
*Actikerall® in der Behandlung der
aktinischen Keratose*

Position Statement

TEILNEHMER:

PD DR. PETER HÄUSERMANN, PROF. DR. ROBERT HUNGER, DR. ROLF INGOLD



Einleitung

Aktinische Keratosen (AK) sind per definitionem Plattenepithelkarzinome der Epidermis in situ [Ackerman, 2003; Heaphy & Ackerman, 2000], die durch UV-Strahlen ausgelöst werden. AK treten meist als multiple Läsionen [„Feld-Kanzerisierung“, Stockfleth et al., 2011a] an sonnenexponierten Hautarealen wie Gesicht, Stirn, Nacken, den Schultern und den Handrücken in Erscheinung. Epidemiologische Daten zeigen ein erhöhtes Auftreten von AK bei Menschen mit Hauttyp I–III und in Regionen mit höherer UV-Belastung. In Europa beträgt die Prävalenz bei Männern 15% und bei Frauen 6%, wobei im Alter von über 70 Jahren 34% der Männer und 18% der Frauen betroffen sind [Memon et al., 2000; Stockfleth & Kerl, 2006]. Die durch veränderte Freizeitgewohnheiten und Umweltbedingungen, aber auch durch die gestiegene Lebenserwartung in den Industriestaaten verstärkte kumulative UV-Exposition (v. a. UVB, 280–320 nm) führt zu einem immer häufigeren Auftreten von malignen Hautveränderungen wie aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen.

Aktinische Keratosen imponieren klinisch als raue schuppige Maculae, Papeln oder Plaques, deren Farbe von hautfarben über rötlich bis rötlich-braun variiert. Histologisch zeigen sich genetisch alterierte Keratinozyten in der Epidermis, die zum Verlust der normalen Schichtung und zu Verhornungsstörungen führen (carcinoma in situ). Dringen diese Zellen durch die Basalmembran in das Korium vor, hat der Übergang in ein Plattenepithelkarzinom stattgefunden. Bei rund 10% aller AK kommt es zu dieser malignen Progression.

Zur Behandlung der AK stehen physikalisch-ablative und medikamentöse Methoden zur Verfügung, die in Läsions-gerichtete und Feldtherapie eingeteilt werden.

Die Anwendung Läsions-gerichteter Behandlungen (Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie) ist nur bei einzelnen und/oder hyperkeratotischen AK sinnvoll [Stockfleth et al., 2008]. Diese physikalischen Methoden können jedoch mit Schmerzen und Narbenbildung verbunden sein. Mit der neuen Kombinationstherapie bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) 0,5% und Salicylsäure (10%) steht nun erstmals eine topische und nicht-invasive Läsions-gerichtete Option zur Verfügung, mit der gleichzeitig bis zu 10 hyperkeratotische AK-Läsionen mit dem Schweregrad I und II (i. e. histopathologisch frühe Plattenepithelkarzinome; Röwert-Huber et al., 2007) erfolgreich behandelt werden können [Actikerall® Fachinformation].

Wirkprinzip von 5-Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%) (Actikerall®)

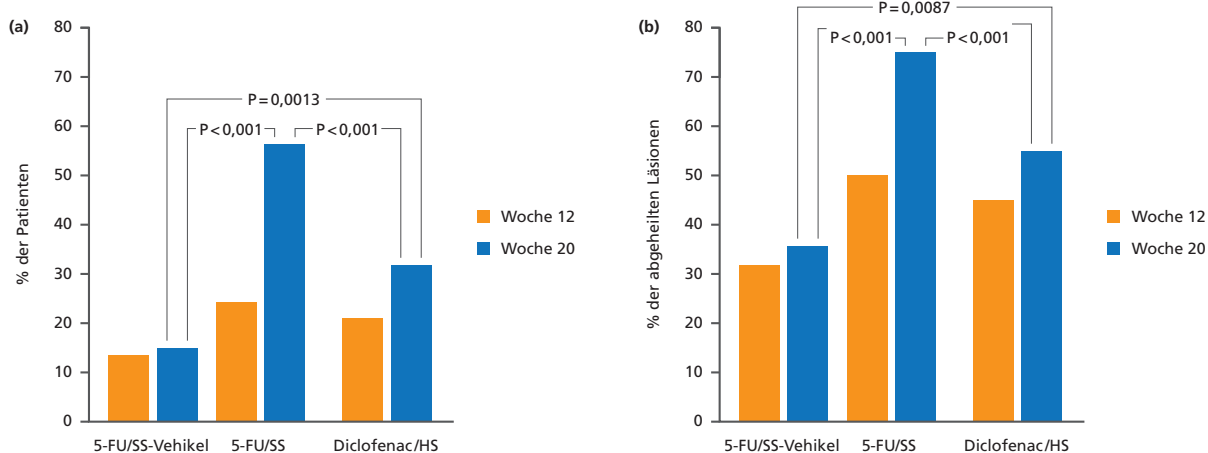
5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon, das die Synthese der Pyrimidinnukleotide hemmt [Heidelberger, 1965]. Die Anwendung einer 5%igen 5-FU-Formulierung gehört seit vielen Jahren zu den etablierten Therapieoptionen aktinischer Keratosen. Allerdings wird 5% 5-FU in der klinischen Praxis nicht häufig eingesetzt, da die Behandlung mit schwer ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen, wie z. B. Narbenbildung sowie Hypo- und Hyperpigmentierungen einhergehen kann.

Gemäss einer Studie mit 21 Patienten mit AK im Gesicht zeigt eine topische niedrig dosierte 5-FU-Creme (0,5%) eine mit der 5%-Formulierung vergleichbare Wirksamkeit, allerdings mit signifikant weniger Nebenwirkungen ($p=0,003$) [Loven et al., 2002]. Während in beiden Gruppen 43% der Patienten ein komplettes An-



2

Abbildung 1
Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (a) & Clearance-Rate der Läsionen (b)



Abkürzungen: 5-FU/SS, 0,5% 5-Fluorouracil/10% Salicylsäure; HS, Hyaluronsäure
n=456; Analyse der Gesamtgruppe

mod. nach Stockfleth et al., 2011

sprechen erzielten, war in der niedrig dosierten 5-FU-Gruppe die Reduktion der Läsionen mit 67% versus 47% in der hoch dosierten 5-FU-Gruppe höher, jedoch nicht statistisch signifikant.

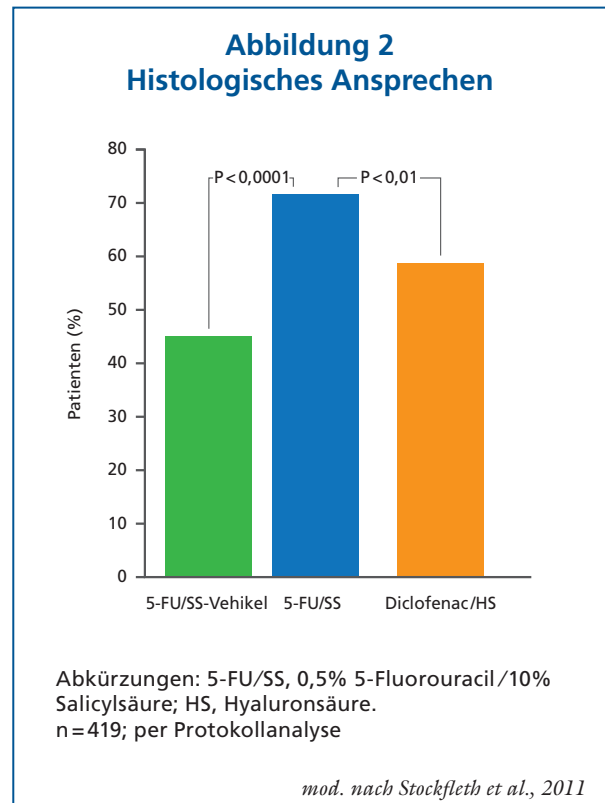
Salicylsäure ist eine keratolytische Substanz, die seit Jahrzehnten zur Behandlung hyperkeratotischer Dermatosen eingesetzt wird. In Kombination mit 0,5% 5-FU (Actikerall®) reduziert Salicylsäure (10% SS) die mit aktinischen Keratosen einhergehenden Hyperkeratosen und verbessert die Penetration der Wirksubstanz 5-FU.

Klinische Wirksamkeit von Actikerall®

In einer Pilot-Studie mit 15 Patienten erzielte die topische Anwendung der Kombination 0,5% 5-FU mit 10% SS nach 12 Wochen bei 77% der aktinischen Keratosen (n=46) eine komplette Abheilung [Schlaak & Simon, 2010]. Die Behandlung erfolgte dreimal pro Woche abends über 4 Wochen. Nur eine einzige aktinische Keratose sprach nicht zumindest partiell auf die Therapie an.

Reduktion der Läsionen

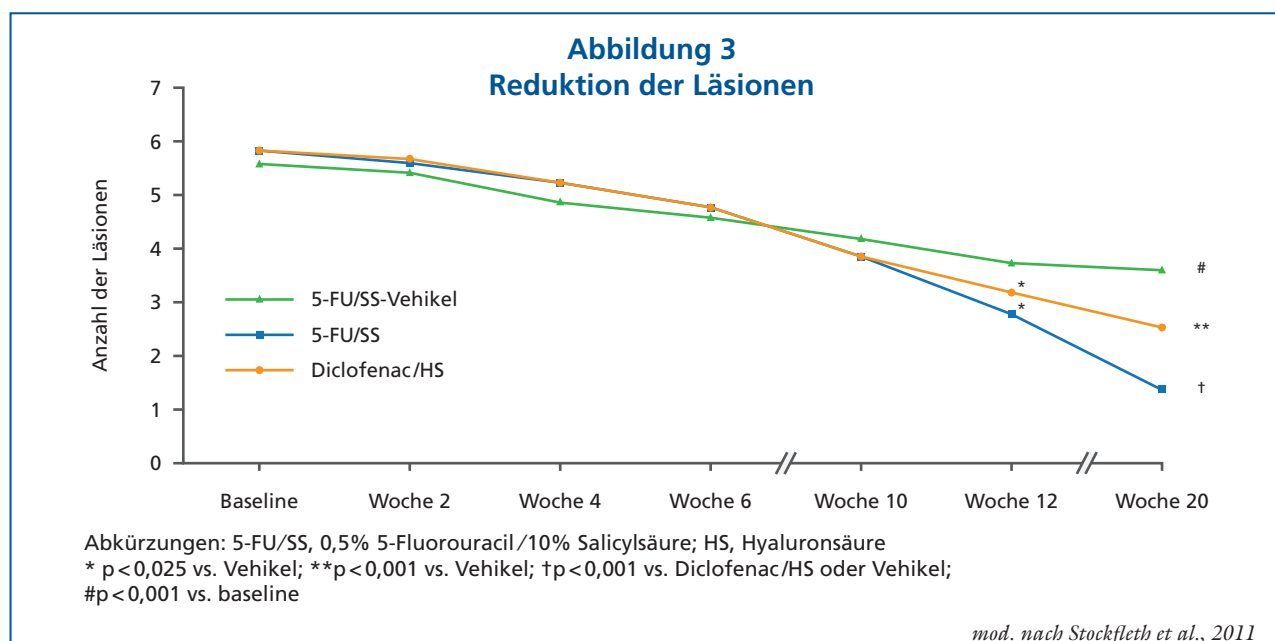
Die Reduktion von Läsionen unter der Therapie von 5-FU+SS wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Multicenterstudie mit 470 Patienten, die jeweils 4–10 AK-Läsionen (klinischer Grad I oder II nach Olsen) aufwiesen, einmal täglich mit dessen Vehikel (Lösung ohne 5-FU und SS, mit Dimethylsulfoxid und Ethanol) und einem Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (D/HS) zweimal täglich verglichen [Stockfleth et al. 2011]. Die Anwendung erfolgte über einen Zeitraum von maximal 12 Wochen mit abschließender Kontrolluntersuchung nach Woche 20. Primärer Endpunkt war die histologische Untersuchung vorab definierter Zielläsionen 8 Wochen nach Behandlungsende. Die sekundären Zielparame- ter umfassten



die klinische Bewertung der behandelten Läsionen sowie die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie.

Unter der topischen Behandlung mit 5-FU+SS wurden signifikant höhere histologische und klinische Abheilungsraten nachgewiesen als unter dem Vehikel und dem Vergleichspräparat (Abbildung 1).

In Hinblick auf die histologische Abheilung der Zielläsionen war die Kombinationstherapie 8 Wochen nach Behandlungsende sowohl dem D/HS-Gel ($p < 0,01$) als auch dem Vehikel ($p < 0,0001$) signifikant überlegen. Der Anteil der Patienten, bei denen die aktinische Keratose im entnommenen Biopsiegewebe



histologisch nicht mehr nachweisbar war, betrug unter 5-FU+SS 72,0%, unter D/HS 59,1% und unter dem Vehikel 44,8%. In der Verum-Gruppe waren signifikant mehr Läsionen (74,5%) abgeheilt als in der Gruppe mit D/HS (54,6%; $p < 0,001$) und der Vehikel-Gruppe (35,5%; $p < 0,001$) (Abbildung 2).

Nach 20 Wochen hatte sich das durchschnittliche betroffene Hautareal in der 5-FU+SS-Gruppe um 90,8% von 355,9 auf 32,7 mm² reduziert ($p < 0,001$). In der Gruppe mit D/HS-Gel wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion des Läsionsgebietes um 78,5% beobachtet (von 345,7 auf 74,4 mm²). Der Unterschied zwischen den beiden Verum-Gruppen fiel signifikant zugunsten der Behandlung mit 5-FU+SS aus ($p < 0,001$).

Zu Beginn der Behandlung hatte jeder Patient in den beiden Verum-Gruppen durchschnittlich 5,8 Läsionen, die nach 20 Wochen in der 5-FU+SS-Gruppe auf 1,4 und in der D/HS-Gruppe auf 2,5 Läsionen reduziert werden konnten, während in der Vehikel-Gruppe noch 3,5 Läsionen beobachtet wurden (Abbildung 3).

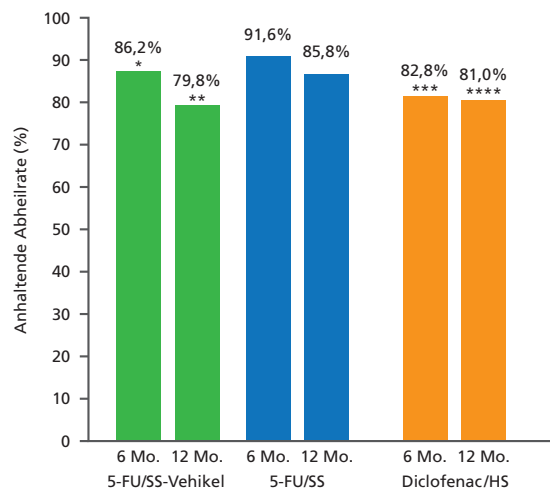
Langzeit-Wirksamkeit von Actikerall®

Um die anhaltende Wirksamkeit der 3 Behandlungsregimes (5-FU+SS, 5-FU+SS-Vehikel und D/HS-Gel) zu überprüfen, wurden der Status der erfolgreich behandelten Läsionen und die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung nach 6 bzw. 12 Monaten evaluiert [Stockfleth et al., 2012]. Bei beiden Follow-up-Kontrollen zeigte sich in der 5-FU+SS-Gruppe ein signifikant besseres klinisches Ansprechen (Abbildung 4).

In allen 3 Behandlungsgruppen hatte sich die durchschnittliche Anzahl an Läsionen 12 Monate nach Behandlungsende weiter verringert und war mit 1,1 Läsionen in der 5-FU+SS-Gruppe gegenüber 1,5 in der D/HS-Gruppe sowie 1,9 in der Vehikel-Gruppe am niedrigsten.

Gemäss Datenlage führt die Behandlung mit 5-FU+SS zu einer signifikanten Reduktion aktinischer Keratosen und des betroffenen Läsionsgebietes, wobei die Wirksamkeit der 4-wöchigen Therapie für mindestens 12 Monate anhält.

Abbildung 4
Patienten mit anhaltender klinischer Wirksamkeit



* $p = 0,02347$ vs. 5 FU/SS, ** $p = 0,04419$ vs. 5 FU/SS, *** $p < 0,00001$ vs. 5 FU/SS, **** $p = 0,02476$ vs. 5 FU/SS; $n = 397$.

mod. nach Stockfleth et al., 2012

Beurteilung der Therapie durch die Patienten

93,2% der Patienten beurteilten die Wirksamkeit von 5-FU/SS als „sehr gut“ oder „gut“ verglichen mit nur 66,7% in der Vehikel-Gruppe und 81,6% in der D/HS-Gel-Gruppe. Fast alle Patienten (94,7%) in der 5-FU+SS-Gruppe würden das Medikament weiterempfehlen (Tab. 1).

Wirksamkeit von Actikerall® im Vergleich zu Kryotherapie

Die anhaltende Wirksamkeit und die geringere Rezidivrate unter Actikerall® konnten auch im Vergleich zur Kryotherapie bestätigt werden. In einer offenen randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-II-Studie mit verblindeter histologischer Evaluierung wurde 5-FU+SS mit einer Kryotherapie-Behandlung (falls nötig, eine 2. Behandlung 3 Wochen später) verglichen

Tabelle 1
Beurteilung der Patienten 6 Monate nach Behandlung

in %	5-FU+SS	D/HS-Gel	Vehikel
Kompatibilität*	80,6	90,5	91,0
Hautgefühl**	62,8	89,2	78,5
Anwendung**	84,6	98,8	90,4
Handhabung am Kopf	88,5	90,9	86,0
würde ich weiterempfehlen	94,7	88,7	79,5

Abkürzungen: 5-FU/SS, 0,5% 5-Fluorouracil / 10% Salicylsäure; HS, Hyaluronsäure
*sehr gut oder gut; **Beurteilung der Patienten unmittelbar nach Behandlung

Stockfleth et al., 2012

[Dirschka et al., 2012]. Insgesamt wurden 66 Patienten mit 4 bis 10 hyperkeratotischen Läsionen eingeschlossen. Die Anwendung von 5-FU+SS erfolgte einmal täglich über 6 Wochen.

Eine vollständige histologisch kontrollierte Clearance zeigte sich bei 62% der mit 5-FU+SS behandelten Patienten bereits nach 6 Wochen im Vergleich zu 42% der Patienten im Kryotherapie-Kollektiv ($p = 0,119$). 88% der Patienten wurden eine Woche nach der 1. Kryotherapie einer 2. Behandlung unterzogen. Dennoch war bei 85% der mit Kälte behandelten Patienten ein Rezidiv zu beobachten. Unter 5-FU+SS war die Rezidivrate mit 39% signifikant niedriger ($p < 0,001$). Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar [Dirschka et al., 2012].

Anwendung

Im Allgemeinen wird 5-FU+SS einmal täglich angewendet. Bereits nach 6 Wochen kann ein Ansprechen festgestellt werden, das sich im Laufe der Zeit noch verstärkt. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) oder die optimale therapeutische Wirkung kann möglicherweise erst bis zu 8 Wochen nach Behandlungsende sichtbar sein.

Multipel auftretende aktinische Keratosen können gleichzeitig behandelt werden. Erfahrungswerte liegen für die gleichzeitige Behandlung von bis zu 10 Läsionen

vor. Die Gesamtfläche der mit 5-FU+SS zu behandelnden Haut sollte 25 cm^2 ($5 \times 5 \text{ cm}$) nicht überschreiten. 5-FU+SS sollte nur mit den aktinischen Keratosen und einem Randbereich von maximal 0,5 cm der die Läsion umgebenden gesunden Haut in Kontakt kommen.

Actikerall® in der täglichen Praxis

Patientenberichte aus der klinischen Praxis bestätigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der neuen Substanz (Abbildung 5). Beispielsweise war bei einer 72-jährigen Patientin bereits nach 6 Wochen die aktinische Keratose am Haaransatz vollständig ausgeheilt (Abbildung 6), wobei die Patientin Actikerall® bereits eine Woche vor dem Kontrolltermin abgesetzt hatte. Bei einem weiteren Patienten erwies sich die Substanz auch bei rezidivierenden multiplen AK an den Handrücken als hocheffektiv (Abbildung 7).

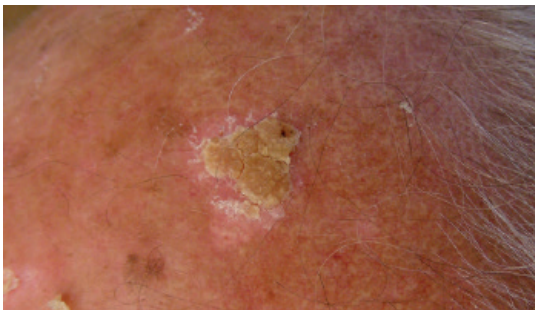
Wichtig für die klinische Praxis ist die Aufklärung der Patienten, dass zu Beginn der Therapie an den behandelten Stellen Erosionen und Krusten auftreten können. Dies ist v. a. für die Aufrechterhaltung der Compliance der Patienten von entscheidender Bedeutung.

In allen Fällen waren die Patienten mit dem klinischen wie dem kosmetischen Ergebnis sehr zufrieden. Zudem wurde die Behandlung insgesamt sehr gut vertragen.



Abbildung 5
Patient mit AK am Kopfhhaaransatz

vor der Behandlung mit Actikerall®



6 Wochen später

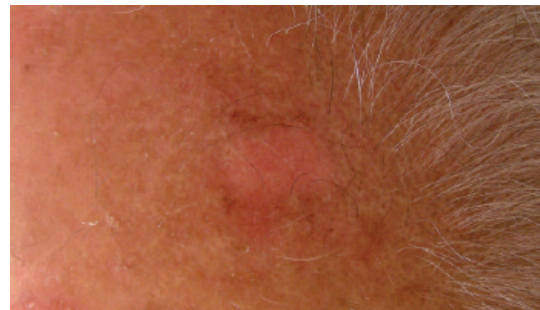


Abbildung 6
Patientin mit AK am Kopfhhaaransatz

vor der Behandlung mit Actikerall®

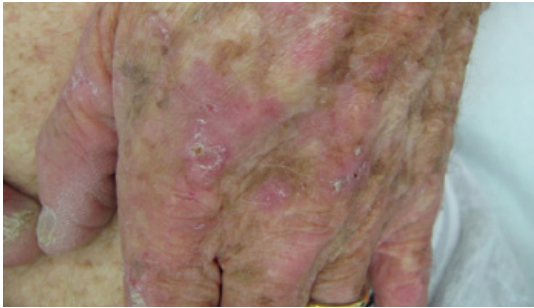


6 Wochen später

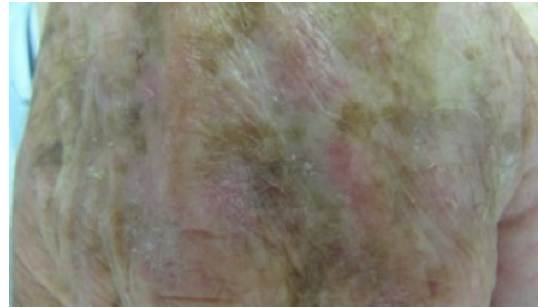


Abbildung 7 Patientin mit rezidivierenden AK

vor der Behandlung mit Actikerall®



2 Monate später



Sicherheit und Verträglichkeit

Hautreaktionen am Applikationsort (hauptsächlich Brennen und Entzündungsreaktionen) traten unter 5-FU+SS häufiger auf, waren jedoch meist von leichter bis mässiger Intensität. Die häufigsten Nebenwirkungen unter 5-FU+SS waren Reizungen an der Applikationsstelle (einschliesslich Brennen) (86,1%) und Entzündungen an der Applikationsstelle (73,3%). Darü-

ber hinaus wurden häufig Pruritus (44,9%) und Schmerzen an der Applikationsstelle (25,1%) verzeichnet. Weitere Nebenwirkungen waren Erytheme und Erosionen am betroffenen Areal. Die Behandlung wurde nur von 0,5% der Patienten wegen Hautreaktionen und Reaktionen an der Applikationsstelle abgebrochen. [Stockfleth *et al.*, 2012]

Literatur

Dirschka T, Dominicus R, Lars K, et al. Long term efficacy and recurrence of topical 0.5% 5-fluorouracil with 10% salicylic acid for Actinic Keratosis compared to Cryotherapy. a prospective, active controlled, randomized, exploratory study. LAS41005 EADO abstract Draft 0.4 31Oct2012. 6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma Skin Cancer Centres & 8th EADO Congress. Barcelona 2012

Heidelberger C. Fluorinated pyrimidines. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1965;4:1-50

Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000;142:1154-9

Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:8-12

Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606

Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011;165(5):1101-8

Schlaak M, Simon JC. Topical treatment of actinic keratoses with low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid--pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(3):174-8

Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evolution of the efficacy and tolerability of 0,5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002;24:990-1000

Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2012; 22(3):370-374

Stockfleth E, Ortonne J-P, Alomar A. Actinic keratosis and field cancerisation. *Eur J Dermatol* 2011a;21(Suppl1):3-12



6



IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe – Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/5, A-1080 Wien. Auflage: 600 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2013 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e. V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e. V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Rationale für den Einsatz von 5-FU+SS in der Behandlung aktinischer Keratosen

- *5-FU+SS stellt eine neue, hochwirksame Läsions-gerichtete therapeutische Option in der Behandlung von aktinischer Keratosen, insbesondere für hyperkeratotische Läsionen, dar.*
- *5-FU+SS verfügt über die bis dato höchste dokumentierte histologische Clearance-Rate einer topischen Behandlung von aktinischen Keratosen.*
- *5-FU+SS war in einer Phase-III-Studie gegenüber der Standardtherapie Diclofenac/Hyaluronsäure-Gel mit einer signifikant höheren klinischen Clearance-Rate verbunden und konnte das Wiederauftreten von AK signifikant besser verhindern.*
- *5-FU+SS zeigte auch im Vergleich mit Kryotherapie eine höhere komplette Abheilung der Läsionen und konnte ein Rezidiv signifikant besser verhindern.*
- *Die überwiegende Mehrzahl der Patienten stuft die Wirksamkeit und Einfachheit der Handhabung der neuen Substanz als „sehr gut“ und „gut“ ein und würde das Medikament weiterempfehlen.*
- *Patientenberichte aus der klinischen Praxis bestätigen die hohe Effektivität und sehr gute Verträglichkeit der neuen Therapieoption.*
- *Um die Compliance der Patienten sicherzustellen, ist es wichtig, sie zu Beginn der Therapie darüber aufzuklären, dass an den behandelten Stellen vorübergehend Erosionen und Krusten auftreten können.*
- *Die Läsions-gerichtete Anwendung wird durch das Auftragen mittels integriertem Pinsel wesentlich erleichtert.*
- *5-FU+SS zeichnete sich durch hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit aus.*

Experten-Meinungen

*PD Dr. Peter Häusermann, Leitender Arzt Dermatologie,
Universitätsspital Basel*

Persönlich sehe ich den Stellenwert von Actikerall® hauptsächlich in der Behandlung von wenigen hyperkeratotischen Einzelläsionen an exponierten Arealen und v. a. auch als „adjuvante Therapie“ von keratotischen Restläsionen nach abgeschlossener Flächenbehandlung mit Solaraze®.



*Prof. Dr. Robert Hunger, Leitender Arzt,
Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital Bern*

Actikerall® überzeugt durch seine einfache Anwendbarkeit und ein gutes kosmetisches Resultat.



Dr. Rolf Ingold, Dermatologie FMH, Altstätten

Als praktizierender Dermatologe setze ich Actikerall® bei wenigen, leichter bis mässig keratotischen Präcancerosen vor allem im Gesicht und auf der Glatze bei Männern an. Ich lasse den Lack jeweils dreimal pro Woche abends applizieren und empfehle, am Morgen die Lackschicht mit dem Fingernagel wieder abzukratzen. So lösen sich zusammen mit der enthaltenen Salicylsäure die hyperkeratotischen Krusten meist recht schnell ab. Eine Therapie im Intervall nur dreimal pro Woche vermindert die Gefahr der Reizung und verbessert die Therapietreue der Patienten. Nachkontrollen nach 3, 6 und 9 Wochen haben sich als sinnvoll und meist genügend erwiesen. Hierunter kommt es in der ganz grossen Mehrzahl der Fälle zur Abheilung der aktinischen Keratosen innert nützlicher Frist und mit vernünftigem Aufwand. Bei alleinstehenden Personen kann die Applikation des Lacks z. B. occipital oder parietal oben Schwierigkeiten bereiten und zum Wechsel auf eine andere Therapie zwingen. Reizungen und unschöne Rötungen sind möglich, können durch eine verminderte Applikationsfrequenz aber meist gut umgangen oder aufgefangen werden.



Eine Behandlung aktinischer Keratosen mit Actikerall® in dieser Weise ergibt in der Mehrzahl der Fälle eine gute Abheilung mit Zufriedenheit von Patient und Dermatologe.