

Aktinische Keratosen

Die Zukunft gehört der Feldtherapie

Bei der Behandlung aktinischer Keratosen ist es wichtig, das Feld zu behandeln. Denn wo genau sich ein Plattenepithelkarzinom entwickeln wird, sieht man einer einzelnen Läsion nicht an. Im Rahmen des Jahrestreffens 2016 der American Academy of Dermatology (AAD) gab der Dermatologe Dr. Sean R. Christensen, Assistant Professor Yale University School of Medicine, New Haven, USA, einen Überblick über die Erkrankung und aktuelle Therapieansätze.

SUSANNE KAMMERER

Weltweit nimmt die Inzidenz aktinischer Keratosen (AK) zu. Die Daten sprechen dafür, dass es sich bei AK um eine chronisch-progressive Hauterkrankung handelt, bei der zunächst einzelne Herde sichtbar sind, aber die umgebende Haut (Feld) ebenfalls involviert wird. Diese Ausbreitung kann auch unsichtbar sein. Eine AK wird allgemein als intraepidermales Carcinoma in situ mit einem jährlichen Progressionsrisiko zwischen 0,025 und 16 Prozent (Fortschreiten zu einem Plattenepithelkarzinom) gesehen. Wie gross das tatsächliche Risiko einer malignen Umwandlung ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab (z.B. Akkumulation von Mutationen, Ausmass und Lokalisation früherer Läsionen und Plattenepithelkarzinome). «In der Behandlung der AK geht es nicht primär darum, die akute Erscheinung zu therapieren, denn grundsätzlich besteht für die einzelne Läsion sogar die Möglichkeit einer spontanen Rückbildung», erklärte Christensen. Vielmehr gilt es, die Ausbildung eines Karzinoms auf dem Boden einer aktinischen Läsion zu verhindern und beim Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms Rückfälle zu vermeiden. Hier spielt die Feldkanzerisierung eine Rolle, die beschreibt, dass in einem bestimmten Gebiet, zum Beispiel der Kopfhaut, gleichzeitig mehrere aktinische Keratosen von unterschiedlicher Histologie bestehen können. Es ist nicht vorhersehbar, aus welcher AK sich ein Plattenepithelkarzinom entwickeln wird.

Genetische Veränderungen und therapeutische Konsequenzen

Das Auftreten von AK ist in jedem Fall ein Zeichen dafür, dass die UV-Bestrahlung zu einem Defekt der DNA-Struktur geführt hat und als Folge eine Hautveränderung eingetreten ist. Chronische UV-Exposition ist der stärkste Risikofaktor für die Ausbildung einer AK. Dazu kommen Faktoren wie Hellhäutigkeit und Immunsuppression. Es ist inzwischen bekannt, dass mehr als die Hälfte der AK Mutationen des TP53-Tumor-

suppressorgens aufweisen. Aber auch in histologisch normaler Haut werden diese Mutationen gefunden, und zwar 11-mal häufiger in lichtexponierten Arealen. Bei der genetischen Sequenzierung von normaler Haut des Augenlids wiesen bis zu 32 Prozent der Zellen karzinogene Mutationen auf. Es wurden inzwischen 186 Gene identifiziert, die statistisch signifikant zur Entwicklungssequenz von normaler Haut über AK zum Plattenepithelkarzinom beitragen (1).

Die wichtigste Massnahme zum Vermeiden von AK ist ohne Zweifel der richtige Sonnenschutz. Empfohlen werden ein Sonnenschutzfaktor von mindestens 30 auch auf den Ohren, die Wiederholung des Eincremens nach 2 Stunden, das zusätzliche Tragen eines Sonnenhutes und einer Sonnenbrille. Sogar nachdem bereits einmal ein Plattenepithelkarzinom aufgetreten ist, hilft konsequenter Sonnenschutz. In einer australischen Studie mit über 1600 Patienten konnte dadurch das Risiko einer erneuten Erkrankung um 39 Prozent verringert werden.

Wenn man zusammenfassend davon ausgeht, dass Plattenepithelkarzinome durch eine Häufung von UV-bedingten Genmutationen ausgelöst werden und dabei sowohl sichtbare als auch unsichtbare Veränderungen beteiligt sind, wird klar, dass sich die Therapie nicht auf sicht- und tastbare Läsionen beschränken sollte, sondern dass die Feldkanzerisierung behandelt werden sollte. Christensen verglich die Therapie der AK mit der Unkrautbekämpfung auf einem landwirtschaftlichen Acker: Es sei besser, ein Sprühflugzeug einzusetzen, statt Hand an die einzelne Pflanze zu legen. «Die läsionsgerichtete Therapie wirkt nicht gegen Tausende prä-maligner Klone, die sich in einem Feld mit Sonnenschäden befinden», so der Referent. Es stellt sich die Frage, welche Therapie sich für welchen Patienten am besten eignet, denn es stehen sehr unterschiedliche Verfahren zur Verfügung (Tabelle). Zur topischen Anwendung eignen sich 5-Fluorouracil, Imiquimod und Ingenolmebutat. Systemisch lässt sich mit Acitretin oder

Tabelle:

Aktinische Keratosen (AK) und Plattenepithelkarzinome (SCC) - Risikobewertung und Therapieauswahl

Risiko für Feldkanzerisierung	Klinische Situation	Allgemeine Therapie	Primäre Feldbehandlung	Sekundäre Therapie
Niedrig	10 AK im Feld oder immun-supprimiert plus 1 AK	UV-Schutz und läsionsgerichte Therapie nach Indikation	Feldtherapie nach Bedarf mit Topika oder PDT	
Mittel	1-2 SCC/Jahr oder immun-supprimiert plus 10 AK		zyklische Feldtherapie (topisch oder PDT)	evtl. Acitretin, besonders bei Lokalisation am Unterschenkel
Hoch	3 SCC/Jahr oder lebenslang 10 SCC oder immunsupprimiert plus 1-2 SCC/Jahr		Acitretin	zyklische Feldtherapie und aggressive Läsionskontrolle

(nach Prof. Dr. Sean R. Christensen, New Haven, USA)

Nicotinamid behandeln. Ausserdem gibt es die Möglichkeit der photodynamischen Therapie (PDT).

Topische Feldtherapie

Das Pyrimidinanalogon 5-Fluorouracil (5-FU) wird in verschiedenen Stärken (0,5–5%) zur Behandlung von AK verwendet. Bei den meisten Patienten entstehen während der Therapie mässige bis schwere Erytheme. Bei niedrigeren Konzentrationen treten die lokalen Nebenwirkungen in geringerer Ausprägung auf. In der Schweiz sind Präparate mit Wirkstoffkonzentrationen von 0,5% (zusammen mit Salicylsäure 10% in Actikerall®) und von 5% (Efudix® Creme) zugelassen. Die Dauer der Behandlung sollte 2 bis 6 Wochen betragen. Dabei haben die unterschiedlichen Formulierungen eine vergleichbare Effizienz. Kontraindikationen bestehen bei Schwangerschaft, bei Hypersensibilität gegenüber den Komponenten oder bei Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel. Komplette Läsionsfreiheit wurde unter 5-FU in 38 bis 96 Prozent der Fälle erreicht. Im Mittel konnte die Anzahl der AK um 47 bis 92 Prozent gesenkt werden. Der Effekt der 5-FU-Therapie wurde über 24 Monate nachgewiesen. Ein Vorteil von 5-FU ist die Vorhersehbarkeit der Therapieantwort, ein Nachteil die mehrwöchige Dauer.

Imiquimod ist ein Toll-like-Rezeptor-7-Agonist, der das angeborene und erworbene Immunsystem stimuliert und darüber hinaus auch unspezifische Entzündungen aktiviert. Der Referent berichtete, dass bei 2-mal wöchentlicher Behandlung mit 5-prozentiger Imiquimodcreme (Aldara™) über 16 Wochen eine komplette Clearance bei 45 bis 57 Prozent und eine mittlere AK-Läsionsreduktion von 79 bis 87 Prozent erreicht wurde. Die Imiquimodcreme 3,75% (Zyclara®) wird während 2 Wochen einmal täglich aufgetragen, danach folgt eine Therapiepause von 2 Wochen, und in der Folge wird nochmals während 2 Wochen einmal täglich behandelt. Der Effekt dieses Therapiechemas (31–36% Clearance und 72–82% Läsionsreduktion) könne bei einigen Patienten potenziell stärker sein, so der Referent. Sowohl 5-FU als auch Imiquimod sind als Feldtherapie in der Langzeitkontrolle der Kryotherapie der Einzel-läsionen überlegen. Für die Überlegenheit einzelner topischer Therapeutika besteht keine Evidenz.

Ingenolmebutat ist der Wirkstoff aus der Garten-Wolfsmilch-pflanze und wirkt sowohl direkt zytotoxisch als auch entzündungsinduzierend. Im Gesicht und auf der Kopfhaut wird mit Ingenolmebutat (Picato®) eine Abheilungsrate von 42 Prozent, am Stamm und an den Extremitäten von 34 Prozent erreicht. Eine partielle Abheilung konnte bei 83 beziehungsweise 75 Prozent gefunden werden. Ein Vorteil von Ingenolmebutat besteht darin, dass die Behandlung nur über 2 bis 3 Tage durchgeführt werden muss.

Photodynamische Therapie

Die PDT der AK vom Grad 1 und 2 basiert darauf, dass zunächst ein photosensibilisierender Wirkstoff aufgetragen wird, der über mehrere Stunden einwirken muss, bevor mit Blaulicht, Rotlicht, Laser oder Tageslicht belichtet wird. Durch diese Kombination kommt es zur Bildung zytotoxischer Sauerstoffarten und freier Radikale, die schnell proliferierende Zellen zerstören. Als photosensibilisierende Substanzen eignen sich 5-Aminolävulinsäure und Methylaminolevulinat (Metvix®). Die kompletten Therapieerfolge liegen bei 63 bis 69 Prozent, eine Teilabheilung erfolgte bei 80 Prozent der Patienten. Der Vorzug der PDT liegt in der Therapie an einem Tag.

Orale Retinoide wie Acitretin und Isotretinoin verändern unter anderem Proliferation und Entzündungssignale in Keratinozyten. Die Behandlung von AK und Plattenepithelkarzinomen ist bis anhin off-label und wird in Studien erforscht. Bei nieren-transplantierten Patienten mit multiplen AK-Läsionen, die zur Hälfte ein hohes Risiko für Hautkrebs hatten, konnte mit Acitretin eine 88-prozentige Verminderung bezüglich Plattenepithelkarzinom erreicht werden. Studien an nicht transplantierten Patienten erbrachten bis anhin unterschiedliche Resultate. Auch Nicotinamid führte in einer Studie mit fast 400 Patienten, die anamnestisch bereits mindestens zwei nicht melanotische Hautkrebserkrankungen (NMSC) hatten, zu einer um 23 Prozent niedrigeren Rate an NMSC. ▲

Susanne Kammerer

Referenz:

1. Padilla RS et al.: Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis, and squamous cell carcinoma: a spectrum of disease progression. Arch Dermatol 2010; 146: 288–293.