

Aktuelles zu den aktinischen Keratosen

Es braucht die Entwicklung neuer Therapeutika

1. DDG-Kompakttagung 2012

24./25. Februar 2012, Berlin

Veranstalter: MCI Deutschland GmbH, MCI Berlin Office
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Obschon zur Behandlung aktinischer Keratosen zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten vorhanden sind, erscheint es sinnvoll, neue Therapeutika für diese Vorstufen von hellem Hautkrebs zu entwickeln. Darüber sprachen zwei Experten in Berlin im Rahmen der Tagung DDG KOMPAKT 2012 an zwei Mittagsseminaren der Firmen Almirall und LEO Pharma.

ALFRED LIENHARD

Aktinische Keratosen sind untrügliche Anzeichen dafür, dass das UV-Konto des Betroffenen randvoll ist. Wer an chronisch lichtexponierten «Sonnterrassen» der Haut aktinische Keratosen aufweist, gehört zu den Hochrisikopatienten für sämtliche sonnenassoziierte Tumoren, selbst für die Merkel-Zell-Karzinome. Eigentlich sollten die rauhen, schuppigen Maculae, Papeln oder Plaques, deren Farbe dem normalen Hautkolorit entspricht oder rötlich bis rötlich-braun ist, als In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut klassifiziert werden, sagte Prof. Dr. Eggert Stockfleth, Leiter des Hauttumorzentrum, Charité-Universitätsmedizin, Berlin.

Heller Hautkrebs nimmt europaweit jedes Jahr um 5 bis 7 Prozent an Häufigkeit zu. Gemäss der noch nicht publizierten europäischen EPIDERM-Studie liegt die Inzidenz von hellem Hautkrebs in Europa um 30 Prozent höher, als bisher angenommen wurde. Anders als das Melanom ist heller

Hautkrebs in der Bevölkerung noch wenig bekannt. Jetzt wurde der 13. September als jährlich wiederkehrender, europaweiter «Tag des hellen Hautkrebses» proklamiert.

Aufgrund von klinischen Studien, die bei 0,025 bis 16 Prozent der Patienten mit aktinischen Keratosen im weiteren Verlauf invasive Plattenepithelkarzinome der Haut fanden, müssen durchschnittlich 10 Prozent der Patienten im Lauf der Zeit mit einem invasiven hellen Hautkrebs rechnen. Bei aktinischen Keratosen ist deshalb die Behandlungsindikation gegeben (1). Bedingt durch die unbekümmerte, exzessive Sonneneinstrahlung muss heute die Hautkrebsdiagnose bei immer jüngeren Personen gestellt werden (z.B. multiple Basalzellkarzinome bereits bei 40-Jährigen). Kutane humane Papillomaviren (HPV), die nur in Keratinozyten überleben können, wirken in aktinischen Keratosen als Kokarzinogene, weil sie die Zellzerstörung durch Apoptose blockieren. Bei vereinzelt Läsionen sind läsionsorientierte Behandlungen angezeigt. Wenn multiple aktinische Keratosen im gleichen Hautareal vorhanden sind, ist eine feldorientierte Behandlung zweckmässig. In einem Krebsfeld (Feldkanzerisierung) sind disseminiert zahlreiche aktinische Keratosen in verschiedenen Stadien (darunter auch subklinische Formen) innerhalb des gleichen chronisch lichtgeschädigten Hautareals (z.B. Stirn, Handrücken) zu finden.

Neue läsionsgerichtete Therapieoption bei aktinischen Keratosen

Zur läsionsorientierten Behandlung aktinischer Keratosen, insbesondere hyperkeratotischer Läsionen, kann Actikerall® verwendet werden. Es handelt sich um eine Lösung, die den Antimetaboliten 5-Fluorouracil (5-FU) in niedriger Dosierung (0,5%) und zusätzlich 10-prozentige Salicylsäure enthält, um die dicken Hornschichten durchdringen zu können. Die Pene-

tration von 5-FU wird zudem durch Dimethylsulfoxid (DMSO) begünstigt. Der filmbildende Lack werde einmal täglich mittels Pinsels auf die aktinischen Keratosen aufgetragen, berichtete Prof. Dr. Jan Simon, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig.

In einer multizentrischen, dreiarmligen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurde die einmal tägliche, topische Actikerall®-Behandlung sowohl mit der Trägerlösung (filmbildender Lack) als auch mit dem aktiven Vergleichspräparat Solaraze® (Gel mit 3% Diclofenac in Hyaluronsäure, 2-mal täglich appliziert) verglichen (2). An der Studie beteiligten sich an 38 deutschen Zentren insgesamt 470 Patienten mit jeweils 4 bis 10 aktinischen Keratosen der Olsen-Schweregrade I (leicht) und II (mittelschwer) im Gesicht, an der Stirn oder auf der unbehaarten Kopfhaut. Als primäres Studienziel wurde der Goldstandard gewählt, nämlich die vollständige histologische Abheilung einer zuvor festgelegten, klinisch repräsentativen Läsion (Biopsie 8 Wochen nach Behandlungsende). Zu den sekundären Studienzielen gehörten die vollständige klinische Abheilung und die Abnahme der Gesamtfläche der Läsionen. Die Behandlung dauerte bis zur vollständigen Abheilung der Läsionen und war auf maximal 12 Wochen beschränkt. Die Abschlussbewertung erfolgte 8 Wochen nach Behandlungsende, also nach insgesamt 20 Wochen.

Mit Actikerall® heilte die ausgewählte aktinische Keratose bei 72 Prozent der Patienten histologisch vollständig ab. Die biopsisch nachgewiesene Abheilungsrate war damit signifikant höher als mit Solaraze® (59,1%) und mit der Trägerlösung (44,8%). Offenbar hat auch die Entzündung, die durch das in der Trägerlösung enthaltene DMSO ausgelöst wird, einen therapeutischen Effekt, so der Referent. Auch



Aktinische Keratosen/M. Bowen auf sonnenexponierter Haut

für Solaraze® ist die Studie wichtig, weil sie gute histologische Abheilungsergebnisse für dieses Präparat, das sich zur feldgerichteten Therapie eignet, dokumentieren konnte.

Während der Studiendauer von 20 Wochen nahm klinisch die mittlere Läsionszahl pro Patient in der Actikerall®-Gruppe um 76 Prozent ab (von 5,8 auf 1,4 Läsionen) und in der Vehikelgruppe um 36 Prozent (von 5,5 auf 3,5 Läsionen). Die mittlere Gesamtfläche der Läsionen konnte durch die Actikerall®-Therapie um 90,8 Prozent reduziert werden und durch die Trägerlösung um 66,8 Prozent. Der Anteil der Patienten mit vollständiger klinischer Abheilung sämtlicher behandelter Läsionen betrug nach 20 Wochen in der Actikerall®-Gruppe 55,4 Prozent verglichen mit 15,1 Prozent in der Vehikelgruppe.

Aufgrund der untersuchten Blutproben muss nicht mit systemischen 5-FU-Spiegeln gerechnet werden. Dass kein 5-FU im Blut feststellbar war, ist ein wichtiger Befund, weil aufgrund eines Genpolymorphismus bei einem kleinen Teil der Patienten das Risiko einer aplastischen Anämie durch 5-FU bestehen würde. Durch die Behandlung wird am Applikationsort eine Reizung

induziert, die mit Entzündung, Brennen und Juckreiz verbunden sein kann. Insgesamt wurde aber die Behandlung von den Patienten gut akzeptiert. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass die Salicylsäure die Bildung einer weissen Kruste bewirken könne, sagte Jan Simon. Actikerall® eigne sich besonders zur läsionsgerichteten Therapie hyperkeratotischer Problemläsionen, lautete sein Fazit.

Schnelle Flächentherapie in den Startlöchern

Eine neuartige Form der topischen Flächentherapie bei Feldkanzerisierung, die in den USA bereits im Januar 2012 von der FDA zugelassen wurde, kann voraussichtlich ab nächstem Jahr auch in Europa eingesetzt werden. Attraktiv erscheint die neue topische Behandlung aufgrund der kurzen Anwendungsdauer. Am Stamm und an den Extremitäten muss das Gel mit der neuen Wirksubstanz Ingenol-Mebutat nur an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, einmal täglich, aufgetragen werden, im Gesicht und an der Kopfhaut in niedriger konzentrierter Form nur an 3 konsekutiven Tagen. Der Wirkstoff Ingenol-Mebutat wurde aus dem Saft der Gartenwolfsmilch (*Euphorbia peplus*) isoliert. Tiere vermeiden jeden Kontakt zu dieser Pflanze, weil die toxischen Inhaltsstoffe stark irritierend auf die Haut wirken. In Australien war schon lange bekannt, dass der Pflanzensaft auf Warzen und Hauttumoren therapeutisch günstig wirkt. Aus den in Australien kultivierten Pflanzen lässt sich pro 781 Kilogramm Pflanzenmaterial lediglich 1 Gramm reines Ingenol-Mebutat gewinnen. Es wird also nicht der Pflanzenextrakt eingesetzt, sondern die hochgereinigte Wirksubstanz, die als «Chemotherapeutikum zur topischen Anwendung» klassifiziert wird, wie Dr. Kai-Martin Thoms, Oberarzt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen, berichtete.

Der Wirkmechanismus von Ingenol-Mebutat umfasst zwei Schritte. Bereits nach 1 bis 2 Stunden tritt die zytotoxische Wirkung ein, die zur Nekrose der Läsionen führt. Nach wenigen Tagen kommt es zusätzlich zu einer spezifischen, antikörperabhängigen, zellulären, zytotoxischen Wirkung, die durch

Neutrophile vermittelt wird (ADCC). Die Aktivierung von Neutrophilen kann sich klinisch in Form von sterilen Pusteln äussern. Bei topischer Anwendung von Ingenol-Mebutat kommt es nicht zu systemischer Resorption.

Ingenol-Mebutat-Gel kann auch subklinische Läsionen beseitigen und eignet sich deshalb gut zur Feldtherapie. Weil nur an 2 oder 3 Tagen behandelt werden muss, kommt grundsätzlich auch eine arztkontrollierte Behandlung in der Praxis in Betracht. Dies ist für den Referenten ein wichtiger Aspekt in Anbetracht der meist alten Patienten, die länger dauernde Behandlungen oft nicht durchführen können. In der Regel sind die Therapieaktionen innerhalb von 14 Tagen wieder abgeklungen. Der Therapieeffekt sei dauerhaft und nachhaltig, so der Referent. Die neue Behandlung sei vergleichbar effektiv wie etablierte Therapien (z.B. Imiquimod in Form von Aldara™-5%-Creme).

Bisher wurden über 1500 Patienten im Rahmen von Studien behandelt. Die gemeinsame Analyse der gepoolten Daten von zwei multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit Selbstapplikation auf ein Feld von 25 cm² im Gesicht oder an der Kopfhaut ergab eine Rate kompletter Clearance von 42,2 Prozent. Die Abheilungsrate war signifikant grösser als bei Verwendung des Vehikels allein in den Plazebogruppen (3,7%). Die Lokalreaktionen wie Rötung, Schwellung, Hautabschälung, Krustenbildung erreichten am 4. Tag ihr Maximum, um am 8. Tag rasch nachzulassen (3). Die gemeinsame Analyse der Resultate von zwei entsprechenden Studien zur Behandlung von Stamm und Extremitäten ergab ebenfalls im Vergleich zu Plazebo eine signifikant höhere Rate kompletter Clearance von 34,1 versus 4,7 Prozent (3). ❖

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Stockfleth E et al. S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen. Von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft publiziert bei AWMF online, aktueller Stand 12/2011.
2. Stockfleth E et al. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratosis: histological and clinical study results. *British Journal of Dermatology* 2011; 165: 1101-1108.
3. Leibold M et al. Ingenol Mebutate gel for actinic keratosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 1010-1019.