

Anforderungen an die antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) zum Einsatz in der oralen Chirurgie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

Welche Systeme sind geeignet und wirksam?

Ein Beitrag von Dr. Sigurd Hafner, München

Mittlerweile ist die antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT) seit über zehn Jahren im Rahmen der Behandlung von Parodontitis und Periimplantitis etabliert. Auch zur unterstützenden Therapie bei Bisphosphonat assoziierten Osteonekrosen im Kieferbereich (BRONJ) und anderen Indikationen bei entzündlichen Geschehen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen aus dem Fachbereich der Oral- und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wird das Verfahren bereits erfolgreich eingesetzt. Grund zur Diskussion geben jedoch die teilweise widersprüchlichen Angaben in der Literatur zur signifikanten Wirksamkeit der Therapie hinsichtlich der Keimreduktion. Bezüglich dieser Problematik muss erwähnt werden, dass die derzeit auf dem Markt erhältlichen Systeme, die eine „Photodynamische Therapie“ versprechen, sich im Aufbau und dem Zusammenspiel ihrer einzelnen Komponenten teilweise deutlich unterscheiden, ebenso in der wissenschaftlichen Evaluation. Für den Behandler sollte es daher wichtig sein, die photochemischen und -biologischen Mechanismen dieses Therapiekonzepts in seinen Grundlagen zu verstehen, nur dann kann er die Anwendung korrekt durchführen und sich auch für das richtige System entsprechend seinem persönlichen Behandlungsspektrum entscheiden. Beachtet werden sollte dabei, dass nur für wenige zugelassene Verfahren randomisierte, klinisch kontrolliert durchgeführte Studien vorliegen. Diese wiederum sind jedoch unerlässlich für die Beurteilung der zu erwarteten Therapieergebnisse und damit für die optimale Entscheidungsfindung.

Indizes: antimikrobielle Photodynamische Therapie (aPDT), PTT (Photothermale Therapie), Photosensibilisator, Photosensitizer, Sterilität

Grundlagen der antimikrobiellen Photodynamischen Therapie (aPDT)

Der Ansatz dieser Therapie liegt in der photochemischen Übertragung von Lichtenergie, zum Beispiel generiert durch einen Laser, auf einen Farbstoff (Photosensibilisator, Photosensitizer). Dieser erreicht dadurch einen energetisch höheren Zustand (Singulettzustand), von dem dieser wiederum auf den Umgebungssauerstoff (Triplettzustand, $^3\text{O}_2$) Energie übertragen kann. Der dabei entstehende hoch aggressive Singulettzustand des Sauerstoffs ($^1\text{O}_2$) kann nun die zuvor angefärbten Mikroorganismen durch die Zerstörung (Oxidation) ihrer Zellwände abtöten beziehungsweise inaktivieren. Sowohl die kurze Lebensdauer des Singulett-sauer-

stoffs ($< 0,04 \mu\text{s}$) und die äußerst geringe Reichweite von dessen Wirkung ($< 0,02 \mu\text{m}$) als auch antioxidative natürliche Schutzmechanismen von Körperzellen erklären den spezifischen Effekt auf die Mikroorganismen (Abb. 1).

Für eine effektive Therapie werden daher mehrere Komponenten benötigt (geeignete Lichtquelle, geeigneter Lichtleiter, geeigneter Farbstoff), die optimal aufeinander abgestimmt sein sollten.

Der Farbstoff (Photosensitizer) muss eine für die Anwendung günstige Viskosität und Konzentration aufweisen, um ein sicheres Anfärben der Mikroorganismen zu gewährleisten. Das Absorptionsspektrum des Farbstoffs sollte dabei ein Maximum im Bereich der verwendeten Lichtquelle haben. Wenn zum Beispiel als Lichtquelle ein Diodenla-

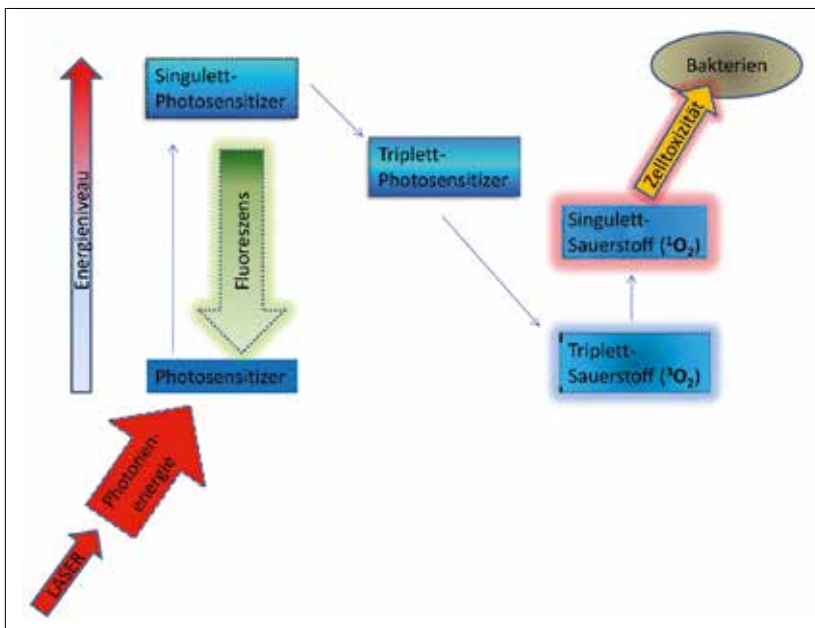


Abb. 1 Unterschiedliche Energieniveaus des Photosensitizers und des Umgebungssauerstoffs

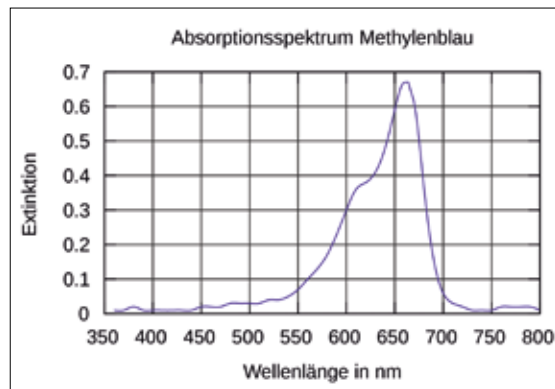


Abb. 2 Absorptionsspektrum eines Photosensitizers (Quelle: siehe *)

ser mit einer Wellenlänge von 810 nm verwendet wird und gleichzeitig ein Farbstoff, zum Beispiel ein Phenothiazinderivat wie Methyl-/Toluidinblau, mit einem Absorptionsmaximum bei 625 bis 664 nm zum Einsatz kommt, so ist die antimikrobielle Wirksamkeit der durchgeführten „photodynamischen Therapie“ fraglich, da die Komponenten gegebenenfalls nicht optimal zusammenpassen. Leider findet sich dieser Fehler immer wieder bereits im Studienansatz von Publikationen, die zu Diskussionen der grundsätzlichen Wirksamkeit der aPDT führen [4]. Gerade diese Studien jedoch können einen Hinweis darauf geben, wie wichtig die Auswahl des richtigen Systems für eine effektive Therapie ist. Hilfreich wäre die grundsätzliche Angabe eines Absorptionsspektrums beziehungsweise die Angabe der photochemischen Eigenschaften des verwendeten Photosensitizers hinsichtlich des Vergleichs unterschiedlicher Publikationen zum Thema aPDT (Abb. 2).

Grundsätzlich ist auch darauf hinzuweisen, dass sich die Anwendung der einzelnen Systeme unterscheidet. So müssen gegebenenfalls sämtliche Farbüberschüsse vor der Bestrahlung mit Licht abgespült werden – vorzugsweise steriles Aqua (H₂O) –, um sicherzustellen, dass genügend Lichtenergie die angefärbten Mikroorganismen tatsächlich erreicht. Ein Farbüberschuss würde durch die hohe Lichtabsorption eine effektive Therapie nicht gewährleisten. Auf der anderen Seite ist eine relativ hohe Farbstoffkonzentration nötig, um eine zuverlässige Diffusion in den Biofilm zu gewährleisten, in dem speziell die pathogenen Bakterien synergistisch veranlagt sind. Auch die vorgegebenen Einwirk-

und Belichtungszeiten sollten zwingend eingehalten werden.

Im Unterschied zur klassischen aPDT mit Toluidin-/Methylblau-Photosensitizern verwenden einige Systeme Indocyaningrün als Photosensitizer. Der Wirkmechanismus basiert neben dem photodynamischen Effekt hauptsächlich auf einer thermischen Destruktion der Mikroorganismen (photothermischer Effekt) und wird daher auch als PTT (Photothermale Therapie) bezeichnet [12,10]. Es ist anzumerken, dass für diese Verfahren nach Kenntnisstand des Autors bislang noch keine In-vivo-Untersuchungen vorliegen, die in der Zahnheilkunde durchgeführt und international anerkannt publiziert wurden.

Einsatz in der Chirurgie

Sollte der Behandler die aPDT auch im Rahmen von chirurgischen Behandlungen oder Implantationen einsetzen, sind neben der zuvor erwähnten notwendigen Kompatibilität der einzelnen Systemkomponenten zwingend auch die Sterilitätsanforderungen bei chirurgischen Maßnahmen zu beachten. Der verwendete Farbstoff (Photosensitizer) muss per se sterilisiert sein. Danach sollte das fertige Produkt (Farbstoffcontainer mit Chargennummer) nach seiner Verpackung erneut sterilisiert werden, zum Beispiel mit Ethylenoxid Gas (EOG). Nur so kann garantiert werden, dass ein steriler Farbstoff in die Wunde eingebracht wird. Auch die verwendeten Lichtsonden müssen sterilisiert und steril verpackt sein, da ein Kontakt der Wundflächen bei der Anwendung häufig unvermeidlich ist. Eine sterile Spüllösung (vorzugsweise steriles Aqua (H₂O)) zur Entfernung von Farbüberschüssen versteht sich von selbst.

Unter Beachtung der genannten Prinzipien kann der Behandler bei der Therapie von Erkrankungen, die mit mikrobiellen Infektionen vergesellschaftet

* Quelle: By Michael Deitert & Tim Moil (Own work) [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC-BY-SA-3.0-2.5-2.0-1.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons

Handelsname	Lichtquelle und Wellenlänge	Farbstoff Photosensitizer	Sterilität Farbstoff	Sterilität Lichtsonden	Zulassung Chirurgie
Aseptim Plus	LED-Diode 635 nm	Toluidinblau	unbekannt	nein	nein
EmunDo	Laser-Diode 810 nm	Indocyaningrün (Photothermische Therapie-PTT)	unbekannt	ja	nein
FotoSan	LED-Diode 620–640 nm	Toluidinblau	nein	nein	nein
Helbo	Laser-Diode 660 nm	Modifiziertes Methylenblau	ja	ja	ja
Pact 300	Laser-Diode 632–644 nm	Toluidinblau	nein	nein	nein
PadPlus	LED-Diode 635 nm	Toluidinblau	nein	nein	nein
perio green	Laser-Diode 808 nm	Indocyaningrün (Photothermische Therapie-PTT)	Fraglich: Anmischen erforderlich!	ja	nein
Photolase	Laser-Diode 810 nm	Modifiziertes Methylenblau	unbekannt	unbekannt	nein

Tab. 1
Systeme zur aPDT
und PTT

sind, erstaunliche Therapieerfolge erzielen. Antibiotische Begleittherapien können teilweise reduziert oder sogar ganz vermieden werden. Sofortimplantationen insbesondere in Regionen, bei denen die zu entfernenden Zähne oder Zahnwurzelreste eine Parodontitis aufweisen, können durch die intraoperative Desinfektion vor der Implantatlagereubereitung und unmittelbar vor der Implantatinsertion an zusätzlicher Sicherheit gewinnen. Neben einer temporären bläulichen Verfärbung der Behandlungsareale sind bisher keine unerwünschten Nebenwirkungen bekannt.

Die antimikrobielle Wirksamkeit unter Berücksichtigung der beschriebenen Anforderungen an das System (Sterilität) lässt sich anhand ausreichender Literatur und eigener langjähriger Erfahrung nachweisen [1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15].

Die Unterschiede einiger auf dem kommerziellen Markt erhältlicher Systeme (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die Tabelle zeigt, dass zurzeit nur das Helbo-System (bredent medical, Geschäftsbereich Helbo) für eine chirurgische Anwendung aufgrund der Sterilität aller einzelnen Komponenten geeignet ist. Dieses Verfahren ist zurzeit auch das einzige, das eine solide wissenschaftliche Studienlage vorweisen kann.

Insgesamt lassen sich für die sterile intraoperative Anwendung der aPDT im Bereich der Oral- und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zahlreiche Indikationen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) nennen:

- Desinfektion im Rahmen der BRONJ-Therapie
- Desinfektion im Rahmen der Therapie von Osteoradionekrosen

- Desinfektion bei Osteomyelitis
- Desinfektion bei Parodontitis und Periimplantitis
- Desinfektion vor Augmentationen
- Desinfektion von prothetischen Aufbauelementen auf Implantaten im Rahmen des Recalls
- Desinfektion bei Wurzelspitzenresektionen und endodontischen Behandlungen
- Desinfektion bei Weisheitszahnentfernungen und Perikoronitis
- Abszessbehandlungen
- Desinfektion im Rahmen der Frakturversorgung bei infiziertem Bruchspalt (Bruchspaltosteomyelitis)
- Desinfektion bei Entfernung von infiziertem Osteosynthesematerial
- Therapie von Pilzkrankungen (Candida, Aspergillose)
- Sinusdesinfektion bei Kieferhöhlenoperationen
- Behandlung bei Wundheilungsstörungen
- Desinfektion von infizierten Haut- und Schleimhautarealen

PRODUKTLISTE		
INDIKATION	NAME	Hersteller/Vertrieb
Antimikrobielle Photodynamische Therapie	Helbo	bredent medical
Implantate	blueSky	bredent medical
Knochenersatzmaterial	BioOss	Geistlich Biomaterials
Membran	angiopore	bredent medical
Osteosynthesematerial	MatrixMandible Trauma	DePuy Synthes



Abb. 3 Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose (BRONJ) im Unterkiefer rechts: Osteomyelitisch veränderte Knochenareale zeigen eine deutliche Anfärbung durch den Photosensitizer (Helbo Blue). Durch Sequestrotomie und Nekroseabtragung ist ein Knochendefekt entstanden. Vor Augmentation erfolgt zunächst eine intraoperative Desinfektion mit dem Helbo-Verfahren

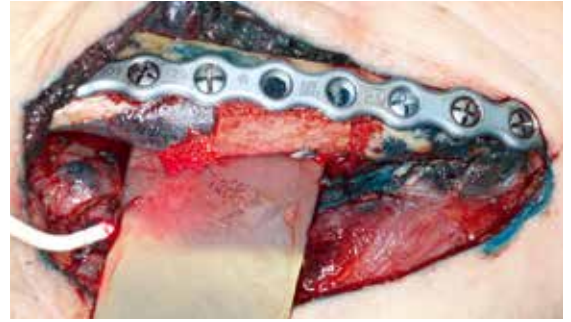


Abb. 4 Patient wie unter Abb. 3 mit eingebrachter Osteosyntheseplatte zur Stabilisierung und Defektüberbrückung durch autologem kortikospongiossem Beckenkammtransplantat



Abb. 5 Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose (BRONJ) im Unterkiefer links: Durch Sequestrotomie entstandener weitlumiger Hohlraum sowie der freiliegende N. alveolaris inferior werden mit dem Helbo-Verfahren desinfiziert



Abb. 6 Patient wie unter Abb. 5 mit eingebrachtem Knochenersatzmaterial zur Defektauffüllung nach aPDT



Abb. 7 Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose (BRONJ) im Oberkiefer rechts: Helbo-Desinfektion des Knochens. Deutlich zu erkennen ist die Fensterung zur Kieferhöhle nach Sequestrotomie

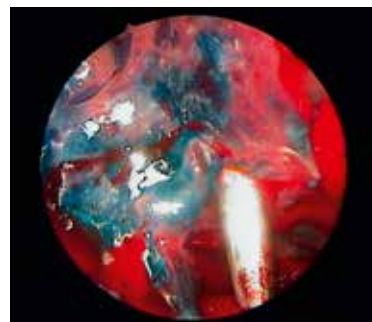


Abb. 8 Patient wie unter Abb. 7 mit Helbo-Blue angefärbter bakteriell besiedelter Kieferhöhlenschleimhaut während der Helbo-Laser-Bestrahlung. Zu erkennen ist eine Sonde im Ostium naturale (natürliche Verbindung zur Nase)

Anwendungsbeispiele

Die folgenden Beispiele zeigen Anwendungen der aPDT (Helbo) im Rahmen der chirurgischen Therapie von Patienten mit Bisphosphonat assoziierten Osteonekrosen (Abb. 3 bis 8). Keinesfalls sollten vergleichbare intraoperative Maßnahmen mit hierfür nicht zugelassenen Systemen durchgeführt werden.

Low-Level-Laser-Therapie (LLLT)

Ein Nebeneffekt (photobiologischer Effekt) der aPDT ist oftmals die positive Wirkung auf die Wundheilung und ein deutlicher Rückgang der Entzündungsparameter, da es sich bei den verwendeten Lichtquellen häufig um Laser handelt, die für eine sogenannte Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) geeignet sind. Es ist anzumerken, dass die-

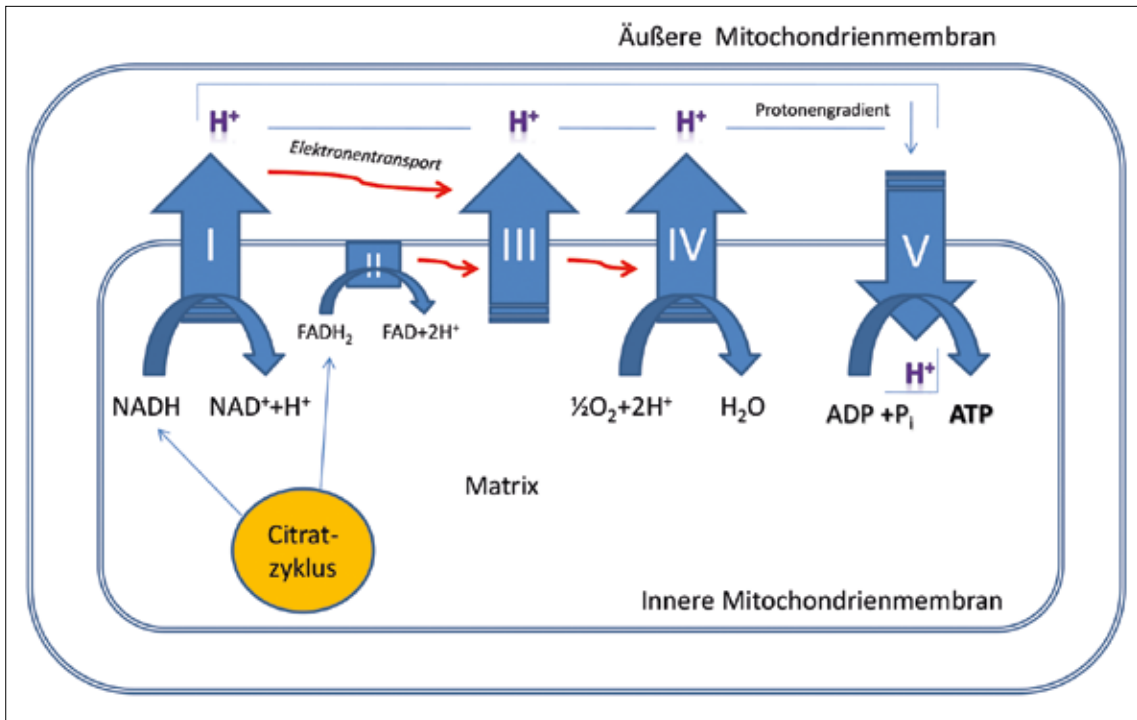


Abb. 9 Mechanismus der Low-Level-Laser-Therapie über Lichtrezeptoren innerhalb der Elektronentransportkette von Mitochondrien; Abb. modifiziert; Quelle: (Karu 1989)

ser Effekt grundsätzlich nicht auf die Bestrahlung des Farbstoffs, sondern nur durch die Bestrahlung der umliegenden Gewebe für ein bis zwei Minuten erreicht werden kann. Dieser regenerierende und stoffwechselaktivierende Effekt beruht unter anderem auf einer Anregung von Lichtrezeptoren der Elektronentransportkette innerhalb der Mitochondrien, wodurch den Zellen schneller und mehr ATP (Adenosintriphosphat) zur Verfügung steht [8].

Zusammenfassung und Ausblick:

Die lokale Anwendung der aPDT mit photochemisch geeigneten Systemen, die auch sterilisierte Einzelkomponenten beinhalten (Helbo), können sicher zur intraoperativen Desinfektion im Rahmen von Behandlungen aus dem Fachbereich der Oral- oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie beitragen. Aufgrund der uns bekannten zunehmenden Resistenzen auf Antibiotika und antiseptischen Spüllösungen wird das Therapieverfahren der aPDT sicherlich an Bedeutung zunehmen und möglicherweise bald auch in anderen chirurgischen und nichtchirurgischen medizinischen Fachgebieten seine Indikationen finden. Als positiver Begleiteffekt ist zudem bei dem Verfahren die analgetische und wundheilungsfördernde Wirkung des Laserlichts erwähnenswert. □



Abb. 10 Patient wie unter Abb. 5 und Abb. 6 mit Bestrahlung der Wundflächen für jeweils 1 bis 2 Minuten im Sinne einer Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) nach mehrschichtigem Wundverschluss. Diese Bestrahlung dient sowohl der Förderung der Wundheilung (LLLT) als auch der erneuten Desinfektion der inneren Wundflächen nach dem Wundverschluss (aPDT)

KONTAKTADRESSE:

Dr. Sigurd Hafner
 Oberarzt
 Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
 Gesichtschirurgie
 Direktor: Prof. Dr. Dr. M. Ehrenfeld
 Lindwurmstraße 2a
 80337 München

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Alwaeli, H. A., et al. (2013). „Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial.“ *Lasers Med Sci*.
- [2] Arweiler, N. B., et al. (2013). „Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study.“ *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 123(6): 532-544.
- [3] Bassetti, M., et al. (2014). „Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial.“ *Clin Oral Implants Res* 25(3): 279-287.
- [4] Bombeccari, G. P., et al. (2013). „Photodynamic therapy to treat periimplantitis.“ *Implant Dent* 22(6): 631-638.
- [5] Braun, A., et al. (2008). „Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial.“ *J Clin Periodontol* 35(10): 877-884.
- [6] Chondros, P., et al. (2009). „Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial.“ *Lasers Med Sci* 24(5): 681-688.
- [7] de Oliveira, R. R., et al. (2009). „Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results.“ *J Periodontol* 80(1): 98-105.
- [8] Karu, T. (1989). „Photobiology of low-power laser effects.“ *Health Phys* 56(5): 691-704.
- [9] Macedo, G. D., et al. (2013). „Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial.“ *Lasers Med Sci*.
- [10] Meister, J., et al. (2014). „Indocyanine green (ICG) as a new adjuvant for the antimicrobial photo-dynamic therapy (aPDT) in dentistry.“ *Lasers in Dentistry*.
- [11] Novaes, A. B., Jr., et al. (2012). „Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile.“ *Lasers Med Sci* 27(2): 389-395.
- [12] Parker, S. (2013). „The use of diffuse laser photonic energy and indocyanine green photosensitizer as an adjunct to periodontal therapy.“ *Br Dent J* 215(4): 167-171.
- [13] Schar, D., et al. (2013). „Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial.“ *Clin Oral Implants Res* 24(1): 104-110.
- [14] Schneider, M., et al. (2012). „The impact of antimicrobial photodynamic therapy in an artificial biofilm model.“ *Lasers Med Sci* 27(3): 615-620.
- [15] Sigusch, B. W., et al. (2010). „Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients.“ *J Periodontol* 81(7): 975-981.

ABSTRACT

At this point, the antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) has been established in the treatment of periodontitis and peri-implantitis for more than ten years. The method has also been used successfully for adjuvant therapy in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) and other inflammatory conditions in the context of oral and maxillofacial surgical procedures. However, the sometimes contradictory data in the literature regarding the efficacy of this therapy in terms of germ reduction require further discussion. The local application of aPDT with photochemically appropriate systems that include sterilized individual components (Helbo) can contribute to intraoperative disinfection as a component of oral and maxillofacial treatments. Because of the increasing prevalence of resistant to antibiotics and antiseptic rinses, the aPDT treatment mode is certain to gain in importance and may soon cover indications in other surgical and non-surgical medical specialties. A positive side effect of the method that is worth mentioning is the analgesic and wound-healing activity of the laser light.

VITA



Dr. Sigurd Hafner

Dr. Sigurd Hafner absolvierte sein Studium der Human- und Zahnmedizin an der Universität des Saarlandes und an der Universität Tübingen und promovierte dort im Jahr 1998. Seit 2002 ist Dr. Hafner an der Klinik und Poliklinik für Mund-,

Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München tätig – zunächst als Assistenz-/Facharzt, seit 2009 als Oberarzt. Die ärztliche Approbation erfolgte im Jahr 2003, der Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Jahr 2007. Dr. Hafner ist unter anderem spezialisiert auf chirurgische und adjuvante Therapien (LLLT, aPDT) bei BRONJ sowie tätig in der Lehre, wissenschaftlichen Forschung und in niedergelassener Praxisvertretung. Seit 2003 hat er rund 150 Patienten mit Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen behandelt.