

Photodynamische Therapie oder Photothermale Therapie

Wo liegt der Unterschied?

Die Lasertherapie mittels fotoaktivierbarer Substanzen gilt als minimalinvasive Behandlungsoption, die auch aufgrund ihrer bakteriziden Wirkung zunehmend in der Zahnmedizin zum Einsatz kommt. Oft wird hierbei zwischen Photodynamischer und Photothormaler Therapie unterschieden, doch worin liegt der Unterschied? Der folgende Artikel gibt einen Überblick über Wirkungsweisen, Indikation und rechtliche Definition der verschiedenen Therapieformen.

Dr. Marcus Engelschalk

■ Im Rahmen der Parodontitis- und Periimplantitis-therapie ist der Einsatz von Lasern in der Literatur seit Längerem ausführlich beschrieben. Hierbei kamen sowohl Festkörperlaser (Nd:YAG, Er:YAGG, Er,Cro:YSGG) als auch Diodenlaser mit unterschiedlichen Erfolgen und Nebenwirkungen zur Anwendung. Durch die Einführung von fotoaktivierbaren Substanzen/Photosensitizern kam es zur Verwendung von Lasern niedrigerer Wellenlängen im Rahmen der sogenannten Photodynamischen Therapie (PDT) mit dem Ziel einer größeren Selektionsfähigkeit der Behandlung und einer Reduzierung möglicher Nebenwirkungen im angrenzenden Gewebe.

Drei Wirkungsweisen

Aktuell kann die PDT als additive Therapiemöglichkeit bei der Dekontamination von Wurzel- und Implantatoberflächen durch photochemische Prozesse gesehen werden.¹⁻³ Das Ziel dabei ist die nicht thermische Elimination von Mikroorganismen sowie Zellen und deren Metaboliten.⁴⁻⁶ Diese fotoaktivierbaren Substanzen besitzen meist zahlreiche alternierende Kohlenstoffdoppelbindungen. Durch die Lichtabsorption wird das Atom vom Grundzustand in einen angeregten Singulettzustand angehoben.^{4,7-10}

Physikalisch können in diesem Zusammenhang drei Wirkungsweisen unterschieden werden:

- die plasmonische Photothermale Therapie (PPTT)
- die Photodynamische Therapie (PDT)
- die Photothermale Therapie (PTT)

Plasmonische Photothermale Therapie

Die plasmonische Photothermale Therapie (PPTT) verwendet plasmonische Nanopartikel als hoch photoabsorbierendes Mittel und kann somit eine wesentlich höhere selektive und effiziente Tumortherapie darstellen.¹¹⁻¹³

Photodynamische Therapie

Die Photodynamische Therapie (PDT) oder auch antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) beruht auf



der Bindung fotoaktivierbarer Substanzen bzw. Photosensitizern an der bakteriellen Membran und deren Aktivierung mit Licht geeigneter Wellenlänge. In der Parodontitistherapie sind als Photosensibilisatoren unter anderem Toulidinblau, Methylenblau, Erythrosin und Hämatoporphyrin als Substanzen bekannt.^{4,5,14-16} Methylenblau wie auch Toluidinblau sind sehr effektiv bei der Inaktivierung grampositiver wie auch gramnegativer parodontalpathogener Bakterien.¹⁷⁻¹⁹ Allerdings scheinen insbesondere gramnegative Keime aufgrund des Aufbaus ihrer Bakterienmembran resistenter gegenüber der Photodynamischen Therapie zu sein.^{20,21} Diese bakteriziden Effekte der PDT im Rahmen der Parodontitisbehandlung wurden in In-vitro-Studien an Bakterienkulturen sowie in Plaque- bzw. Biofilmmodellen untersucht.^{22,23} Auch Ergebnisse von In-vivo-Studien zeigten einen reduzierten Einfluss der PDT auf die Anzahl von Parodontalpathogenen sowie klinischen Entzündungszeichen nach der Parodontaltherapie.^{8,24-28} Nur wenige klinische Studien haben die Wirksamkeit der PDT im Rahmen der Parodontaltherapie untersucht.²⁹⁻³⁷ Die

Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit chronischer Parodontitis die PDT zusätzlich zu Scaling und Wurzelglättung (SRP) nach drei und sechs Monaten zu einer signifikanten Verringerung der Blutung bei Sondieren führt. Bislang konnten nur zwei Studien eine Verbesserung der Sondierungstiefe und des klinischen Attachmentlevels bei kombinierter Anwendung der PDT mit SRP nach drei und sechs Monaten nachweisen.^{35,36} Für einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten zur Wirksamkeit der PDT liegt derzeit nur eine einzige klinische Studie vor.³⁸

Photothermale Therapie

Die Photothermale Therapie (PTT) verwendet ebenfalls lichtabsorbierende Flüssigkeiten, um eine Schädigung von Tumorzellen oder -gewebe hervorzurufen. Diese Flüssigkeiten können im Gewebe vorkommende natürliche Chromophoren mit niedrigster Absorptionsfähigkeit oder extern zugeführte Lösungen sein wie z.B. Indocyaningrün (ICG). Auch hier erfahren die Elektronen durch die Absorption des Laserlichts eine Anhebung in einen angeregten Zustand. Bei dem Zurückfallen dieser angeregten Elektronen auf ihre Ausgangsschalen wird Energie abgegeben, was hier in Form von kinetischer Energie geschieht und dementsprechend zu einer Überhitzung der direkten Umgebung des lichtabsorbierenden Stoffes führt. Dies kann bei einer lokalen Zell- oder Gewebeerstörung genutzt werden.³⁹

Indikation

Die Wahl von photothermal einsetzbaren Flüssigkeiten ist zum einen abhängig von ihrer Absorptionsfähigkeit, zum anderen von ihrer Effizienz in der Umsetzung von Licht zu Hitze. Diese Faktoren können helfen, die Höhe der benötigten Laserenergie zur Schädigung der Zielzellen bzw. des Zielgewebes zu reduzieren und gleichzeitig unbeabsichtigte Nebeneffekte zu vermeiden. PTT wird heute in der Tumormedizin zur Behandlung und Entfernung maligner Tumore in Kombination mit Laser der Wellenlänge zwischen 650 nm und 980 nm eingesetzt. Hierbei werden diese direkt für mehrere Minuten mit lokaler Hitzeentwicklung angewendet.

Somit ist der Aktionsradius bei der PTT durch die Hitzeentwicklung auf das betroffene und vor allem angefärbte Gewebe begrenzt und durch die reduzierte Energie auch eine ungewünschte Nebenwirkung auf angrenzende Strukturen minimiert. Der Aktionsradius der PDT mit ihrem Singulett-Sauerstoff ist aber aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit auf 0,02 µm beschränkt. Somit ist die biologische Wirkung der Photosensibilisatoren zum Zeitpunkt ihrer Aktivierung lokal stark begrenzt und an ihre Lokalisation gebunden.

Rechtliche Einordnung

Aktuell werden sowohl die Farbstoffe für die PDT als auch für die PTT von den Herstellern als Medizinpro-



Für meine
Beißer
nur das Beste



Perio Green® zerstört auf Grundlage der photodynamischen Therapie (PDT) effektiv Bakterien im Biofilm, in parodontalen Taschen und auf Implantaten.

Mehr Informationen unter: www.periogreen.com

dukte eingestuft. Die Definition sowie die Einordnung von Produkten in den Bereich der Medizinprodukte wird in Deutschland durch das Medizinproduktegesetz (MPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 11 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, geregelt. Zweck dieses Gesetzes ist es, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.

Demnach werden Medizinprodukte grundsätzlich definiert als Stoffe oder Gegenstände, die zu diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen verwendet werden. Ihre Hauptwirkung liegt im physikalischen oder physiochemischen Bereich. Ihre Zwecke sind laut MPG bestimmt zur

- Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen;
- Untersuchung, Ersatz oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Empfängnisregelung.

Das im Zusammenhang mit Medizinprodukten verwendete Zubehör gilt aber als Gegenstand, der selbst nicht als Medizinprodukt gesehen wird, sondern nach seiner vom Hersteller speziell festgelegten Zweckbestimmung zusammen mit einem Medizinprodukt zu verwenden ist, damit das Medizinprodukt entsprechend der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung angewendet werden kann.

Somit ist eine klare Abgrenzung zu Arzneimitteln gegeben, die ihre Hauptwirkung im pharmakologischen, metabolischen oder immunologischen Bereich definieren. Gerade aber diese genaue Abgrenzung zu den Arzneimitteln wird in der Bewertung der Anwendung von Photodynamischer Therapie (PDT) oder Photothermischer Therapie (PTT) in der Praxis auch hinsichtlich des juristischen Hintergrundes bedeutsam.

In einem Urteil des 1. Zivilsenats des BGH vom 24.06.2010 (Az: I ZR 166/08) zum Thema „Wettbewerbsverstoß durch Inverkehrbringen eines mangels Zulassung verkehrsunfähigen Arzneimittels: Abgrenzung zwischen Funktionsarzneimittel und Medizinprodukt – Photodynamische Therapie“ wird hierzu klar Stellung bezogen:

In dem hier verhandelten Fall stellte die Beklagte das insbesondere in der Krebstherapie eingesetzte Mittel P. her und vertrieb es als Medizinprodukt im Rahmen der Photodynamischen Therapie zur Bekämpfung von bestimmten Tumoren. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Bildung und Wirkung von Singulett-Sauerstoff zur Schädigung der Mitochondrien in den Zellen. Nach Meinung des Gerichts habe das in diesem Falle verwendete Mittel bei seiner Verwendung im Rahmen der Photodynamischen Therapie eine pharmakologische Wirkung, weil es im Rahmen einer vom gerichtlichen Sachverständigen

so bezeichneten untrennbaren Wirkkaskade dazu bestimmt sei, im menschlichen Körper zur Beeinflussung der menschlichen physiologischen Funktionen angewandt zu werden. Es weise aber auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf, die nach der europäischen Leitlinie zur Einstufung und Abgrenzung von Arzneimitteln und Medizinprodukten stark dafür spreche, dass es sich um ein Arzneimittel handle. Das Berufungsgericht hat nicht die bei der Anwendung des Mittels der Beklagten auf physikalischem Gebiet liegende primäre Wirkung, sondern die dadurch ausgelöste, auf pharmakologischem Gebiet liegende weitere Wirkung des Mittels als dessen bestimmungsgemäße Hauptwirkung angesehen. Somit legte es bei der Festlegung einer Photodynamischen Therapie den Leitsatz zugrunde, dass bei der im jeweiligen Einzelfall zu treffenden Entscheidung, ob ein Erzeugnis ein Arzneimittel oder Medizinprodukt ist, neben seinen unmittelbaren Wirkungen auch seine Neben- und Folgewirkungen zu berücksichtigen seien, soweit sie auf immunologischem, metabolischem oder pharmakologischem Gebiet liegen.

Nach Ansicht des Gerichts ist ein Arzneimittel ohne entsprechende Zulassung nicht verkehrsfähig und dessen Vertrieb und Bewerbung daher rechts- und wettbewerbswidrig.

Zusammenfassung

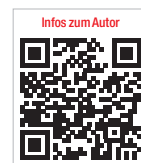
Für einen Zahnarzt in der Praxis, der die Vorteile der PDT bisher in der täglichen Routine in Bereichen der Parodontologie oder Endodontologie kennengelernt und die nachhaltige positive therapeutische Wirkung festgestellt hat, stellt diese juristische Definition eine schwierige Feststellung dar – müssen wir uns doch damit auseinandersetzen, dass ein BGH-Urteil vorliegt, das die Photodynamische Therapie als arzneimittelpflichtig darstellt und somit fast alle bisher auf dem zahnmedizinischen Markt befindlichen Produkte, die als PDT deklariert sind und als Medizinprodukte in den Umlauf gebracht werden, hinsichtlich der Zulassung hinterfragt werden müssen. Somit stellt sich für den Praktiker die Frage, ob nicht aufgrund dieser juristischen Problematik und der Tatsache der Gleichwertigkeit der Therapieergebnisse in der Praxis im Bereich der Keimdesinfektion für Endodontie und Parodontologie zur Photothermalen Therapie (PTT) übergegangen werden sollte. ■



■ KONTAKT

Dr. Marcus Engelschalk

Praxisgemeinschaft für Parodontologie und Implantologie
 Priv.-Doz. Dr. Gonzales & Dr. Engelschalk
 Frauenplatz 11, 80331 München
 info@dr-engelschalk.de
www.dr-engelschalk.de



4. Kongress der European Division

Let there be light!

Brüssel, 11.–12. Juli 2013
www.wfldbrussels2013.com

Sie sind herzlich eingeladen!
Für weitere Informationen
besuchen Sie bitte unsere Website.

Kongresspräsident:

Prof. Samir Nammour (Belgien)

Internationales Organisationskomitee:

Vorsitzender: Prof. Roly Kornblit (Italien)

Dr. Boris Gaspirc (Slowenien)
Dr. Peter Fahlstedt (Schweden)
Prof. Anton Sculean (Schweiz)
Dr. Miguel Vock (Schweiz)
Prof. Ferda Tasar (Türkei)
Prof. Sevil Gurgan (Türkei)
Prof. Christopher Mercer (GB)
Dr. Miguel Martins (Portugal)
Dr. Marina Vitale (Italien)
Dr. Sharonit Sahar-Helft (Israel)
Prof. Lajos Gaspar (Ungarn)
Dr. Dimitris Strakas (Griechenland)
Dr. Kallis Antonis (Griechenland)
Prof. Matthias Frentzen (Deutschland)
Dr. Frederick Gaultier (Frankreich)
Dr. Gérard Navarro (Frankreich)
Prof. Marita Luomanen (Finnland)
Dr. Peter Steen Hansen (Dänemark)
Prof. Julia Kamenova (Bulgarien)
Dr. Emina Ibrahimovic (Österreich)
Dr. Anna Maria Yiannikou (Zypern)
Prof. Igor Shugailov (Russland)
Dr. Oleg Tysoma (Ukraine)
Prof. Assem Soueidan (Frankreich)

Ehrenpräsidenten:

Prof. Lynn Powell, Prof. Isao Ishikawa,
Prof. Hong Sai Loh, Prof. Jean Paul Rocca,
Prof. Norbert Gutknecht

Internationales Wissenschaftskomitee:

Vorsitzender: Prof. Carlo Fornaini (Italien)

Prof. Jean Paul Rocca (Frankreich)
Prof. Norbert Gutknecht (Deutschland)
Prof. Paolo Vescovi (Italien)
Prof. Umberto Romeo (Italien)
Prof. Antoni J. Espana Tost (Spanien)
Prof. Josep Arnabat (Spanien)
Prof. Carmen Todea (Rumänien)
Prof. Adam Stabholz (Israel)
Dr. Thierry Selli (Frankreich)

Organisationskomitee vor Ort:

Vorsitzender: Prof. Roeland De Moor (Belgien)

Marc Tielemans
Daniel Heysselaer
Amaury Namour

Sekretariat: Cristina Barrella Penna

Vorsitzender für Geschäftsbeziehungen und Promotion:

Prof. Roly Kornblit (Italien)

www.wfldbrussels2013.com