

Lasertherapie bei HIV-Infektion

(Kurzassessment)

Für den Inhalt verantwortlich:

**Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA**

1031 Wien, Kundmangasse 21

Kontakt: Tel. 01/ 71132-0

ewg@hvb.sozvers.at

1 Hintergrund/ Grundlagen¹

1.1 Interstitielle photodynamische Therapie (IPDT)

Die Photodynamische Therapie (PDT) ist ein lokales minimalinvasives Verfahren mittels Licht, lichtenergieumwandelnden Verbindungen und Sauerstoff, das bisher hauptsächlich in der Behandlung von Tumoren eingesetzt wurde. Nach Verabreichung einer photosensibilisierenden Substanz führt sichtbares Laserlicht, welches durch verschiedene Lichtleiter oder endoskopische Instrumente zum Tumor geleitet wird, zu einer örtlichen lichtinduzierten Gewebsnekrose, die eine Tumorabtragung ermöglichen sollen. Nach Applikation von Photosensibilisatoren in eine großlumige Armvene (früher Photofrin; seit Chlorin kostengünstiger, weniger Wartezeit und weniger Gefahr von Lichtempfindlichkeit) reichert sich diese Substanz selektiv im Tumor an. Anschließend wird der Tumor und das ihn umgebende gesunde Gewebe mit Rotlicht (Helium-Neon-Laser) einer Wellenlänge von meist 630-650 nm bestrahlt. Nach der Anreicherung von entstandenen Sauerstoffradikalen im Gewebe und der darauffolgenden Lichteinwirkung soll es zum Untergang von einzelnen Zellen bzw. Zellverbänden kommen. Diese gezielt applizierte und genau dosierte Lichtbestrahlung soll eine selektive Schädigung des entarteten Gewebes erlauben. Bei der interstitiellen PDT in der Tumorbehandlung beträgt die Lichtdosis 20 Joule/cm^2 bei einer Intensität des Laserlichts ca. 50-100 W. Die Anzahl der Applikatoren und somit auch der verwendeten Glasfasern kann ja nach Tumorgöße und –architektur variieren, der Tumor soll jedoch eine gewisse Größe (2,5 cm Durchmesser) nicht überschreiten². Der Erfolg hängt unter anderem von der exakten Planung und Positionierung der Katheter ab.

Bisher wurde dieses Verfahren hauptsächlich bei oberflächlichen Tumoren zugänglicher Organe wie Haut, Hohlorganen oder HNO-Tumoren angewendet, durch Kombination mit speziellen Kathetersystemen und Lichtleitern können auch solide Tumore oder Tumore parenchymatöser Organe behandelt werden und soll gerade bei oberflächlich wachsenden Rezidiven und Zweittumoren zu einer guten Tumorkontrolle führen. Für Tumore im Kopf-Hals-Bereich wird auf internationale Studien mit einer Tumoransprechrates bis zu 84% und einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit hingewiesen (Volltexte dieser Studien liegen der Autorin nicht vor)³.

Als unerwünschte Wirkungen werden leichte Verbrennungen, Thrombophlebitis, leichte Schmerzen während der Punktion und lokales Brennen während der Injektion genannt¹, aber auch starke Tumornekroseschmerzen, wobei hierfür 48 Stunden vor Applikation des Laserlichts eine Behandlung mit Morphin-Pflaster empfohlen wird³.

1.2 Die intravasale Lasertherapie (ILBI, IV LBI)

Eine weitere Form der Anwendung ist die intravasale Lasertherapie, die in der Literatur auch als intravasale Laserblutbestrahlung, Blutakupunktur, „blood irradiation therapy“ oder „intravenous laser blood irradiation“ bezeichnet wird. Diese Behandlungsform wurde vor ca. 25 Jahren erstmals in der ehemaligen Sowjetunion durchgeführt, 2005 in Deutschland zertifiziert und Ende 2006 in Österreich eingeführt⁴. Die Methode ist ähnlich wie bei der interstitiellen PDT, die Intensität des Laserlichts liegt jedoch bei 1-3 mW (Softlaser) und es stehen auch Laser mit kürzeren Wellenlängenbereichen zur Verfügung (Grünlaser 532 nm, Blaulaser 400-470 nm). Für dieses Verfahren wurde ein spezielles Gerät mit der markenrechtlich geschützten Bezeichnung „weberneedle®blood“ von der Firma Webermedical entwickelt⁵.

Diese deutlich geringeren Laserdosen sollen biostimulatorisch wirken, zur Immunstimulierung, Durchblutungsverbesserung und Aktivierung des Zellstoffwechsels / Zellerneuerung führen, wobei bis dato noch nicht geklärt ist, wie die applizierte Photoenergie zu den entsprechenden Organzellen gelangt, um diese Reaktionen auszulösen. Eine sterile Einmallaserfaser wird mittels Kanüle in eine Vene in der Ellenbeuge oder am Unterarm eingeführt, um dort eine direkte Bestrahlung der weißen Blutkörperchen durchführen zu können. Die Vene sollte möglichst weitlumig sein, um ein möglichst großes Blutvolumen zu erfassen. Die Applikation des Katheters über einen kleinen Butterfly (Applikationskanüle) könne auch von einem/einer ArzthelferIn erlernt werden, es sei nicht immer die Anwesenheit von Arzt/Ärztin erforderlich⁶, kann somit im niedergelassenen Bereich durchgeführt werden.

Durch die Stimulierung der Leukozyten soll es zu immunologischen Effekten, hormonellen und rheologischen Veränderungen des Blutes, einer verbesserten Mikrozirkulation und verminderten Plättchenadhäsion kommen (eine Auflistung der in Aussicht gestellten

Wirkungen siehe unten). Für diese energetische Therapie bei langdauernden chronischen Erkrankungen mit starkem Energieverlust seien 10-20 Behandlungen erforderlich in täglicher oder zweitäglicher Sitzung mit einer Expositionszeit von 20-60 Minuten⁷.

biologische Wirkungen der intravasalen Laserblutbestrahlung⁶:

- Stimulierung der Immunantwort, unspezifisch und spezifisch
- Steigerung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM
- Reduktion zirkulierender schädlicher Immunkomplexe
- Erhöhung der phagozytotischen Aktivität der Makrophagen
- Erniedrigung des CRP
- Stimulierung der Blutbildung
- Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit mit Verbesserung der Mikrozirkulation
- Verbesserung des antioxidativen Enzymsystems
- Stabilisierung der Lipidoxydase in den Zellmembranen
- Stimulation von DNA-Reparaturmechanismen
- generelle antitoxische Wirkung
- Antiallergische, antiarrhythmische, antibakterielle, spasmolytische und analgetische Wirkung
- Verbesserung der Wirkung von Antibiotika
- Reduktion von Nebenwirkungen bei Chemotherapie und Radiatio (als Begleittherapie)
- Verbesserung der Lymphozytenrelationen
- Reduktion der Thrombozytenaggregation
- Verbesserung der Blutrheologie und –viskosität mit antithrombotischen Effekten
- Steigerung der Fibrinolyse
- Eröffnung von Mikrokapillaren und Förderung der Kollateralenbildung
- Verbesserung der Gewebetrophik
- Normalisierung der nervalen Erregbarkeit durch Zellmembranstabilisierung
- Erhöhung der Sauerstoffaufnahme und -sättigung des Blutes
- Verbesserung der arterio-venösen Sauerstoffbilanz
- Auf zellulärer Ebene Verbesserung des mitochondrialen Stoffwechsels mit der Entwicklung von „Giant-Mitochondria“ (Riesenmitochondrien)
- Steigerung der Aktivität der Atmungskette
- Erhöhte ATP-Produktion
- Steigerung der Funktion des Hypothalamus und des limbischen Systems

Abgesehen von Zellstudien liegen zur intravenösen Laserblutbestrahlung bisher Arbeiten und Behandlungsdaten praktisch nur aus dem russischen Raum vor (Veröffentlichungen in Englisch sind die Ausnahme), im deutschsprachigen Raum Sammlungen von Einzelfallstudien (10 000 Behandlungen). Als behandelte Krankheitsbilder werden genannt⁷:

- multiple Sklerose
- Autoimmunerkrankungen
- Tinnitus
- Spastik
- Depression
- Malignome
- Immundefizienz
- Hauterkrankungen
- Bronchitis
- Antriebsminderung
- Allergische Rhinitis

- Zahnfleischentzündung
- Erschöpfungssyndrom
- Alopezia areata
- Depressive Erschöpfung
- chronische Sinusitis
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen und Migräne
- chronische Lebererkrankungen
- Pilz- und Erregerbelastung
- Burn- Out
- Allergien
- Stoffwechselstörungen
- altersbedingte Makuladegeneration (AMD)
- Glaukome
- chronische Schmerzpatienten
- Parkinson, Diabetes mellitus
- Parodontitis
- Durchblutungsstörungen
- orthopädische Krankheitsbilder
- Angiopathien
- Hypertonie
- grippale Effekte
- Stresssymptomatik

Die intravasale Lasertherapie soll neben der Verbesserung verschiedener pathologischer Laborparameter (z.B. Blutsenkung, CRP), Schleim- und Hustenreduktion bei Bronchitis, Funktionsverbesserung bei Makuladegeneration und Glaukom zu einer Fülle anderer Effekte führen⁶:

- deutliche Verbesserung der allgemeinen Leistungsfähigkeit
- Besserung des Schlafverhaltens und der Vigilanz
- positiver Effekt auf die allgemeine Stimmungslage
- Reduktion des Medikamentenkonsums
- Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage
- Teilweise Statin-vergleichbare Beeinflussung der Hypercholesterinämie
- deutliche Absenkung pathologisch erhöhter Leberwerte
- Reduktion der Schubfrequenz bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
- Besserung des Allgemeinzustandes und der Mobilität bei MS- Erkrankungen
- positive Beeinflussung therapieresistenter Schmerzsyndrome
- tendenziell positive Beeinflussung des Tinnitus
- Reduktion antihypertensiver Medikamente bei schweren Hypertonien
- tendenziell positive Beeinflussung von Makulopathien

Die positiven Effekte sollen 3-6 Monate anhalten, als Nebenwirkungen werden Schwindel und Übelkeit berichtet. Die biologischen Mechanismen seien laut Weber et al (2007) äußerst komplex und bedürfen weiterer klinischer Untersuchungen sowie umfangreicher Grundlagenstudien.

1.3 Anwendungsbereich HIV-Infektionen

Es wurde in die Datenbank PubMed, Cochrane und CRD (Centre for Reviews and Dissemination) folgende Suchstrategie eingegeben:

[(photodynamic laser therapy) OR (intravenous laser blood irradiation) OR (low level laser therapy)] AND HIV.

Die Suche ergab 6 Treffer (in PubMed; keine Treffer in Cochrane und CRD), davon 3 Zellstudien, 1 Review über die Anwendung bei analen intraepithelialen Neoplasien, wobei die AutorInnen im Abstrakt festhalten, dass keine kontrollierten Studien verfügbar sind. Ein aktueller RCT berichtet über Parodontitisbehandlung (mit oder ohne Laser) bei 12 HIV-PatientInnen⁸, die 6. Publikation berichtet über die Anwendung von PDT bei einem einzelnen Patienten mit Kaposi-Sarkom⁹. In beiden Studien wurde der Laser nicht als energetische Therapie zur Steigerung der Immunlage eingesetzt (Einschätzung der Wirksamkeit mittels Blutkontrolle), sondern anhand von klinischen Outcomes die Wirksamkeit einer nicht-chirurgischen Behandlungsform überprüft. Somit kann über die Wirksamkeit von Lasertherapie zur Besserung der Immunlage von HIV-PatientInnen derzeit keine Aussage getroffen werden.

2 Zusammenfassung

Es konnten nach einer Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und CRD (Centre of Reviews and Dissemination) 2 Studien an HIV-PatientInnen gefunden werden, wobei ein RCT die Anwendung von intravasaler Lasertherapie (1-3 mW) bei HIV-PatientInnen zur Behandlung von Parodontitis überprüfte, die 2. Publikation ein Fallbericht über PDT (höhere Lichtintensität) bei Kaposi-Sarkom ist.

Da es derzeit kein einheitliches Behandlungsschema für photodynamische Lasertherapie im Allgemeinen und intravasaler Lasertherapie im Speziellen gibt, ist die Verwendung von Laserart und Dauer der Behandlung bei unterschiedlichen Krankheiten unklar und eine anwenderinduzierte Überversorgung nicht auszuschließen. Auch die Auswahl der geeigneten patientenrelevanten Outcomes ist unklar, und fraglich, ob die Wirksamkeit einer Maßnahme einzig an veränderten Surrogatmarkern ablesbar ist.

Die möglicherweise vielversprechenden Ergebnisse im Bereich der Tumorbehandlung (hochdosierte Laserleistung von 50-100 mW) können nicht ungeprüft auf die intravasale Lasertherapie (niedrige Laserleistung 1-3 mW) übertragen werden. Die übermittelte Phase-I-Studie berichtet von PDT an 4 Frauen und 1 Mann mit Lebermetastasen, das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren, die PatientInnen befanden sich im fortgeschrittenen, metastasierten und therapierefraktären Stadium. Bei Behandlung von jüngeren, frisch diagnostizierten HIV-PatientInnen mittels intravasaler Lasertherapie sind Studienpopulationen und Lasertherapie nicht vergleichbar, die Übertragbarkeit der berichteten Erfolge aus der zitierten Phase-I-Studie nicht zulässig.

Moshkovska und Mayberry aus Großbritannien unterzogen diese Therapieform 2004 einer kritischen Prüfung und kamen zu dem Schluss, dass Softlasertherapie (zu der ILBI gezählt wird), von den Einen als magisches elektrotherapeutisches Wundermittel, von den Anderen als nutzlos angesehen wird. Schon damals sahen die AutorInnen einen Bedarf an RCTs und Standards (Behandlungsdauer, -frequenz)¹⁰. Diese liegen bis dato weder für HIV-PatientInnen noch für die vielen anderen genannten Krankheitsbilder vor.

Vor Durchführung derartiger Experimente an PatientInnen sind eine detaillierte Aufklärung

(Risiken einer ungeprüften Therapiemethode) und deren Zustimmung erforderlich.

Die biologischen Wirkmechanismen der intravasalen Lasertherapie sind weitgehend ungeklärt. Besserungen des Krankheitsbildes können bei Einzelfallstudien (ohne Kontrollgruppe) Zufall sein oder bei chronischen Erkrankungen mit Regression zur Mitte (regression to the mean) erklärt werden. Ohne kontrollierte Studien an Menschen kann über Sicherheit und vor allem Wirksamkeit von neuen Behandlungsformen keine Aussage getroffen werden, wobei die aussagekräftigen, patientenrelevanten Outcomeparameter noch zu definieren sind.

Literatur

-
- ¹ Engelmann K, Mack MG, Eichler K et al Interstitielle Photodynamische Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen: Erste Ergebnisse einer in vivo Phase I-Studie. Fortschr Röntgenstr 2003; 175: 682-687
- ² Tonn JC Lokale Hirntumortherapie –Wunsch und Realität. NeuroTransmitter 4.2007: 66- 75
- ³ Lorenz K, Maier H Die Photodynamische Therapie zur Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Journal Onkologie online Ausgabe 01-08: <http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=1585>, abgerufen am 15.05.2012.
- ⁴ Weber M, Fußgänger T, Wolf T Die intravasale Laserblutbestrahlung – Vorstellung einer neuen Therapiemethode. Dt. Ztschr f Akup 50, 3/2007: 12-21
- ⁵ <http://www.webermedical.com/de/online-shop/>, abgerufen am 16.05.2012
- ⁶ Weber M, Fußgänger T, Wolf T Die intravasale Laserblutbestrahlung (Blutakupunktur) als neuartige biologische Therapie bei Systemerkrankungen. Schmerz & Akupunktur 1/2006: 2-10
- ⁷ Weber M Die intravenöse Laserblutbestrahlung –neueste Fallbeispiele aus der ärztlichen Praxis. http://www.weber-medical.com/pictures/intravenoese_blutbestrahlung.pdf, abgerufen am 15.05.2012.
- ⁸ Noro Filho GA, Casarin RC, Casati MZ, Giovani EM. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: A split-mouth, randomized clinical trial. Lasers Surg Med. 2012 Apr;44(4):296-302
- ⁹ Tardivo JP, Del Giglio A, Paschoal LH, Baptista MS. New photodynamic therapy protocol to treat AIDS-related Kaposi's sarcoma. Photomed Laser Surg. 2006 Aug;24(4):528-31
- ¹⁰ Moshkovska T, Mayberry J It is time to test low level laser therapy in Great Britain. Postgrad MEd J 2005; 81; 436-441: 436-441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1743298/pdf/v081p00436.pdf>, abgerufen am 16.05.2012