoat

Photosensitization and Photoprotection in Topical Photodynamic Therapy with Aminolevulinic Acid (ALA) and Methylaminooxopentanoat

Zusammenfassung

Die Dauer der Photosensibilisierung und der dadurch notwendigen Photoprotektion nach einer Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamischen Therapie mit Aminolävulinsäure (ALA) oder Methyl-amino-oxo-pentanoat (MAOP) ist nicht genau bekannt. In den letzten Jahren wurden sowohl In-vitro- als auch In-vivo-Versuche durchgeführt, um darüber genaue Informationen zu erhalten. Die Resultate der bisherigen Studien sind zwar noch nicht sehr aussagekräftig; erste Schlussfolgerungen können jedoch gezogen werden. Die Zeitdauer der Photosensibilität wird allgemein mit 24–36 Stunden angegeben. Veresterte ALA-Derivate scheinen eine schnellere und kürzer andauernde Photosensibilisierung und eine höhere phototoxische Potenz im Tumorgewebe zu induzieren als ALA selbst. Dies wird auf eine schnellere Penetration, eine homogenere Verteilung und eine höhere Selektivität der Ester in der Haut zurückgeführt. Darüber hinaus zeigen die hier angeführten Studien, dass auch die gesunde Haut nach Applikation von ALA oder ALA-Derivaten deutlich lichtempfindlicher wird. Demnach sollten die mit dem Photosensibilisator behandelten Hautareale (Hauttumoren und die umgebende gesunde Haut) nach der Photodynamischen Therapie und besonders nach der Fluoreszenzdiagnostik entsprechend lichtdicht abgedeckt werden, da sonst nach bis zu 36 Stunden durch UVA- und sichtbares Licht in diesen Arealen ungewollte, iatrogen induzierte, phototoxische Reaktion auftreten können. Als Lichtschutz können am ehesten abdeckende, lichtdichte Kleidung und aluminiumfoliehaltige Verbände dienen.

Abstract

The period of photosensitization and subsequent photoprotection after fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with aminolevulinic acid (ALA) or methylaminooxopentanoat (MAOP) is not well understood. During the last years many in vitro and in vivo studies were performed to gain more insight into this matter. The data of the reviewed studies are not very valid but first conclusions can be drawn. In general, the duration of the photosensitivity lasts for 24–36 hours. ALA-derivatives seem to induce higher and earlier photosensitization with higher phototoxicity in the tumour tissue than ALA itself. More rapid penetration, homogeneous distribution and higher selectivity is discussed as the main reason for the different characteristics of ALA and ALA-derivatives. In addition, it could be shown, that also the healthy skin can be highly photosensitized after application of ALA or MAOP. Therefore, all areas (neoplastic and healthy skin) treated with a photosensitizer should be kept protected from light after photodynamic therapy and especially fluorescence diagnosis. Otherwise, severe and unwanted phototoxic reactions induced by UV and also visible light may occur up to 36 hours after application of the photosensitizer. For protection light impermeable clothes and aluminium foil containing dressings are recommended.

Institutsangaben

¹ Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

² Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin, Helios Klinikum Wuppertal

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Percy Lehmann · Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin, Helios Klinikum · Arrenberger Straße 20 · 42117 Wuppertal · E-mail: plehmann@wuppertal.helios-kliniken.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31: 233–237 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2005-861109 · ISSN 0340-2541

Einleitung

Die Photosensibilisierung stellt auf der einen Seite die entscheidende Voraussetzung für den Erfolg der Fluoreszenzdiagnostik (FD) und der Photodynamischen Therapie (PDT) dar, auf der anderen Seite kann diese aber zu unerwünschten phototoxischen Reaktionen führen. Zu Beginn der PDT setzte man zur Photosensibilisierung zunächst meist Porphyrine bzw. Porphyrin-Derivate wie z. B. Hämatoporphyrin-Derivate (HPD), Dihämatoporphyrin-ester (DHE) und Porfimer-Natrium (PF) ein [1]. Da aber nach systemischer Applikation dieser Substanzen auch die normale Haut Porphyrine metabolisiert und diese nur sehr langsam abgebaut werden können, waren die Patienten über Wochen bis hin zu Monaten lichtempfindlich, so dass die Patienten zur Vermeidung phototoxischer Reaktionen über diesen langen Zeitraum hinweg das Sonnenlicht meiden mussten [2]. Diese Tatsache führte insbesondere in der Dermatologie zu der Entwicklung topischer Photosensibilisatoren. Sie können direkt auf die Haut appliziert werden und es resultiert daraus lediglich eine lokal begrenzte Lichtempfindlichkeit. In vergleichbarer Form wurde vor einigen Jahren die Creme-PUVA/Bade-PUVA-Therapie von der systemischen PUVA-Therapie abgeleitet und in den klinischen Alltag integriert. Lokale PUVA-Therapien haben ebenfalls den entscheidenden Vorteil, dass keine unerwünschte Lichtempfindlichkeit, insbesondere der Augen, auftritt und dass vor allem die Photosensibilisierung der Haut maximal zwölf Stunden anhält [3].

In den 90er Jahren wurde innerhalb der topischen Photosensibilisatoren nun nach solchen mit möglichst hoher Selektivität für Tumorgewebe und geringer Toxizität für die normale Haut gesucht. Da die Aminolävulinsäure (ALA) als Vorstufe der Porphyrine selbst nicht photosensibilisierend wirkt, sondern erst ihre endogene Umwandlung in Porphyrine durch Tumorzellen zu dem gewünschten phototoxischen Effekt führt, konnte durch ihren Einsatz die Toxizität in der topischen PDT deutlich gesenkt werden [4,5]. Jedoch ist ALA chemisch betrachtet eine Säure und kann wegen ihrer Hydrophilie Zellmembranen schlecht durchdringen [6]. Deshalb wurden ALA-Derivate auf ihre potenziellen Einsatzmöglichkeiten in der PDT untersucht. Durch Veresterung der ALA entsteht das Methyl-amino-oxo-pentanoat (MAOP), ein wesentlich lipophileres Molekül als ALA selbst. MAOP kann besser Membranen penetrieren und damit konnte die Anreicherung und die Homogenität im Tumorgewebe deutlich gegenüber der reinen ALA gesteigert werden [7]. Mittlerweile ist in verschiedenen In-vivo-Studien die Photosensibilisierung nach Applikation von ALA und ALA-Derivate verglichen worden. Im Folgenden werden die daraus resultierenden Ergebnisse zusammengefasst.

Photobiologische Studien

Photobiologische Studien im Mausmodell mit ALA

Van der Veen et al. führten Untersuchungen mit ALA an UV-B-vorbestrahlten und vorher unbestrahlten Nacktmäusen durch. Bei allen Mäusen wurde über vier Stunden ALA appliziert und anschließend wurden die behandelten Hautareale entweder direkt oder erst sechs Stunden nach Applikationsende mit insgesamt 100 J/cm² sichtbarem Licht (bei einer Leistung von entweder 50 oder 100 mW/cm²) bestrahlt. Die vorher *unbestrahlte Haut* zeigte eine wesentlich stärkere Reaktion bei der verzögerten Bestrah-

lung sechs Stunden nach Applikationsende als bei der Bestrahlung direkt nach Applikation. Eigene neuere Untersuchungen an nicht lichtexponierter menschlicher Haut ergaben ähnliche Ergebnisse: Auf normaler Haut war bei Bestrahlung zwölf Stunden nach Abschluss einer dreistündigen ALA-Applikation eine wesentlich stärkere Reaktion und Schmerzhaftigkeit aufgetreten als bei der Bestrahlung direkt nach Applikation (persönliche Mitteilung, Neumann et al., unveröffentlichte Daten). Van der Veen et al. stellen fest, dass die Bestrahlung an der vorher *unbestrahlten Haut* bei Halbierung der Leistung von 100 auf 50 mW/cm² und gleichbleibender Gesamtdosis (100 J/cm²) zu 3,5fach stärker ausgeprägten phototoxischen Reaktionen führt als bei 100 mW/cm². Bei *UV-B-vorbehandelter Haut* war die Reaktion bei beiden Bestrahlungsarten (50 bzw. 100 mW/cm²) gleich intensiv. Interessanterweise kam es bis fünf Stunden nach der jeweiligen PDT zu einem erneuten Anstieg der Fluoreszenzintensität in allen untersuchten Geweben. Längere Fluoreszenzverläufe nach PDT wurden leider nicht erhoben [8]. Insgesamt scheinen die Reaktionen an der normalen Haut stärker von dem Bestrahlungszeitpunkt nach Applikation der ALA und der Leistung abhängig zu sein als in UV-B vorbelasteter Haut. Somit könnte zumindest theoretisch bei der PDT die normale Haut durch die Wahl einer höheren Leistung geschont werden.

Auch die Grundlage, in der die ALA gelöst wird, scheint eine wichtige Rolle bei der Photosensibilisierung zu spielen. So konnten Casas et al. [9] bei Mäusen mit einem transplantierten Adenokarzinom unterschiedliche Maxima der Porphyrinkonzentration nach ALA-Applikation in Creme oder Lotion messen. In Tumorzellen war die maximale Konzentration (nach drei Stunden) unabhängig von dem Vehikel, d. h. Tumorzellen können sowohl aus der Creme als auch aus der Lotion ähnlich gut ALA aufnehmen und zu Porphyrinen metabolisieren. Die normale gesunde Haut dagegen konnte aus der Creme bereits nach 1,5 Stunden die maximale Porphyrinkonzentration synthetisieren. Jedoch bei Anwendung der Lotion wurde dieser Level erst nach drei bis acht Stunden erreicht. Insgesamt lag bei allen Geweben die Porphyrinkonzentration nach Gabe der Lotion deutlich über der nach Creme-Applikation, so dass die Abgabe/Aufnahme der ALA aus einer Lotion prinzipiell höher zu sein scheint. Zudem wurde die Porphyrinanreicherung in verschiedenen Organen (Leber, Milz, Niere) bestimmt und es konnte auch hierbei eine stärkere systemische Aufnahme der ALA aus der Lotion als aus Creme festgestellt werden [9,10]. Die höhere Aufnahme der ALA aus der Lotion führt demnach auf der einen Seite zu einer ausgeprägteren Photosensibilisierung, auf der anderen Seite aber auch zu einer stärkeren systemischen Anreicherung.

Photobiologische Studien im Mausmodell mit ALA-Derivaten

Juzeniene et al. untersuchten ALA und verschiedene veresterte Formen (Methyl-, Hexyl-, Octylester) hinsichtlich ihrer Porphyrininduktion in Nacktmäusen nach topischer Applikation. Bei allen eingesetzten ALA-Konzentrationen (0,5%; 2%; 10% oder 20%) konnte eine ähnliche Zeitkinetik und Porphyrinbildung gemessen werden mit nahezu konstanten Porphyrinwerten zwischen vier und 24 Stunden. Alle Ester dagegen führten zu einer Porphyrinakkumulation, die zwischen sechs und zwölf Stunden ihren maximalen Wert erreichte, also früher als bei ALA. Der Porphyringehalt korrelierte mit der steigenden Ester-Konzentration bis zur Konzentration von 10%. Somit werden aus ALA-Ester-Deriva-

ten zwar erst mit zeitlicher Verzögerung Porphyrine gebildet, das Maximum der Porphyrinbildung wird allerdings bei ALA-Ester-Derivaten schon wesentlich früher erreicht als bei ALA. Der direkte Vergleich der ALA mit den Ester-Derivaten ergab, dass die Porphyrinkonzentrationen nach ALA-Ester-Gabe um den Faktor 1,5 höher lagen als nach den ALA-Applikationen. Die lipophilen Ester, insbesondere in niedriger Konzentration, bleiben vermutlich zunächst stärker im Stratum corneum oder an anderen zellulären Komponenten gebunden und stehen damit anfangs entsprechend geringer für die Porphyrinbiosynthese zur Verfügung. Mittels Fluoreszenzdiagnostik konnte nachgewiesen werden, dass ALA acht Stunden nach topischer Applikation systemisch wirksam wird und daraus eine generalisierte Photosensibilität resultiert, wohingegen diese bei MAOP auf das behandelte Areal beschränkt bleibt [10]. Insgesamt scheinen im Mausmodell ALA-Ester im Vergleich zur ALA schneller die maximale Porphyrinkonzentration zu erzielen und diese ist zudem höher als bei ALA. Zudem bleibt ihre Photosensibilisierung auf das Behandlungsareal beschränkt. Obwohl die Haut von Nacktmäusen nicht direkt mit normaler menschlicher Haut oder Hauttumoren vergleichbar ist, geben die Resultate aber wahrscheinlich dennoch entscheidende Aufschlüsse über das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen ALA-Derivate.

Photobiologische Studien beim Menschen mit ALA

Rhodes et al. untersuchten die Porphyrinfluoreszenz und Phototoxizität bei gesunden Probanden nach Iontophorese mit ALA. Zum einen wurden sechs verschiedene ALA-Konzentrationen mit 100 J/cm² sichtbarem Licht und zum anderen eine bestimmte ALA-Konzentration mit aufsteigenden UVA-Dosen (6,25; 12,5; 25; 50 J/cm²) sechs Stunden nach Iontophorese bestrahlt. Die Porphyrinfluoreszenz erreichte bei geringen ALA-Dosen bereits nach drei Stunden ihr Maximum und war nach neun bis zehn Stunden wieder negativ, dagegen zeigten höhere ALA-Dosen erst nach fünf bis zehn Stunden das Fluoreszenzmaximum, welches erst nach 24 Stunden wieder den Ausgangswert zurückfiel [11]. Der Eintritt der Photosensibilisierung in der normalen Haut ist somit von der ALA-Konzentration abhängig.

Die Porphyrinproduktion aus ALA scheint aber auch von der UV-Vorbelastung des behandelten Areals abzuhängen. So konnten Beckerath et al. eine deutlich geringere Porphyrinproduktion im Mausmodell nach akuten UV-Belastungen feststellen als an unbestrahlter Haut [12]. Das UV-Licht führt nach wenigen Wochen zu einer Verdickung des Stratum corneum (Lichtschwiele) und könnte damit das Penetrationsverhalten der ALA verändern [13]. Dementsprechend konnte bei Ratten durch Abflachung des Stratum corneum mittels Tesafilmaustrich die ALA-Penetration und nachfolgende phototoxische Reaktion deutlich gesteigert werden im Vergleich mit vorher unbehandelter Haut [14]. Beim Menschen konnte an den chronisch lichtexponierten Unterarmen eine deutlich verminderte Porphyrinproduktion beobachtet werden als an den lichtgeschützten Oberarmen [12]. Die Ursache hierfür könnte ebenfalls an einer sonnenlichtbedingten Veränderung der Hautpermeabilität für die entsprechenden Substanzen liegen, dies konnte aber bisher noch nicht sicher geklärt werden.

Wennberg et al. haben mittels Mikrodialysekatheter die Penetration und Konzentration von ALA vor und nach Photodynamischer Therapie in normaler Haut und bei Basalzellkarzinomen vergli-

chen. Eine Nadel wurde ca. 0,5–1 mm tief in die Haut gesteckt und über eine kontinuierliche Absaugung wurden alle 30 Minuten Proben gesammelt. Diese neue Technik ermöglichte erstmals eine Analyse von Substanzen in der Dermis. Bereits 15 Minuten nach Applikation stieg die ALA-Konzentration in den Basalzellkarzinomen an, während in der normalen Haut fast keine ALA nachzuweisen war. Die mittels PDT behandelten Basalzellkarzinome (BCC) wiesen 2,5 Stunden nach Bestrahlung eine Abnahme der ALA-Konzentration auf 1/3 des Ausgangswertes auf, wogegen dieses in unbestrahlten BCC konstant blieb [15]. Vergleichende Untersuchungen mit ALA-Derivaten bleiben abzuwarten.

In einer weiteren Studie von Fritsch et al. wurden Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome und normale Haut mit 20%iger ALA über ein bis 24 Stunden behandelt und anschließend die Porphyrinkonzentrationen bestimmt. In der erhobenen Zeitkinetik zeigte sich, dass die Tumoren bereits nach zwei- bis sechsständiger ALA-Applikation maximale Porphyrinmengen erreichten. Die normale Haut dagegen zeigte eine kontinuierliche Zunahme der Porphyrinkonzentration bis zu 24 Stunden, diese war aber im Vergleich immer geringer als in den Tumoren [16].

Photobiologische Studien beim Menschen mit ALA-Derivaten

Gerscher et al. [17] verglichen die pharmakokinetischen und phototoxischen Effekte von ALA mit ALA-n-pentylester in der menschlichen Haut. Mittels Iontophorese wurden sechs verschiedene Konzentrationen beider Präparate jeweils auf eine Oberarminnenseite appliziert. Anschließend erfolgte eine Bestrahlung mit einer Xenonlampe (Wellenlänge 640 nm ± 40 nm) mit 100 J/cm². Nach der Iontophorese wurden die behandelten Hautareale von der Flüssigkeit gereinigt. Die Fluoreszenzdiagnostik wurde in 1,5-stündigen Intervallen und die PDT vier, fünf bzw. sechs Stunden nach Applikationsende durchgeführt. Es zeigte sich bei kurzen Inkubationszeiten (0 bis 1,5 Stunden) eine höhere Fluoreszenzintensität bei ALA-n-pentylester als bei ALA. Bei längeren Zeiten (3 bis 7 Stunden) kehrte sich das Verhältnis um und ALA führte zu intensiveren Fluoreszenzen. Das Maximum der jeweiligen Fluoreszenzintensität beider Substanzen lag bei ALA bei 7,5 Stunden nach Iontophorese und bei ALA-n-pentylester bereits bei 4,5 Stunden. Dieses Ergebnis korreliert wiederum mit denen des Mausmodells [10]. ALA-Ester führten zu einem früheren Porphyrinmaximum (6 bis 12 Stunden) als ALA (zwischen 4 und 24 Stunden) [10]. Im Intervall zwischen vier und sechs Stunden war die Fluoreszenzintensität bei beiden Substanzen vergleichbar. Dennoch kam es bei der PDT sechs Stunden nach Iontophorese durch ALA-n-pentylester zu einer wesentlich stärkeren phototoxischen Reaktion als bei ALA. Vier Stunden nach Iontophorese konnte dieser Unterschied nicht mehr festgestellt werden. Histologisch zeigte sich, dass ALA-n-pentylester nach sechs Stunden eine deutlich homogenere Verteilung aufwies als ALA (eine Untersuchung nach vier Stunden wurde nicht durchgeführt). Die Penetrationstiefe war bei beiden Substanzen ähnlich, jedoch wies ALA-n-pentylester eine lineares Konzentrationsprofil vom Stratum corneum bis zur oberen Epidermis und ALA zwei Fluoreszenzmaxima nahe der Hautoberfläche und den Basalzellen auf. Vermutlich führt die homogenere Verteilung des ALA-n-pentylesters nach sechs Stunden zu einer höheren Phototoxizität gegenüber ALA. Als Nebenwirkung trat bei beiden Substanzen eine Hyperpigmentierung auf. Insge-

samt hatte dieser Studie nach der ALA-n-pentylester im Vergleich zu ALA folgende Vorteile: höhere Phototoxizität sechs Stunden nach Iontophorese bei geringerer Dosisabhängigkeit und einer homogenen Verteilung im Tumorgewebe [5].

In einer vorangegangenen Studie untersuchten Gerscher et al. die Porphyrinproduktion, Phototoxizität und Penetration von ALA-n-butylester und ALA-n-hexylester im Vergleich zu ALA. Die höchste Fluoreszenzintensität zeigte sich, ähnlich der oben bereits beschriebenen Ergebnisse, bei ALA nach 7,5 Stunden und bei ALA-n-hexylester bereits nach drei bis sechs Stunden. Zudem war drei und 4,5 Stunden nach Iontophorese die Protoporphyrin-Akkumulation und Phototoxizität bei ALA-n-hexylester höher als bei den anderen zwei Präparaten. Die histologischen Untersuchungen ergaben, dass beide ALA-Ester im Vergleich zur ALA deutlich homogener in der Epidermis verteilt waren, die Penetrationstiefe dieser Substanzen aber ähnlich ist [5]. Somit korrelieren die Ergebnisse dieser beiden Studien gut.

Fritsch et al. untersuchten das Verhältnis der Porphyrinakkumulation zwischen Tumorgewebe (solare Keratose) und normaler umgebender Haut nach ALA- bzw. MAOP-Applikation beim Menschen [18]. ALA wurde stärker vom Tumorgewebe und der normalen umgebenden Haut aufgenommen als MAOP. Jedoch war der Abstand zwischen der Porphyrinkonzentration im Tumor im Vergleich zu der in normaler Haut bei MAOP deutlich größer. Dieses Ergebnis ließ sich sowohl mittels FD als auch biochemisch feststellen [18]. Die höhere Tumor-Selektivität von MAOP stellt damit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der ALA dar, da so eine Schonung der normalen Haut besser gewährleistet werden kann.

Nach eigenen, noch unveröffentlichten Daten kommt es auch in normaler Haut nach Applikation von ALA und MAOP zu einer Photosensibilisierung. Diese trat bei MAOP wiederum schneller ein und war von kürzerer Dauer als bei ALA. Die phototoxische Reaktion bei Bestrahlung mit 37 J/cm^2 kaltem Rotlicht erreichte zwölf Stunden nach Applikationsende bei ALA und MAOP die ausgeprägtesten Hautreaktionen mit Quaddelbildung, Erythem und intensiv stechendem Brennen. Diese Hautveränderungen schienen bei MAOP etwas geringer ausgeprägt gewesen zu sein als bei ALA, jedoch war unser Stichprobenumfang bisher noch nicht groß genug, um dies sicher postulieren zu können (persönliche Mitteilung, Neumann et al., unveröffentlichte Daten) (Abb. 1).

Photoprotektion

Im Gegensatz zu der systemischen Gabe diverser Photosensibilisatoren ist *nach* der topischen PDT ein Lichtschutz für maximal 24 Stunden empfehlenswert, aber nicht zwingend erforderlich. So konnten Van der Veen et al. im Mausmodell nach Abschluss der PDT ein erneutes Auftreten von Protoporphyrin feststellen, so dass prinzipiell auch nach einer PDT eine erneute Lichtsensibilisierung resultieren kann und damit auch das Risiko einer unerwünschten phototoxischen Reaktion besteht [8]. *Während* der Einwirkzeit des Photosensibilisators vor der Durchführung der Bestrahlung muss jedoch unbedingt ein Lichtschutz angewendet werden, um ein vorzeitiges Photobleaching (Ausbleichen der

Abb. 1 Hautreaktionen nach 3-stündiger ALA- bzw. MAOP-Applikation und einer Bestrahlung mit 75 J/cm^2 Rotlicht direkt und 12, 24, 36, 48 Stunden nach Applikationsende. MAOP führte bei der Bestrahlung direkt nach Applikationsende zu der stärksten Reaktion, während diese bei ALA erst nach 12 Stunden auftritt.

Porphyrine) und frühzeitige phototoxische Reaktionen zu vermeiden. Aufgrund des Absorptionsspektrums der Porphyrine sollte ein Lichtschutz im UVA- und sichtbaren Wellenlängenbereich gewählt werden. Dies ist am einfachsten durch lichtundurchlässige Kleidung oder im Bereich des Kapillitiums durch Tragen eines lichtdichten Hutes zu erreichen. Dabei muss aber beachtet werden, dass Kleidung unterschiedlich stark Licht absorbiert. Das kurzwellige UV-B-Licht wird weitgehend gefiltert, wohingegen das längerwellige UV-A-Licht, also Wellenlängen, die im Absorptionsbereich der Porphyrine liegen, unterschiedlich stark Kleidung durchdringen kann. Synthetische Fasern sind relativ glatt und stellen daher eine nur geringe Barriere dar. Dagegen sind natürliche Fasern (Baumwolle, Wolle, Leinen, Seide) deutlich rauher und damit wesentlich lichtdichter. Darüber hinaus spielt auch die Farbe der Kleidung eine Rolle: Dunkle Farben absorbieren sichtbares Licht wesentlich stärker als helle Farben. Im Gesicht dagegen kann ein lichtundurchlässiger Verband (z.B. mit unterliegender Aluminiumfolie) erforderlich sein. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass ein Lichtschutz auch hinter Fensterglas erforderlich ist, da UV-A-Licht bekanntlich das Fensterglas durchdringt. Eine Abdunklung der Innenraumbeleuchtung ist bei PDT-Patienten jedoch nicht erforderlich, da hier die Lichtintensität normalerweise zu gering ist, um eine phototoxische Reaktion auszulösen. Falls dagegen ein PDT-Patient während oder nach der Einwirkzeit des Photosensibilisators an einem nahe gelegenen Hautareal operiert werden soll, muss streng auf eine möglichst geringe Beleuchtung während der Operation geachtet werden, da es sonst durch die hochenergetischen OP-Lampen zu unerwünschten phototoxischen Reaktionen kommen könnte.

Grundsätzlich ist nach einer Fluoreszenzdiagnostik unbedingt ein strenger Lichtschutz einzuhalten. Selbst wenn die Fluoreszenzdiagnostik keine intensive Fluoreszenz als Zeichen einer erhöhten Porphyrinanreicherung aufweist, ist das untersuchte Hautareal dennoch extrem photosensibel. Ohne Lichtschutz käme es an der behandelten Stelle zu phototoxischen Reaktionen mit Rötung

und stechendem Brennen. Nach einer Einwirkzeit von drei Stunden ohne anschließende Bestrahlung kommt es auch an der normalen Haut sowohl bei Anwendung von ALA als auch MAOP zu einer 24 bzw. 3stündigen Lichtempfindlichkeit (persönliche Mitteilung, Neumann et al., unveröffentlichte Daten). Daher sollte über diesen Zeitraum ein konsequenter Lichtschutz (bedeckende Kleidung/Verbände mit unterliegender Aluminiumfolie) angewandt werden. Sogar ein Schutz mit hochwirksamen physikalischen und chemischen Lichtschutzfaktoren kann nicht ausreichen, da diese überwiegend im UV-B/UV-A-Bereich filtern, die Porphyrine jedoch weitere Absorptionsbereiche im sichtbaren Wellenlängenbereich besitzen. Es ist sogar denkbar, dass chemische Filter selbst phototoxische Reaktionen auslösen können, da sie UV-Licht in sichtbares Licht umwandeln [13]. Eine sinnvolle Protektion könnte eventuell durch getönte physikalische Lichtschutzmittel erreicht werden [13]. So sollte deshalb abdecken Maßnahmen der Vorzug gegenüber Sonnenschutzpräparaten gegeben werden.

Resümee

Die Resultate der bisherigen Studien, die die phototoxischen Effekte zwischen ALA und ALA-Derivaten (z.B. MAOP) vergleichen, sind noch nicht sehr aussagekräftig. Es scheinen jedoch eine schnellere und kürzer andauernde Photosensibilisierung und eine höhere phototoxische Potenz durch die veresterten ALA-Formen induziert zu werden als durch ALA. Dies wird zum einen auf die schnellere Penetration, zum anderen auf die homogenere Verteilung der Ester in der Haut zurückgeführt. Zudem scheint die Selektivität für Tumorgewebe bei MAOP deutlicher ausgeprägt zu sein als bei ALA. Unseren Erfahrungen nach kommt es auch in normaler Haut nach Applikation sowohl von MAOP als auch ALA zu einer Photosensibilisierung, diese tritt aber bei MAOP schneller ein und hält über einen kürzeren Zeitraum an als bei ALA.

Sowohl bei der PDT als auch bei der FD wird die photosensibilisatorhaltige Substanz auf die Läsion und die gesunde Umgebung (ca. 1 cm) appliziert, um klinisch noch nicht sichtbare, aber bereits veränderte Zellen mit zu erfassen. So kommt es im Tumor selbst, aber auch in seiner Umgebung, zu einer starken Photosensitivität. Werden diese Regionen bei der PDT nicht vollständig bestrahlt oder nach einer FD nicht entsprechend lichtgeschützt abgedeckt, bleiben sie über 24–26 Stunden lichtempfindlich und bei dem Patient kann anschließend durch UV- und sichtbares Licht in diesem Areal eine ungewollte phototoxische Reaktion auftreten. Selbst bei negativer Fluoreszenzdiagnostik sind ausreichende Mengen Porphyrine in der Haut angereichert, die zu unerwünschten phototoxischen Reaktionen bei mangelndem Lichtschutz führen können.

Obwohl man anfangs annahm, dass die PDT die normale Haut nicht belastet, zeigen die hier erwähnten Studie sehr wohl, dass auch die normale Haut nach Applikation von ALA oder ALA-Derivaten deutlich lichtempfindlich wird. Aus diesem Grund sollte unseres Erachtens nach im Anschluss an eine FD und eine PDT si-

cherheitshalber ein Lichtschutz über 24–36 Stunden am besten mit abdeckender, lichtdichter Kleidung/aluminiumfoliehaltigem Verband erfolgen.

Literatur

- 1 Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443–456
- 2 Lehmann P. Kutane Photosensibilisierung und Photoprotektion. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M (Hrsg). *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Blackwell Verlag, 2003: 372–382
- 3 Neumann NJ, Ruzicka T, Lehmann P, Kerscher M. Rapid decrease of phototoxicity after PUVA bath therapy with 8-methoxypsoralen. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1394
- 4 Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143–148
- 5 Gerscher S, Connelly JP, Beijersbergen van Henegouwen GM, MacRobert AJ, Watt P, Rhodes LE. A quantitative assessment of protoporphyrin IX metabolism and phototoxicity in human skin following dose-controlled delivery of the prodrugs 5-aminolevulinic acid and 5-aminolevulinic acid-n-pentylester. *Br J Dermatol* 2001; 144: 983–990
- 6 Lang K, Lehmann P, Bolsen K, Ruzicka T, Fritsch C. Aminolevulinic acid: pharmacological profile and clinical indication. *Expert Opin Invest Drugs* 2001; 10: 1139–1156
- 7 Gardlo K, Ruzicka T. Metvix. *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3: 1672–1678
- 8 Veen van der N, Bruijn HS, Star WM. Photobleaching during and re-appearance after photodynamic therapy of topical ala-induced fluorescence in UVB-treated mouse skin. *Int J Cancer* 1997; 72: 110–118
- 9 Casa A, Fukuda H, Battle AM. Tissue distribution and kinetics of endogenous porphyrins synthesized after topical application of ALA in different vehicles. *Br J Cancer* 1999; 81: 13–18
- 10 Juzeniene A, Juzenas P, Iani V, Moan. Topical application of 5-aminolevulinic acid and its methylester, hexylester and octylester derivatives: considerations for dosimetry in mouse skin model. *Photochem Photobiol* 2002; 76: 329–334
- 11 Rhodes LE, Tsoukas MM, Anderson RR, Kollias N. Iontophoretic delivery of ALA provides a quantitative model for ALA pharmacokinetics and PpIX phototoxicity in human skin. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 87–91
- 12 Beckerath von M, Juzenas P, Ma LW, Iani V, Löfgren L, Moan J. The influence of UV exposure on 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX production in skin. *Photochem Photobiol* 2001; 74: 825–828
- 13 Hölzle E. *Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2003: 353–371
- 14 Goff BA, Bachor R, Kollias N, Hasan T. Effects of photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid on normal skin of hairless guinea pigs. *J Photochem Photobiol B* 1992; 31: 239–251
- 15 Wennberg AM, Lönnroth OL, Larson G, Krogstad AL. Delta-aminolevulinic acid in superficial basal cell carcinomas and normal skin – a microdialysis and perfusion study. *Exp Dermatol* 2000; 25: 317–322
- 16 Fritsch C, Lehmann P, Stahl W, Schulte KW, Blohm E, Lang K, Sies H, Ruzicka T. Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesions after topical photodynamic application of 5-aminolevulinic acid. *Br J Cancer* 1999; 79: 1603–1608
- 17 Gerscher S, Connelly JP, Griffiths J, Brown SB, MacRobert AJ, Wong G, Rhodes LE. Comparison of the pharmacokinetics and phototoxicity of protoporphyrin IX metabolized from 5-aminolevulinic acid and two derivatives in human skin in vivo. *Photochem Photobiol* 2000; 72: 569–574
- 18 Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of 5-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 218–221