

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-b-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.

