

Die antimikrobielle Photodynamische Therapie – ein Überblick

Wie wirksam ist die aPDT als zusätzliche Maßnahme in der Parodontitis- und Periimplantitisbehandlung?

Angela Bergmann, Pantelis Petrakakis

Eine am Anfang dieses Jahres durchgeführte Umfrage der Firma bredent medical ergab bei Anwendern der antimikrobiellen Photodynamischen Therapie (aPDT) eine hohe Kundenzufriedenheit (Abb. 1a). Insbesondere zeigte sich in mehr als 90,0 % der Anwenderpraxen eine hohe Zufriedenheit mit den klinischen Ergebnissen und der Qualität des dort eingesetzten Helbo-Systems (Abb. 1b), das bereits seit mehr als 15 Jahren in Deutschland erfolgreich in der Zahnmedizin eingesetzt wird.

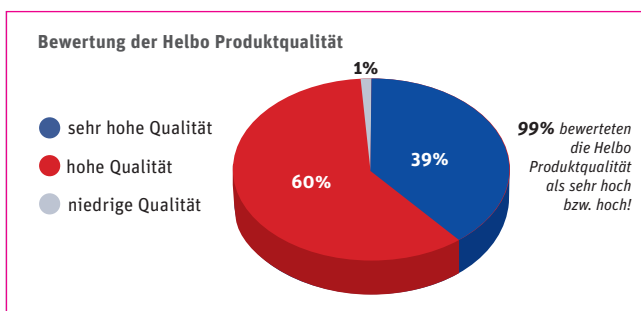


Abb. 1a

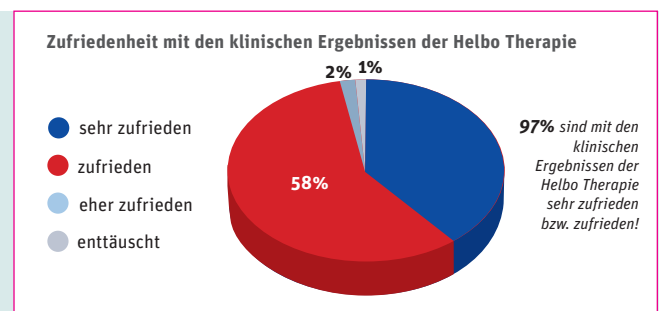


Abb. 1b

Die aktuelle Evidenz zur klinischen Wirksamkeit der PDT bei der Parodontitis- und Periimplantitistherapie steht jedoch teilweise im Widerspruch zu den Ergebnissen der aktuellen Evaluation. Dies war Anlass, die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Publikationen genauer zu analysieren.



Abb. 2

Überblick

Grundlagen und Funktionsmechanismen der Photodynamischen Therapie

Die Wirkmechanismen der PDT wurden im Jahr 1900 erstmalig durch den Medizinstudenten Oscar Raab beschrieben und als „Photosensitation“ bezeichnet [1]. Seine eher zufällige Entdeckung der zytotoxischen Wirkung von Licht einer bestimmten Wellenlänge auf Geißeltierchen legte den Grundstein für die Untersuchung der seinerzeit sogenannten „phototoxischen“ Phänomene [2]. Die Prägung des Begriffs „photodynamisch“ erfolgte vier Jahre später durch den Mikrobiologen Hermann von Tappeiner, Raabs damaligem Mentor an der Königlichen Universität zu München.

Die PDT ist ein non-invasives Verfahren, welches die Aktivierungsenergie einer bestimmten Wellenlänge einer Lichtquelle (z. B. eines Lasers oder auch einer LED Lampe) auf einen Farbstoff nutzt, um diesen in einen energetisch höheren Zustand zu versetzen [3,4]. Durch die Laserwirkung erfolgt eine lichtinduzierte, nicht-thermische Inaktivierung von Zellen, Mikroorganismen und Molekülen [5]. Das Wirkprinzip der PDT ist dabei relativ einfach. Ein Farbstoff, der als Photosensibilisator bzw. Photosensitizer bezeichnet wird, bindet sich an die Zielzelle und wird durch Licht aktiviert. Zur PDT werden überwiegend Porphyrine eingesetzt, die sich insbesondere durch ihre Affinität zur Lipidschicht von Bakterienzellwänden auszeichnen [6]. Niedrigenergielaser eignen sich besonders gut für die Aktivierung der Farbmoleküle, da sie ein homogenes und intensives Licht erzeugen, welches sehr gut auf den Absorptionsmechanismus des Photosensibilisators eingestellt werden kann [5,7]. Durch die Lichtaktivierung erreicht der Photosensibilisator einen energetisch höheren Zustand [3, 5, 7]. Dieser führt im Zielgewebe über einen Energietransfer zu einer Anregung des Umgebungssauerstoffs, der dadurch seinerseits in einen energetisch höheren Zustand versetzt wird. Dadurch entstehen u. a. freie Radikale (z. B. Hydroxyl- und Superoxidradikale) und es erfolgt eine Überführung von Sauerstoff in einen aggressiven Singulettzustand. In der Folge kommt es in den angefärbten Mikroorganismen zu einer Oxidation der Zellwände und somit zu ihrer Abtötung bzw. Inaktivierung [3,8,9]. Diskutiert wird auch die direkte Schädigung der Bakterien-DNA durch die generierte Sauerstoffspezies [10]. Der selektive, spezifische Effekt auf die Zellwände bzw. die DNA der Bakterien ist – neben der selektiven Bindungsaffinität des porphyrinhaltigen Farbstoffs an Bakterienzellwände – offensichtlich auf die kurze Lebensdauer und den geringen Aktionsradius des Singulett-Sauerstoffs, die geringe Diffusion des Farbstoffs sowie auf spezielle Schutzmechanismen körpereigener Zellen zurückzuführen [3,6,7]. Die photodynamische Wirkung erfolgt somit nur in nächster Nähe zum Photosensitizer [7]. Aufgrund der selektiven Wirkung auf Mikroorganismen werden die zu diesem Zweck eingesetzten Verfahren in der Zahnheilkunde auch als antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) (Gerät siehe Abb. 2) bezeichnet [7]. Bezeichnungen wie die Photoaktivierte Chemotherapie (PACT), die Photodynamische Desinfektion (PDD) oder die Photoaktivierte Desinfektion (PAD) beschreiben das gleiche Verfahren, sind herstellerspezifisch und sind letztendlich als Synonyme für die aPDT zu verstehen [7].

Voraussetzungen zur Durchführung einer PDT

Für den wirksamen Einsatz der PDT werden folgende vier Komponenten benötigt [3,7,11]:

- Farbstoff (Photosensitizer),
- Lichtquelle,
- Lichtleiter und
- Sauerstoff

Der Photosensitizer muss eine bestimmte Viskosität und Konzentration haben, damit die Anfärbung der Mikroorganismen erfolgen kann. Eine höhere Konzentration bewirkt eine bessere Durchdringung des Biofilms und somit die Zerstörung der Bakterien innerhalb dessen [3]. Die Wellenlänge der Lichtquelle und das Absorptionsmaximum des Farbstoffs müssen aufeinander abgestimmt sein, da sonst die photodynamische Wirksamkeit eingeschränkt ist [3,7,11].

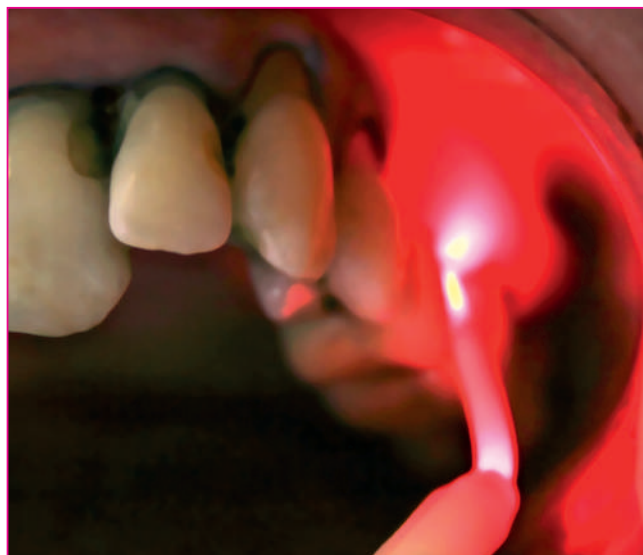


Abb. 3: Anwendung der aPDT nach dem Helbo-Verfahren im Bereich der nicht-chirurgischen PA-Therapie.

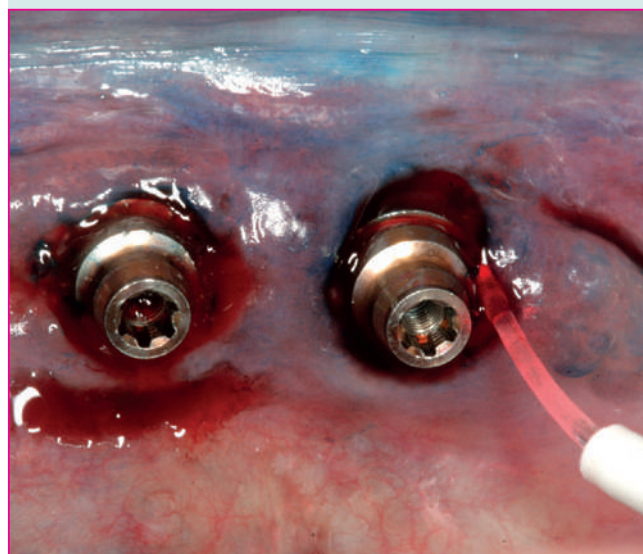


Abb. 4: Anwendung der aPDT nach dem Helbo-Verfahren im Bereich der nicht-chirurgischen Periimplantitistherapie (Abnehmen der Suprastruktur wird dringend empfohlen).

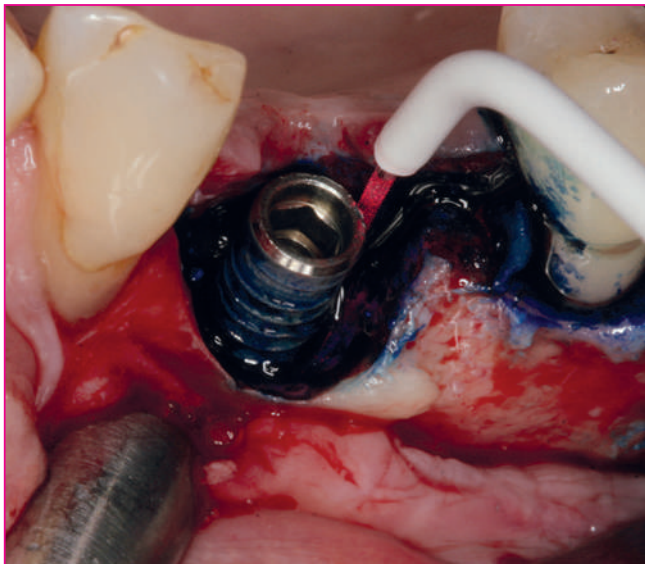


Abb. 5: Anwendung der aPDT nach dem Helbo-Verfahren im Bereich der chirurgischen Periimplantitistherapie.

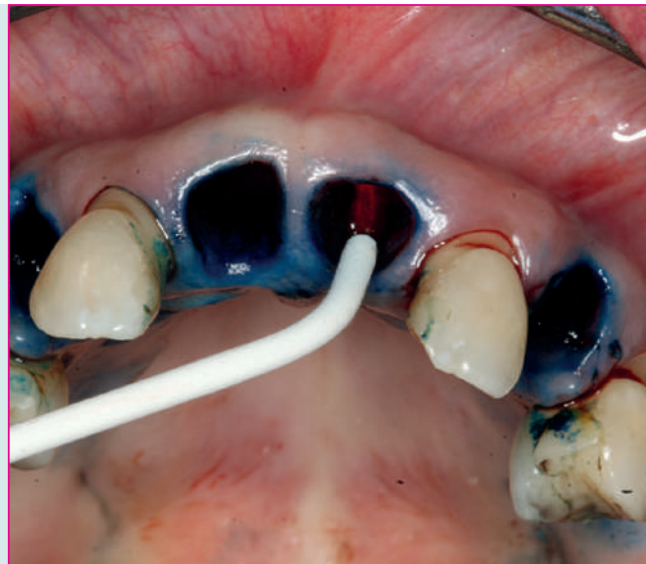


Abb. 6: Desinfektion vor (Sofort-)Implantation mit der aPDT nach dem Helbo-Verfahren.

Anmerkung der Redaktion: Die klinischen Anwendungsbeispiele wurden von Priv.-Doz. Dr. Jörg Neugebauer (Landsberg am Lech) bereitgestellt.

Überschüssiger Farbstoff muss in jedem Fall mit destilliertem Wasser und einer stumpfen Kanüle aus dem Sulkus ausgespült werden, damit die Lichtenergie die angefärbten Bakterien erreicht [3,11].

Als Lichtquelle kommen entweder Laser oder auch LED-Lampen zum Einsatz, die jedoch sehr viel mehr Energie zur Erzeugung des benötigten Lichts verbrauchen und dadurch größere Wärme erzeugen als Lasergeräte. Die Lichtapplikation erfolgt über entsprechend indikationsbezogen eingesetzte Lichtleiter, die im Idealfall gleichmäßig die benötigte Lichtenergie liefern.

Die klassische aPDT wird mit den beiden Phenothiazinfarbstoffen Toluidin- oder Methylenblau (Absorptionsmaxima bei 632 bzw. ca. 660 nm) durchgeführt [7] (Abb. 6). Andere Systeme setzen Indocyaningrün als Photosensitizer ein. Hierbei besteht der therapeutische Effekt neben der photodynamischen Wirkung hauptsächlich auf einer thermischen Zerstörung der Mikroorganismen [3,7]. Diese als Photothermische Therapie (PTT) bezeichnete Maßnahme findet bei einem Absorptionsmaximum ab 800 nm statt und sollte daher von der aPDT abgegrenzt werden [7]. Das Helbo-System arbeitet im Vergleich mit einem speziellen Phenothiazinchlorid (Helbo Blue) und einem Niedrigenergielaser (Helbo TheraLite Laser) bei einer Wellenlänge von 660 nm und einer Leistung von 100 mW.

Wirksamkeit der aPDT

Parodontitistherapie

In zwei systematischen Übersichtsarbeiten war ein Zusatznutzen der aPDT in Kombination mit einem SRP bei nicht-chirurgischer Therapie der aggressiven Parodontitis erkennbar [12,13], während in einem weiteren Review ein Zusatznutzen durch die aPDT infrage gestellt wurde [14] (Abb. 3). Bei zusätzlicher Anwendung einer aPDT zum SRP konnten bessere Ergebnisse klinischer, mikrobiologischer und immuno-

logischer Parameter beobachtet werden, als bei alleinigem SRP [15]. Die Kombination einer einmaligen aPDT mit einer Ultraschallreinigung war hingegen weniger effektiv als eine Ultraschallreinigung in Kombination mit Metronidazol und Amoxicillin [16]. In anderen Untersuchungen waren die klinischen Ergebnisse nach zweimaliger aPDT und nach Einsatz von Metronidazol und Amoxicillin gleichwertig [17,18]. Allerdings zeigte die Antibiotika-Kombination in tiefen Taschen $\geq 7,0$ mm bessere klinische Ergebnisse und eine signifikant größere Reduktion der MMP-8 Level [19].

Eindeutiger sind die Wirkeffekte der aPDT bei chronischer Parodontitis, wenngleich ihre Wirksamkeit auch hier in tiefen parodontalen Taschen eingeschränkt zu sein scheint [20,21]. In einer ganzen Reihe RCT führte die aPDT in Verbindung mit einem SRP zu einem signifikanten Zusatzeffekt auf die klinischen Parameter Sondierungstiefe, Blutungsindex und klinischer Attachmentlevel [22-25] sowie zu einem Rückgang bestimmter parodontopathogener Leitkeime [26] im Vergleich zu einer SRP als alleiniger Maßnahme.

Wissenschaftlich gesehen ist derzeit noch unklar, ob die einmalige Anwendung für einen therapeutischen Zusatznutzen ausreicht oder ob mehrmalige Einsätze der aPDT notwendig sind und wie groß die Perioden zwischen den einzelnen Anwendungen sein sollen/dürfen [22-24,27-32].

Therapie periimplantärer Erkrankungen

Bei der nicht-chirurgischen Periimplantitis-Behandlung sind signifikante Wirkpotenziale der aPDT auf klinische und mikrobiologische Parameter sowohl bei alleiniger [33-35] als auch adjunktiver Anwendung erkennbar [36-39]. Trotz der eingeschränkten Zahl hochwertiger Studien wird in der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) auf Grundlage der derzeitigen Erkenntnisse für den Einsatz einer

aPDT bei der nicht-chirurgischen Therapie der Periimplantitis (Abb. 4, 5) eine starke Empfehlung ausgesprochen [40].

Wirkpotenziale der aPDT bei Rauchern und Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes konnten in mehreren Übersichtsarbeiten und RCT einerseits keine Zusatzeffekte der adjunktiven Anwendung einer aPDT auf Entzündungsmediatoren sowie klinische und immunologische Parameter beobachtet werden [41-48]. Andererseits ergab im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit der zusätzliche Einsatz der aPDT bei einem mechanischen Debridement signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion der Sondierungstiefen und Blutungsindizes im Vergleich zum mechanischen Debridement als alleiniger Maßnahme bei der Periimplantitis-Therapie von Diabetes Patienten [49].

Bei Rauchern sind aufgrund der heterogenen Studienergebnisse klinische, immunologische und mikrobiologische Zusatzeffekte beim Einsatz einer aPDT in der Parodontitistherapie nicht eindeutig belegbar [42,48,50-53]. Allerdings hatte der mehrfache zusätzliche Einsatz einer aPDT in einer klinischen Vergleichsstudie eine signifikante Reduktion parodontopathogener Keime zur Folge, die ähnlich effektiv war wie der zusätzliche antibiotische Einsatz einer Kombination aus Metronidazol und Amoxicillin [54].

Bei der Therapie einer periimplantären Mukositis sind erste Erkenntnisse vielversprechend [55,56].

Ursachen für die Heterogenität der Studienlage

Die aktuelle Evidenz zur Anwendung der aPDT ist durch die heterogenen Aussagen zur Wirksamkeit des Verfahrens als adjunktive Maßnahme zum Scaling und Root planing (SRP) im Rahmen von Parodontalbehandlungen sowie der Dekontamination von Implantatoberflächen bei periimplantären Erkrankungen entsprechend eingeschränkt. Der Autor einer narrativen Übersichtsarbeit zur aPDT [3] führt die heterogene Studienlage zur Wirksamkeit der aPDT u. a. darauf zurück, dass in klinischen Studien wie der von Bombeccari et al. [57] nicht optimal aufeinander abgestimmte Systeme verwendet werden, was zu einer eingeschränkten Wirksamkeit des antimikrobiellen Effekts führt.

In mehreren systematischen Reviews wird auf weitere potenzielle Fehlerquellen hingewiesen, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse beitragen können. Der Durchmesser der Fiberoptik kann beispielsweise einen Einfluss auf die Ausgangsleistung und somit auf die Energieübertragung auf das Zielgewebe haben [13,36,58-60]. Der Einsatz unterschiedlicher Lichtquellen, Wellenlängen und Photosensitizer schränkt die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse weiter ein [13,36,37,60-65]. Aus diesem Grund wird der Einsatz standardisierter Lichtübertragungsquellen und Wellenlängen in klinischen Vergleichsstudien gefordert [37,58].

In verschiedenen Publikationen wurde zudem nicht zwischen Niedrigenergielasern unterschiedlicher Wellenlängen und

den eingesetzten Photosensitizern und ihrer Wirkungsweise (PDT vs. PTT) unterschieden [36,59,60,64,66-68].

Heterogene Studiendesigns der zur Verfügung stehenden klinisch kontrollierten und randomisierten klinischen Untersuchungen sind u. a. durch die Auswahl der Probanden und die geringen Stichprobengrößen [63], unterschiedlich langer Bestrahlungszeiten [32,58,60,63], die Häufigkeit der Laseranwendungen [13,32,58,62] und die unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten bedingt [12,14,62,63]. Kritisch wird auch der Umstand betrachtet, dass in keiner der Studien unerwünschte Nebenwirkungen auf Patientenseite dargestellt und analysiert werden [62,63]. Daher besteht die Forderung, dass Effektmodifikatoren wie etwa das Rauchen und systemische Erkrankungen zukünftig in den Studiendesigns beachtet werden [12,13,36,64].

Ein weiterer nicht unwesentlicher Kritikpunkt der Autoren eines systematischen Reviews bestand in der gepoolten Auswertung der aPDT-Wirkung auf die Parodontitis in ihrer aggressiven und chronischen Verlaufsform. Da es sich um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt, müssen diese voneinander getrennt evaluiert werden [69]. Zugleich wurde kritisiert, dass das Vorhandensein von Blut im Sulkus während der aPDT-Therapie in keiner der einbezogenen Studien berücksichtigt bzw. dokumentiert worden ist. Insbesondere unter dem Aspekt, dass hohe Proteinkonzentrationen die bakterizide Wirkung der aPDT einschränken können, sind Verzerrungen der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Fazit

Die vorliegende Übersicht verdeutlicht, dass die aPDT ein techniksensitives Verfahren ist, welches erst durch das Zusammenspiel seiner Einzelkomponenten und durch die Erfahrung der Anwender seine Wirksamkeit optimal entfalten kann.

Vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Studienlage sowie der häufig nicht-indikationsgerechten Verwendung der Laser- bzw. Lichtsysteme liegt die Empfehlung nahe, in zukünftigen randomisiert kontrollierten klinischen Studien Herstellerangaben des jeweiligen Systems strikt zu beachten und geeignete Lichtleiterquellen sowie eine auf den jeweiligen Photosensitizer abgestimmte Wellenlänge zu verwenden. In systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sollten nur Studien mit vergleichbaren Parametern berücksichtigt werden. Zusätzlich sollte in den berücksichtigten Studien deutlich auf die unterschiedlich verwendeten Komponenten hingewiesen werden.

Mit Blick auf die hohen Risiken einer Resistenzbildung bei lokaler Anwendung von Antiseptika sowie bei lokaler und systemischer Gabe von Antibiotika könnte die evidenzbasierte aPDT zukünftig durchaus als eine sinnvolle Alternative als unterstützende Maßnahme zur Keimreduktion in Betracht gezogen werden. ■



Scan mich – Literatur oder
Tel.: 08025/5785
E-Mail: leser@pipverlag.de