

Vortragszusammenfassungen

Firmenseminar 3



Diagnose und Therapie aktinischer Keratosen

Mit freundlicher Unterstützung der Firma
Almirall Hermal GmbH, Hannover

Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie aktinischer Keratosen

*Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer,
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Hochschule, Hannover*

Non Melanoma Skin Cancer (Synonym: „Heller Hautkrebs“)

- Aktinische Keratosen (Vorstufe des spinocellulären Karzinoms)
- Basalzellkarzinom
- Spinocelluläres Karzinom = Plattenepithelkarzinom der Haut

Definition der aktinischen Keratose

Die aktinische Keratose (AK) stellt ein sogenanntes Carcinoma in situ der Epidermis dar. Es handelt sich dabei um eine auf die Epidermis beschränkte Proliferation atypischer Keratinozyten in chronisch lichtgeschädigter Haut [1]. Gehäuft treten die AKs in den „Sonnenterassen“ der Haut (Stirn, Wangen, Kapillitium, Unterarme/Handrücken, Decolleté) auf. Klinisch sieht man weiße oder gelbliche Schuppung auf Erythemen im Bereich lichtgeschädigter Haut.

Entartungsrisiko

Ca. 10 % aller aktinischen Keratosen erfahren eine maligne Transformation in ein invasives spinocelluläres Karzinom. Unter chronischer Immunsuppression steigt dieser Anteil auf über 30 % an; das mittlere Alter für das Auftreten von AK sinkt von 70 Jahren auf etwa 55 ab [2].

Epidemiologie

In Deutschland weisen zurzeit etwa 4 Millionen Menschen aktinische Keratosen auf [3]. Bei den über 70jährigen sind 34 % der Männer und 18 % der Frauen betroffen [4]. Nach Angaben von Marktforschungsinstituten werden allerdings nur 6 % aller Betroffenen behandelt.

Risikofaktoren

- Höheres Lebensalter
- Heller Hauttyp mit hoher Lichtempfindlichkeit
- Männliches Geschlecht
- Genetische Defekte (DNA Repair-Enzymdefekte)
- Immunsuppression (z. B. bei organtransplantierten Patienten)
- Kumulative natürliche UV-Lichtexposition („outdoor workers“)



- Artefizielle Lichtexposition (z. B. Solarium)

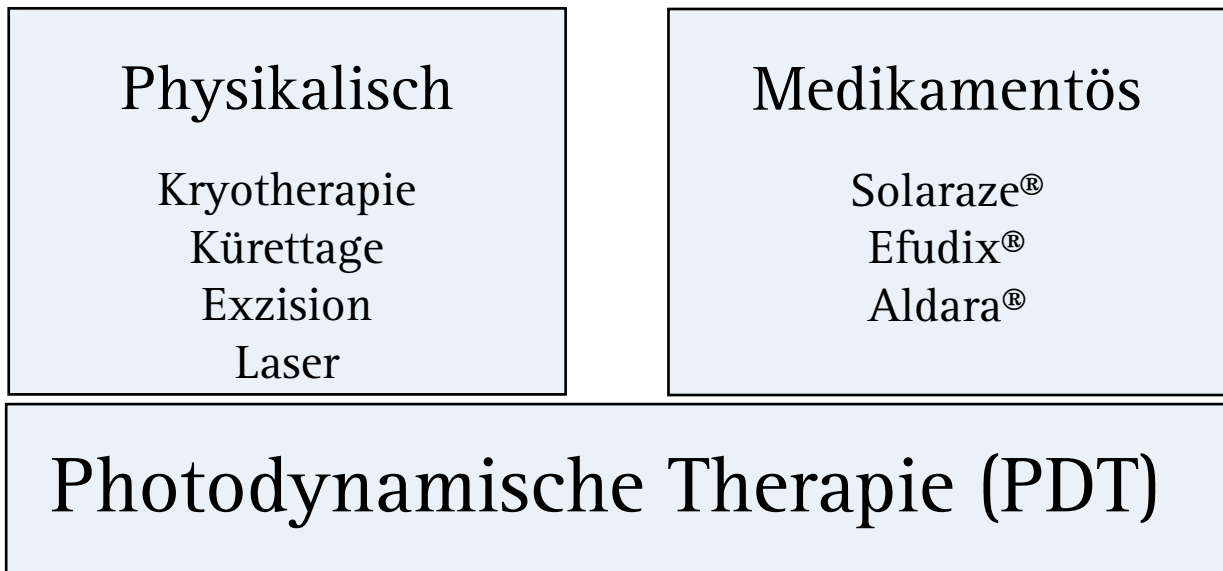
Differentialdiagnose

- Neoplastisch: Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom
- Entzündlich: Rosazea, Psoriasis
- Infektiös: Dermatomykose

Diagnostik

- Klinische Evaluation
- Histologie

Therapie



Physikalische Verfahren

- Vergleichsstudien zur Kryotherapie versus PDT zeigen vergleichbare Rezidivraten unter PDT bei deutlich günstigeren kosmetischen Ergebnissen und besserer Patientenakzeptanz [5].
- Kürettage und Exzision bieten den Vorteil der histologischen Sicherung, jedoch invasiver Eingriff und nur bei einzelnen Läsionen sinnvoll.
- Durch Lasertherapie/Peeling Pigmentverschiebungen und sekundäre Infektionen möglich, keine GKV-Leistung.

Medikamentöse Verfahren

- Bei Solaraze (Diclofenac+Hyaluronsäure) relativ lange Behandlungszeit (90d), aber sehr gute Patientenakzeptanz aufgrund der ausgezeichneten Verträglichkeit [6].

- Bei Efudix (5-Fluorouracil) ausgeprägte lokal irritierende Wirkung sowie selten systemische Nebenwirkungen (Agranulozytose).
- Aldara (Imiquimod) zeigt nach dem ersten Behandlungszyklus (4 Wochen) nur Erfolgsrate von ca. 27 %, daher zweiter Behandlungszyklus (1 Monat Pause, dann erneut 4 Wochen Behandlung) notwendig [7].

Fazit

- AK sind das Resultat einer chronisch lichtgeschädigten Haut.
- Bei Diagnose von AK sollten ein konsequenter Lichtschutz (Vermeidung unnötiger UV-Exposition, Kleidung, Lichtschutzcremes) und regelmäßige dermatologische Kontrollen angeraten werden.
- Zur Behandlung großflächiger Areale besonders im Gesichtsbereich sind die neuen medikamentösen Therapieverfahren oder die PDT besser geeignet.
- Kürettage oder Kryotherapie als preiswerte Alternative bei Einzelläsionen.

Literatur

- [1] DDG Leitlinie Aktinische Keratosen 2004
- [2] Hackethal M et al. (2006) Hauttumore nach Organtransplantation. Dtsch Med Wochenschr 131:1609-13
- [3] Memon et al. (2000) Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol 142:1154-59
- [4] Hauschild et al. (2006) Modern treatment modalities in actinic keratoses in the skin. Dtsch Med Wochenschr 131:447-52
- [5] Morton C et al. (2006) Intraindividual right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses. Br J Dermatol 155:1029-36
- [6] Rivers JK, Wolf J (2007) Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. Acta Derm Venereol 127:1351-57
- [7] Jorizzo J et al. (2007) Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. J Am Acad Dermatol 57:265-68



Aktuelle Studiendaten mit Diclofenac in Hyaluronsäuregel bei Immunsupprimierten

*Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth
unter Mitarbeit von Dr. med. Claas Ulrich,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Charité Universitätsmedizin, Campus Mitte, Berlin*

Heller oder nicht melanozytärer Hautkrebs (NMSC) ist nicht nur die häufigste Krebsform bei hellhäutigen Menschen, sondern auch eine der am raschesten zunehmenden malignen Erkrankungen überhaupt. Die häufigsten Formen umfassen Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome und aktinische Keratosen.

Die Inzidenz aktinischer Keratosen korreliert mit der chronischen Exposition gegenüber UV-Strahlung und dem individuellen Pigmentierungstyp der Haut. Gefährdet sind insbesondere hellhäutige Menschen mit Pigmentierungstyp I und II, die sich häufig ungeschützt der Sonne aussetzen, sowie entsprechend UV-Exponierte Berufsgruppen zum Beispiel im Baugewerbe.

Ein besonders hohes Risiko für nicht melanozytären Hautkrebs haben immunsupprimierte Patienten nach Organtransplantationen oder aufgrund der Einnahme von Immunsuppressiva. Nicht melanozytärer Hautkrebs ist die häufigste Todesursache nach Nieren- und Herztransplantationen. Nachdem man alle sonstigen Komplikationen von Transplantationen heute weitgehend beherrschen kann – die Überlebenszeiten nach einer Lebendspende liegen inzwischen bei mehr als 35 Jahren, nach Transplantation von Leichenorganen bei immerhin 19 Jahren –, stellen Hauttumore neben Infektionen ein Hauptproblem bei diesen Patienten dar. Die Inzidenz solcher Malignome liegt bei kumulativ über 6 % in den ersten drei Jahren nach der Transplantation. 13 % aller Plattenepithelkarzinome der Haut haben bei Transplantierten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiert.

Galten aktinische Keratosen lange Zeit als Präkanzerosen, so werden sie heutzutage insbesondere von Dermatohistopathologen als Carcinoma in situ, das heißt als Frühform des Plattenepithelkarzinoms klassifiziert. Bei ca. 30 % der Patienten mit zusätzlicher Immunsuppression ist im weiteren Verlauf mit dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen zu rechnen. Damit stellen solche Patienten ein Zeitraffer-Modell für die Entstehung von aktinischen Keratosen und die Umwandlung in invasive Plattenepithelkarzinome dar.

Bislang kann nicht vorhergesagt werden, welche aktinische Keratose sich in ein invasives Plattenepithelkarzinom umwandelt. Dies bedingt die Indikation für eine Behandlung aktinischer Keratosen. Wurden aktinische Keratosen früher aufgrund der Klassifizierung als



Präkanzerose nicht zwingend behandelt, so kommt heutzutage der frühzeitigen Therapie eine entscheidende Rolle zu. Basierend auf den Erkenntnissen zur Feldkanzerisierung bieten sich hier insbesondere die modernen nicht invasiven Therapieoptionen an. Einen Ansatz für die topische Therapie aktinischer Keratosen bieten Inhibitoren der Cyclooxygenase-2. Die COX-2 verstärkt die Gefäßneubildung und die Zellproliferation, vermindert die Apoptose und fördert somit die wesentlichen Prozesse der Kanzerogenese. Diclofenac in Hyaluronsäuregel triggert sowohl intrinsische als auch extrinsische pro-apoptotische Signalwege.

Präsentiert werden die Daten einer klinischen Studie an der Berliner Charité, die in Kürze publiziert wird. 30 Patienten, die nach der Transplantation aktinische Keratosen entwickelt hatten, wurden mit Diclofenac in Hyaluronsäuregel (Solaraze®) behandelt; zehn bekamen Plazebo.

Innerhalb der Behandlungsdauer von 16 Wochen kam es bei der Hälfte der Patienten unter Verum zur Abheilung der Läsionen, unter Plazebo hingegen bei keinem Patienten. Je nach erhaltenem Organ unterschieden sich die Abheilungsraten deutlich: 40 % bei Leber-, 38 % bei Nieren- und 100 % bei Herztransplantation.

Nach Ulrichs Erfahrung mit Diclofenac-Hyaluronsäuregel bei transplantierten Patienten ermöglicht Diclofenac in Hyaluronsäuregel eine effiziente, sichere und einfache Therapie von aktinischen Keratosen. Die Patienten begrüßen die geringe Rate kosmetischer Irritationen. Auch die sequentielle Therapie mit destruierenden Methoden kann im Einzelfall von Bedeutung sein. Diese Erkenntnisse am „Zeitraffer-Modell“ der nicht melanozytärer Hautkrebsformen sind im Wesentlichen auch auf „normale“ Patientenkollektive mit aktinischen Keratosen übertragbar.

