



# Photobiomodulation in der Wundheilung: Was berücksichtigen wir nicht?

Cristiane Miranda Franca, DDS, PhD,<sup>1</sup> Juanita J. Anders, MD, PhD,<sup>2</sup> und Raymond J. Lanzafame, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Post Graduate Program in Biophotonics Applied to Health Sciences, Nove de Julho University, Sao Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Anatomy, Physiology, and Genetics, Edward Hébert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland.

<sup>3</sup> Raymond J. Lanzafame, MD PLLC, Rochester, New York.

Photomedicine and Laser Surgery, Volume 34, Number 2, 2016, © Mary Ann Liebert, Inc., Pp. 51–52 DOI: 10.1089/pho.2015.4073

«In einer Wissenschaft, die so unmittelbar praktisch ist wie die Medizin, und in einer Zeit, in der eine so rasche Anhäufung von Fakten stattfindet, wie es in unserer der Fall ist, sind wir doppelt verpflichtet, unser Wissen der Gesamtheit unserer Berufsbrüder zugänglich zu machen. Wir wollen eine Reform, keine Revolution; wir wollen das Alte bewahren und das Neue hinzufügen.»<sup>1</sup> **Die Wundbehandlung ist wahrscheinlich eines der ältesten und schwierigsten Gebiete der Medizin. Das Ausmaß des Problems und die sozialen Kosten der Wundbehandlung werden deutlich, wenn man bedenkt, dass es allein in den Vereinigten Staaten jedes Jahr 1 Mio Brandverletzungen, 50 Mio elektive chirurgische Inzisionen, 50 Mio traumatische Wunden und mehr als 6 Mio Patienten mit chronischen Wunden gibt.**<sup>2-4</sup> Die Leitlinien der offiziellen Wundheilungsgesellschaften, Gremien, Organisationen und Behörden auf der ganzen Welt werden im Konsens erstellt und sind evidenzbasiert. Sie sind dynamisch und werden ständig aktualisiert. Zu den Mindestbestandteilen dieser Leitlinien sollten gehören: (1) Literaturübersicht, (2) Definitionen, (3) diagnostische Kriterien, (4) Patientenschichtung, (5) Komorbiditäten, (6) Vorbereitung des Wundbetts, (7) spezifische Wundbehandlung, (8) gegebenenfalls Behandlung des gesamten Patienten, (9) fortlaufende Pflege und (10) Messungen der Behandlungseffektivität/Ergebnisse.<sup>3</sup>

Seit den ersten klinischen Berichten und Studien über die Rolle der Photobiomodulation (PBM) bei der Wundheilung in den späten 1980er<sup>5</sup> und 1990er Jahren<sup>6-8</sup> wurden große Anstrengungen unternommen, um die Mechanismen zu verstehen, durch die PBM-Effekte bei der Wundheilung auftreten. Auf dem Gebiet der Wundheilung wurden beträchtliche Fortschritte in der Kenntnis der PBM-Mechanismen auf grundlagenwissenschaftlicher und präklinischer Ebene erzielt; diese Erkenntnisse spiegeln sich jedoch nicht vollständig in der klinischen Praxis wider. Für diejenigen, die routinemäßig mit der PBM arbeiten oder sie untersuchen, stellt sich nicht die Frage, ob sie funktioniert (sie funktioniert!) oder wie sie funktioniert (es gibt noch so viel zu erforschen, aber die grundlegenden Mechanismen sind

bekannt). Das Hauptproblem ist die Frage, warum die PBM 45 Jahre nach der ersten Beschreibung von Mester<sup>9</sup> immer noch nicht vollständig in die Leitlinien der Wundheilungsgesellschaften aufgenommen oder als Routine in der Wundversorgung empfohlen wird. Die Antworten mögen je nach Fachgebiet, Land, Gruppe oder Interessengebiet unterschiedlich ausfallen, aber wenn man in der Literatur nach guten wissenschaftlichen Daten sucht, sind gut konzipierte klinische Studien leider selten.

Ein Punkt, der bei akuten Wunden und chirurgischen Inzisionen nicht berücksichtigt wird, ist die Tatsache, dass in den meisten Protokollen PBM drei- oder mehrmals wöchentlich über mehrere Wochen hinweg angewendet werden sollte, was insbesondere für Gesundheitsdienste nicht praktikabel ist. Es sollten Anstrengungen unternommen werden, um alternative PBM-Schemata zu entwickeln, die die erwarteten Gewebereaktionen einer besseren Heilung mit möglichst wenigen Anwendungen auslösen. Dies würde die Verlässlichkeit der PBM-Behandlung erhöhen, da die Compliance der Patienten verbessert und die Kosten gesenkt würden. Für diejenigen, die akute oder chirurgische Wunden behandeln, gibt es Hinweise darauf, dass PBM, die während der transoperativen Zeit<sup>10</sup> oder in der unmittelbaren post-operativen Phase angewendet wird, ideal ist, um eine Kaskade von Ereignissen in der Entzündungsphase auszulösen, die die Kontraktion der Wunde, die Chemotaxis und Aktivierung von Phagozyten, die Makrophagenpolarisierung und die Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten sowie die Kollagenorganisation umfasst. **Alle drei klassischen Phasen der Wundheilung (Entzündung, Proliferation und Umbau) können mit einer einzigen frühen Intervention während der Entzündungsphase moduliert werden, was zu einer schnelleren und besseren Wundheilung führt.**<sup>10,11</sup> Wenn nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) in der unmittelbaren postoperativen Phase verschrieben werden, werden dieselben pathologischen Prinzipien angewandt, wodurch ein Eingriff in die anfänglichen Mediatoren der Entzündung erfolgt. Dies ist ein unterdrückender Eingriff, der keine Verbesserung der endgültigen Qualität der Wunde bewirkt.

Das Management ist völlig anders, wenn der Arzt mit einer chronischen Wunde konfrontiert ist, ebenso wie die Pathogenese der Wunde. In den meisten Studien werden nach wie vor heterogene klinische Wunden verglichen. Zu der Gruppe, die als „chronische Wunden“ bezeichnet wird (laut Definition Wunden, die länger als 3 Monate bestehen), gehören venöse Ulzera, Druckgeschwüre, arterielle Insuffizienzulzera, diabetische (mikroangiopathische und neuropathische Ulzera) und andere. Bei Patienten mit Diabetes liegt die Prävalenz von neuropathischen, ischämischen und neuroischämischen Ulzera bei 35 %, 15 % bzw. 50 %.<sup>12</sup> Es ist keine leichte Aufgabe, eine strenge klinische Studie zur Anwendung von PBM oder photodynamischer Therapie (PDT) bei chronischen Ulzera zu konzipieren. Zusätzlich zu den Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Richtlinien müssen die PBM/PDT-Parameter explizit angegeben werden, und es muss eine genaue Diagnose der Läsion gestellt werden, einschließlich der Größe der Wunde, der Durchblutung/Ischämie und der Infektion.

Schindl et al. untersuchten die PBM in einer Serie von 20 Patienten mit rezidivierenden Geschwüren und stellten damals fest, dass die Bestrahlung von der Diagnose und der Größe der Läsion abhing.<sup>8</sup> Eine schwere Ischämie der Gliedmaßen [Knöchel-Brachial-Index (ABI) <0,7 oder ein Zehendruck von <50mm Hg] ohne Revaskularisierung führt zu Amputationsraten von 23% in 12 Monaten.<sup>12</sup> Nur sehr wenige Studien, die PBM oder PDT einsetzen, beschreiben die Durchblutung jeder behandelten Läsion.<sup>13,14</sup> Nur wenige Studien in der Literatur beschreiben die Gewohnheiten der Patienten (Rauchen/Trinken), und keine berücksichtigte diese Gewohnheiten als Kovariablen für das Ergebnis. Dabei handelt es sich um entscheidende, die Wundheilung beeinflussende Faktoren, die in die statistischen Korrelationen einbezogen werden sollten. Aus einigen klinischen Berichten geht hervor, dass die PBM die Größe der Läsion verringern kann. Ist dies (die Verkleinerung der Wunde) ein starkes Ergebnis, um PBM in die Leitlinien aufzunehmen? Jeder Fachmann und jeder Patient möchte eine vollständige Heilung der Wunde erreichen. Eine Verkleinerung der Wunde um 40 % ist im Vergleich zu

den Kontrollen von Vorteil, aber die Person hat immer noch ein Geschwür, eine Tür für Infektionen, Nekrosen und Probleme. Das wünschenswerte Ergebnis ist, die Wunde in kürzerer Zeit und zu geringen Kosten zu schließen. Diese Aussage mag offensichtlich erscheinen, aber es gibt Studien in der Literatur, die belegen, dass die PBM bei chronischen Wunden indiziert ist, weil sie deren Größe reduziert. Studien mit längerer Nachbeobachtung sind von entscheidender Bedeutung. Chronische Geschwüre sind rezidivierend. Kann die PBM das Wiederauftreten verhindern oder hinauszögern? Verhindert oder verzögert die PBM das Auftreten von Rückfällen? Sind die Kosten für die PBM oder PDT attraktiv genug, um in die Protokolle der Gesundheitsdienste aufgenommen zu werden?

Strenge Studien zu dieser Schlüsselfrage liegen nicht vor. Die erfolgreiche Diagnose und Behandlung von Patienten mit chronischen Geschwüren erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der Folgendes umfasst: systemische Krankheitskontrolle, wirksame lokale Wundversorgung (PBM), Infektionskontrolle (PDT), Strategien zur Druckentlastung und Wiederherstellung des pulsierenden Blutflusses. Fehlt einer dieser Schritte, kann der Prüfer nicht erklären, warum die PBM keine signifikant guten Ergebnisse zeigt. Und selbst wenn die PBM bei der Heilung von Geschwüren wirksam ist, ist bekannt, dass einige Geschwüre einfach nicht auf die PBM ansprechen.<sup>15,16</sup> Ohne die oben genannten Informationen wird es weiterhin unmöglich sein zu erklären, warum diese Läsionen nicht auf die PBM ansprechen. Diese Details müssen in der Studienbeschreibung klargestellt werden.

Es werden gute Versuche unternommen. Tardivo et al. haben einen Algorithmus entwickelt, um das Amputationsrisiko und die beste Behandlung für einen diabetischen Fuß zu bestimmen, sei es konservativ (einschließlich PDT) oder chirurgisch.<sup>17</sup> Die PBM wird immer noch zur Gruppe der „alternativen Behandlungen“ gehören, die für nicht heilende Wunden indiziert sind, wenn die nächsten klinischen Studien, die von den Wundheilungsgesellschaften verfolgt werden und auf diesen strengen Parametern basieren, nicht konzipiert werden. Wie Virchow 1860 feststellte, „ist Krankheit nicht etwas Persönliches und Besonderes, sondern nur eine Manifestation des Lebens unter veränderten Bedingungen, die nach denselben Gesetzen abläuft, die für den lebenden Körper jederzeit gelten, vom ersten Augenblick an bis zum Tod.“

## References

1. Virchow RLK. Preface. In: *Cellular Pathology*. London: John Churchill, 1860; pp. vii–viii.
2. Eriksson E. Guidelines for the treatment of wounds. *Wound Repair Regen* 2008;16:721–722.
3. Robson MC, Barbul A. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2006;14:647–648.
4. Richmond NA, Lamel SA, Davidson JM, et al. US–National Institutes of Health-funded research for cutaneous wounds in 2012. *Wound Repair Regen* 2013;21:789–792.
5. Basford JR. The clinical status of low energy laser therapy in 1989. *J Laser Appl* 1990;2:57–63.
6. Sugrue ME, Carolan J, Leen EJ, Feeley TM, Moore DJ, Shanik GD. The use of infrared laser therapy in the treatment of venous ulceration. *Ann Vasc Surg* 1990;4:179–181.
7. Gupta AK, Filonenko N, Salansky N, Sauder DN. The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 1998;24:1383–1386.
8. Schindl M, Kerschman K, Schindl A, Schön H, Heinzl H, Schindl L. Induction of complete wound healing in recalcitrant ulcers by low-intensity laser irradiation depends on ulcer cause and size. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:18–21.
9. Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG. Effect of laser rays on wound healing. *Am J Surg* 1971;122:532–535.
10. Pinto NC, Pereira MH, Tomimura S, de Magalhães AC, Pomerantzeff PM, Chavantes MC. Low-level laser therapy prevents prodromal signal complications on saphenectomy post myocardial revascularization. *Photomed Laser Surg* 2014;32:330–335.
11. de Loura Santana C, Silva D de F, Deana AM, et al. Tissue responses to postoperative laser therapy in diabetic rats submitted to excisional wounds. *PLoS One* 2015;10: e0122042.
12. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220–34.e1–2.
13. Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers—a randomized control trial. *Indian J Surg* 2012;74:359–363.
14. Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MA, Baptista MS. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014;11:342–350.
15. Siqueira CP, de Paula Ramos S, Gobbi CA, et al. Effects of weekly LED therapy at 625 nm on the treatment of chronic lower ulcers. *Lasers Med Sci* 2015;30:367–373.
16. Mannucci E, Genovese S, Monami M, et al. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebocontrolled study—the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. *Acta Diabetol* 2014;51:435–440.
17. Tardivo JP, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Pinhal MA. Development of the Tardivo Algorithm to predict amputation risk of diabetic foot. *PLoS One* 2015;10:e0135707.

Address correspondence to:

Cristiane Miranda Franc, a Post Graduate Program in Biophotonics, Applied to Health Sciences, Nove de Julho University  
Sao Paulo, 04014002, Brazil  
E-mail: cristiane321@gmail.com