

# Aktinische Keratosen

## Feldgerichtete Therapie im Fokus

Bei der Therapie aktinischer Keratosen steht die Beeinflussung der Feldkanzerisierung derzeit mehr im Vordergrund als die herkömmliche Behandlung einzelner klinisch sichtbarer Läsionen. Vom favorisierten Feldbehandlungskonzept versprechen sich Experten neben der Abheilung bestehender aktinischer Keratosen auch eine präventive Wirkung mit Verzögerung oder Verhinderung neuer Läsionen und zudem eine Verringerung des Risikos, dass sich ein spinozelluläres Karzinom entwickeln kann.

Wenn zwei oder mehr aktinische Keratosen auf sonnegeschädigter Haut vorhanden sind, kann von einer Feldkanzerisierung ausgegangen werden. Auf diese Definition von Feldkanzerisierung einigten sich die Experten der Arbeitsgruppe REAKT (Swiss Registry of Actinic Keratosis Treatment) in ihrer aktuellen Leitlinie zum Management der Feldkanzerisierung (1). Feldkanzerisierung bedeutet erhöhtes Risiko eines invasiven Karzinoms (NMSC, non-melanoma skin cancer). Die Leitlinie wurde im Auftrag der SGDV (Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie) mit finanzieller Unterstützung der Firma LEO Pharma für Dermatologen erarbeitet, die Patienten mit NMSC oder mit Risiken für NMSC behandeln.

### **Aktinische Keratosen zeigen Schäden in einem ausgedehnteren Hautfeld an**

Typischerweise sind aktinische Keratosen rötliche, raue, sandpapierartige, nicht erhabene Hautveränderungen, die klinisch diagnostiziert werden können, wobei die Dermoskopie hilfreich ist. Bei einer infiltrierten Plaque sollte mittels Biopsie ein invasives Karzinom gesucht werden. Derzeit werden aktinische Keratosen als Teil eines Krankheitskontinuums aufgefasst, das durch UV-Strahlung induziert wird. Das Kontinuum reicht von sonnegeschädigter Haut über aktinische Keratosen, die als In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut bezeichnet werden können, bis hin zum M. Bowen mit totalem Verlust der normalen Epidermisarchitektur und zum invasiven spinozellulären Karzinom. UV-Exposition bewirkt durch verschiedene Mechanismen eine Feldkanzerisierung:

- ▲ multiple Herde von zellulärer Transformation
- ▲ breite Immunsuppression und reduzierte Immunüberwachung
- ▲ zusätzliche Mutationen, die zur Entwicklung invasiver Tumoren führen.

Mehrheitlich bleiben aktinische Keratosen entweder stabil, oder sie regredieren früher oder später. Schätz-

ungen bezüglich der Progressionsrate zu einem invasiven spinozellulären Karzinom variieren stark. Derzeit ist es nicht möglich vorauszusagen, welche aktinische Keratose sich zu welchem Zeitpunkt zu einem spinozellulären Karzinom entwickeln und welche aktinische Keratose sich zu welchem Zeitpunkt wieder zurückbilden wird. Die Arbeitsgruppe REAKT betrachtet aktinische Keratosen als ernsthafte Vorläuferläsionen eines invasiven Karzinoms und empfiehlt deshalb eine prompte Therapie (1). Weil aktinische Keratosen ausgedehntere Hautschäden durch chronischen UV-Einfluss anzeigen, empfehlen die Experten

### **Informieren und zu konsequentem Sonnenschutz motivieren**

- ▲ Aktinische Keratosen sind Ausdruck einer chronischen Krankheit, die eine dauernde Nachsorge mit regelmässigen Kontrollen betroffener Patienten erforderlich macht.
- ▲ Beim Management aktinischer Keratosen geht es darum, klinische und präklinische Läsionen möglichst komplett zu eliminieren, das erneute Auftreten aktinischer Keratosen möglichst lange hinauszuschieben und den Übergang in ein invasives spinozelluläres Karzinom zu verhindern.
- ▲ Auch moderne Behandlungskonzepte können keine dauerhafte Heilung aktinischer Keratosen erreichen. Therapie und Prävention gehören beim Management eng zusammen.
- ▲ Eine wichtige ärztliche Aufgabe besteht darin, Betroffenen die Ursachen und die Entstehung aktinischer Keratosen zu erklären und die Patienten zu konsequentem Sonnenschutz zu motivieren.
- ▲ Konsequenter Sonnenschutz verzögert die Neuentstehung aktinischer Keratosen und ihr Wiederauftreten nach erfolgreicher Therapie.
- ▲ Konsequenter Sonnenschutz kann die partielle Remission aktinischer Keratosen fördern. Im Winter nimmt die Zahl und Ausdehnung aktinischer Keratosen erfahrungsgemäss tendenziell ab.

(nach Referenz [5])

Tabelle 1:

## Läsionsgerichtete Therapien aktinischer Keratosen (adaptiert, nach Referenz [5])

Läsionsgerichtete Therapieformen aktinischer Keratosen	Klinische Kontrolle nach Behandlungsbeginn	Besonderheiten
Kürettage	nach 2 Wochen	schlecht standardisiert, keine klinischen Daten verfügbar
Kryochirurgie	nach 1 Woche	verbreitetes Therapieverfahren (meist im offenen Sprayverfahren), schlecht standardisiert bezüglich Gefrier- und Auftauzyklus, Ergebnis ästhetisch oft unbefriedigend (z.B. Hypopigmentierungen)
Lasertherapie (Erbium-Laser, CO <sub>2</sub> -Laser)	nach 1 Woche	schwache Studienlage, geringe Vergleichbarkeit der Studien
5-Fluorouracil 0,5% + Salicylsäure 10% (Actikerall®)	nach 2 Wochen	filmbildende Lösung, die nur mit der aktinischen Keratose und einer kleinen Fläche umgebender gesunder Haut in Berührung kommen darf (3)
Pflaster-PDT mit 5-Aminolävulin säure (Alacare®)	nach 3 Tagen	Pflastergrösse 4 cm <sup>2</sup> , zur einmaligen Behandlung von leichten aktinischen Keratosen mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm im Gesicht und auf unbehaarter Kopfhaut (4)

Tabelle 2:

## Feldgerichtete Therapien aktinischer Keratosen (adaptiert, nach Referenz [5])

Läsionsgerichtete Therapieformen aktinischer Keratosen	Klinische Kontrolle nach Behandlungsbeginn	Besonderheiten
Ingenolmebutat (Picato® Gel 150 µg/g)	nach 3 Tagen	für Gesicht und Kopfhaut, einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen; relativ starke, aber zeitlich begrenzte Lokalreaktion
Ingenolmebutat (Picato® Gel 500 µg/g)	nach 3 Tagen	für Stamm und Extremitäten, einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen; relativ starke, aber zeitlich begrenzte Lokalreaktion
Imiquimod 5% (Aldara™ Creme)	nach 2 bis 4 Wochen	relativ starke, läsional bezogene Lokalreaktionen mit Detektion subklinischer aktinischer Keratosen durch entstehende Lokalreaktion
Imiquimod 3,75% (Zyclara® Creme)	nach 2 Wochen	zumeist moderate Lokalreaktionen mit Detektion präklinischer aktinischer Keratosen durch entstehende Lokalreaktion
Diclofenac 3% + Hyaluronsäure (Solaraze® Gel)	nach 3 Wochen	gute Verträglichkeit, lange Behandlungsdauer
5-Fluorouracil 5% (Efudix® Creme)	nach 1 Woche	starke Lokalreaktion möglich, sehr selten toxische Agranulozytose
Photodynamische Therapie (PDT)	nach 3 Tagen	ausgeprägte Missempfindungen unter der Behandlung möglich, entzündliche Abheilungsreaktion für 1 bis 2 Wochen
Laser (z.B. fraktionierter Erbium-Laser, CO <sub>2</sub> -Laser)	nach 1 Woche	schwache Studienlage, geringe Vergleichbarkeit der Studien, fehlende Standardisierung

für die meisten aktinischen Keratosen feldgerichtete Therapien als optimale Behandlungsoption. Feldgerichtet werden nicht nur die klinisch erkennbaren aktinischen Keratosen behandelt, sondern in der Umgebung auch präklinische Schäden in einem grösseren Feld. Läsionsgerichtete Therapien zerstören dagegen nur einzelne klinisch sichtbare aktinische Keratosen und eignen sich hauptsächlich für Patienten mit nur wenigen (1 bis 4) isolierten Läsionen, wenn keine weiteren Risikofaktoren für invasive Karzinome bestehen.

### Zur Feldtherapie geeignetes Gel mit innovativem Wirkstoff

Ingenolmebutat (Picato®) ist ein innovatives Medikament zur Behandlung aktinischer Keratosen, mit dem die Induktionsphase der Entzündungsreaktion, die für Lokalthera-pien typisch ist, stark verkürzt werden kann. Das Gel ist in zwei Dosisstärken erhältlich. In der Dosierung von 150 µg/g wird Ingenolmebutat im Gesicht und auf der Kopfhaut einmal täglich während 3 konsekutiven Tagen aufgetragen. Für den Rumpf und

## Aktinische Keratosen

die Extremitäten wird die Dosierung von 500 µg/g gewählt, wobei das Gel einmal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet wird. In Phase-III-Studien erreichte Ingenolmebutat bei 42,2 Prozent der Patienten innerhalb von 57 Tagen im Gesicht und an der Kopfhaut die komplette Abheilung (Plazebo bei 3,7 Prozent). Am Rumpf und an den Extremitäten betrug die komplette Abheilungsrate mit Ingenolmebutat 34,1 Prozent (mit Plazebo 4,7%). Nachkontrollen nach 12 Monaten bei Patienten mit kompletter Abheilung nach 57 Tagen ergaben nachhaltige Abheilungsraten von 46 Prozent (Gesicht und Kopfhaut) sowie von 44 Prozent (Rumpf und Extremitäten). Bei 54 beziehungsweise 56 Prozent waren also nach kompletter Abheilung nach 1 Jahr wieder aktinische Keratosen im behandelten Feld aufgetreten.

Der Inhalt einer Tube Picato® ist ausreichend für die Feldtherapie einer Hautfläche von 25 cm<sup>2</sup> (5 × 5 cm). Im Rahmen von Studien wurden auch grössere Hautflächen behandelt. Mit dem Inhalt von 4 Tuben wurde eine Feldbehandlung von 100 cm<sup>2</sup> am Rumpf und an den Extremitäten durchgeführt, ohne dass sich das Sicherheitsprofil im Vergleich zur Feldbehandlung von 25 cm<sup>2</sup> änderte (2). Eine systemische Absorption war nicht nachweisbar, und die Verträglichkeit war gut. Weil die Lokalreaktion bei der Behandlung mit Ingenolmebutat von manchen Patienten erfahrungsgemäss als recht stark empfunden wird, sollten die Patienten bei der Instruktion darauf vorbereitet werden. ▲



Abbildung: Multiple aktinische Keratosen bei Feldkanzerisierung.

(Foto: Dr. Marguerite Krasovec Rahmann)

lichkeit war gut. Weil die Lokalreaktion bei der Behandlung mit Ingenolmebutat von manchen Patienten erfahrungsgemäss als recht stark empfunden wird, sollten die Patienten bei der Instruktion darauf vorbereitet werden. ▲

**Alfred Lienhard**

#### Referenzen:

1. Hofbauer G et al.: Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14026.
2. Arzneimittelinformation Picato® Gel, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
3. Arzneimittelinformation Actikerall®, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
4. Fachinformation Alacare®, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
5. Nashan D et al.: Aktinische Keratosen: Feldgerichtete Therapie rückt in den Fokus. *Der Deutsche Dermatologe* 2014; 62: 494–498.