



AWMF-Register Nr.	013/041	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Unter Mitarbeit von: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO),
Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), Gesellschaft für
Dermatopharmazie (GD)

Expertengruppe benannt durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft
 Prof. Dr. Eggert Stockfleth, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité –
 Universitätsmedizin Berlin
 Dr. Dorothea Terhorst, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité –
 Universitätsmedizin Berlin
 Prof. Dr. Axel Hauschild, Hautklinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 Prof. Dr. Christos C. Zouboulis, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
 Städtisches Klinikum Dessau
 Dr. Martin Schlaeger, Hautarztpraxis, Oldenburg
 Dr. Claus Oster-Schmidt, Hautarztpraxis, Altenkirchen
 Prof. Dr. Thomas Diepgen, Klinische Sozialmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
 Prof. Dr. Harald Gollnick, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Otto-von-
 Guericke-Universität, Magdeburg
 Magdeburg
 Prof. Dr. Hans Christian Korting, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Prof. Dr. Hans Merk, Hautklinik, Medizinische Fakultät, Rhein.-Westf. Techn. Hochschule
 Aachen
 Prof. Dr. Wolfram Sterry, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité –
 Universitätsmedizin Berlin
 Prof. Dr. Helmut Kerl, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz
 Prof. Dr. Carola Berking, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-
 Maximilians-Universität München

Inhaltverzeichnis

- 1 Definition und Pathogenese
- 2 Epidemiologie und Risikofaktoren
- 3 Klinik
- 4 Histopathologie
- 5 Behandlungsoptionen
 - 5.1 Überblick
 - 5.2 Ablative Verfahren (operative Exzision, Kürettage, Kryotherapie)
 - 5.3 Topische Verfahren (5-Fluorouracil, Imiquimod, Diclofenac in Hyaluronsäure, Photodynamische Therapie)
 - 5.4 Andere Behandlungsverfahren (systemische Retinoide, topische Retinoide, Dermabrasio, Chemisches Peeling, Laser, Radiotherapie)
 - 5.5 Behandlung organtransplantiertes Patienten
 - 5.6 Prävention
- 6 Literaturverzeichnis
- 7 Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus

1. Definition und Pathogenese

Aktinische Keratosen (AKs) werden heute verbreitet als In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut angesehen (Ackerman, 2003; Heaphy und Ackerman, 2000). Eine andere Bezeichnung für AK sind aktinische Präkanzerosen oder solare Keratosen. Histopathologische Kriterien sind wechselnde Ortho- und Hyperkeratose, Dyskeratosen, aufgehobene Architektur der Epidermis (Polarisationsverlust), Atypie der Keratinozyten und aktinische Elastose. Unter verschiedenen vorgestellten Klassifikationssystemen ist die histopathologische Einteilung in drei Grade vorgeschlagen worden, wobei Grad I und II frühen In-situ- und Grad III In-situ-Plattenepithelkarzinomen entsprechen (Röwert-Huber et al., 2007a). Dies könnte auch in einer, an andere epitheliale Tumoren angelehnten Nomenklatur als „keratinozytäre intraepidermale Neoplasie“ (KIN I-III) zum Ausdruck kommen, allerdings hat sich diese Bezeichnung bisher nicht durchgesetzt (Yantsos et al., 1999).

Bei etwa 10 Prozent (0,025-16%) aller Patienten mit AKs und bei etwa 30 Prozent der Patienten mit zusätzlicher Immunsuppression wird im weiteren Verlauf das Auftreten eines invasiven Plattenepithelkarzinoms (squamous cell carcinoma, PEC) der Haut beobachtet (Glogau 2000, Stockfleth et al., 2002a).

AKs entstehen ganz überwiegend durch kumulative Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung (UV) des Sonnenlichts (deshalb auch der Begriff „solare Keratose“). Sie finden sich daher bevorzugt an den chronisch lichtexponierten Körperarealen, den so genannten „Sonnenterassen“ der Haut. Die UV-Strahlung wird in UVA (320-400 nm), UVB (280-320) und UVC (100-280 nm) eingeteilt, wobei UVC vom Ozon in der Stratosphäre absorbiert wird und damit nicht auf die Erdoberfläche gelangt. Die UVB-Strahlung kann direkt DNS-Schäden verursachen, was unter anderem zur Bildung von Pyrimidin-Dimeren und 6-4-Photoprodukten führt. Dies kann Mutationen beispielsweise im p53-Gen zur Folge haben, die den Keratinozyten einen Selektionsvorteil bieten, so dass sich daraus Zellklone bilden, aus denen sich die AKs entwickeln (Brash et al., 1996). UVA-Strahlung kann insbesondere in Kombination mit Psoralen (PUVA-Therapie) einen photooxidativen Stress hervorrufen und so indirekt DNS-Schäden verursachen. Röntgenstrahlen und Radioisotope können zu einer direkten DNA-Schädigung führen, welche zu so genannten „Röntgenkeratosen“ führen können.

Kutane humane Papillom-Viren (HPV) wirken als Kokarzinogene in der Transformation von AKs (Lober und Lober, 2000; Stockfleth et al., 2004a). In AKs wurden kutane (z.B. HPV 5, 8, 21 oder 38) und seltener genitale HPV-Typen gefunden (Harwood und Proby, 2002). Für die kanzerogene Wirkung ist das anti-apoptotisch wirksame virale E6 und E7-Protein bedeutsam (Jackson & Storey 2000, Jackson et al. 2000).

AKs können disseminiert in unterschiedlichen, auch subklinischen, Stadien, in einem bestimmten, häufig sonnenexponierten, Areal wie Stirn oder Handrücken auftreten, was dann als Feldkanzerisierung oder Krebsfeld bezeichnet wird (Braakhuis et al., 2003).

Krebsassoziierte molekulare Veränderungen wie im Tumorsuppressorgen p-53 oder H-ras Gen wurden sowohl in PECs als auch in AKs gefunden. Die veränderten Keratinozyten zeigen eine hohe Mutationsrate des Tumorsuppressorgens p53 und die Expression von Telomerasen (Callen et al., 1997; Mittelbronn et al., 1998). Weiterhin wurden chromosomale Aberrationen für invasive PECs und AKs beschrieben (Ashton et al., 2003).

2. Epidemiologie und Risikofaktoren

AKs zeigen in Regionen der Erde mit hoher UV-Einstrahlung eine sehr viel höhere Prävalenz als in Regionen mit mäßiger UV-Belastung. Die genaue Zahl der Patienten mit AKs ist jedoch unbekannt, da in den meisten Ländern diese Krebsart nicht in den Tumorregistern erfasst wird (Trakatelli et al., 2007; Lucas et al., 2006). Aus Großbritannien wurde eine Studie veröffentlicht, die in der erwachsenen Bevölkerung über eine AK- Prävalenz von 15 Prozent bei Männern und von 6 Prozent bei Frauen berichtete (Memon et al., 2000). Im Alter von über 70 Jahren betrug die AK-Prävalenz 34 Prozent bei Männern und 18 Prozent bei Frauen.

Eine sehr viel höhere Prävalenz wird aus Australien (Queensland) bei der hellhäutigen Bevölkerung berichtet, wo in der Altersgruppe von 30 – 70 Jahren bei 55 Prozent der Männer und bei 37 Prozent der Frauen AKs gefunden wurden. Die mittlere Zahl der AKs betrug 15 bei Männern und 7 bei Frauen. In der Nachbeobachtung des Untersuchungskollektivs über einen Zeitraum von 12 Monaten entwickelten 53 Prozent der Männer und 30 Prozent der Frauen neue AKs, im Durchschnitt 22 neue AKs bei Männern und 5 bei Frauen (Frost et al., 2000). Andere

Studien aus Australien und den USA ergaben niedrigere Prävalenzen von AKs, nämlich 11 bis 26 Prozent der erwachsenen Bevölkerung (Salasche, 2000).

Neben den klassischen Risikofaktoren wie Geschlecht und Alter sind weitere Risikofaktoren bekannt, welche die kumulative UV-Exposition betreffen. Geographische Einflüsse wie Höhe und Breitengrad, zunehmende berufs- und freizeitbedingte Sonnenexposition, schwere Sonnenbrände in der Kindheit, ein heller Hauttyp, genetische Erkrankungen mit DNS-Reparatur-Defekten (wie Xeroderma pigmentosum) und Immunsuppression prädisponieren zur Entwicklung von AKs (Schwartz et al., 2008). Geschlechtsbedingte Unterschiede in beruflicher und freizeitbedingter Sonnenexposition sowie in der Kopfbehaarung sind wahrscheinliche Gründe für die höhere Prävalenz von AKs bei Männern als bei Frauen (Anwar et al., 2004).

Klinisch zeigen AK-Patienten häufig weitere UV-Licht-assoziierte Merkmale wie Sommersprossen, solare Lentigines und Falten. Eine Korrelation zwischen AKs und einer (anamnestisch erfassten) chronisch-kumulativen, nicht aber akut-intermittierenden Sonnenexposition konnte aufgezeigt werden (Karagas et al., 2007). Bei LKW-Fahrern mit einer Berufstätigkeit von über 40 Jahren wurden mehr AKs auf der der Fahrerseite exponierten (linken) Körperhälfte gefunden als auf der rechten (Kavak et al., 2008).

Organtransplantierte Patienten haben ein etwa 250fach erhöhtes Risiko, AKs zu entwickeln und ein etwa 100fach erhöhtes Risiko, invasive PEks zu entwickeln (Stockfleth et al., 2002a; Ulrich et al., 2002).

3. Klinik

AKs manifestieren sich als raue, schuppige Maculae, Papeln oder Plaques, die hautfarben bis rötlich oder rötlich-braun imponieren. Die Größe kann dabei zwischen wenigen Millimetern bis einigen Zentimetern im Durchmesser reichen. AKs treten selten als einzelne Läsionen auf, häufiger ist eine gesamte Region (Feldkanzerisierung) betroffen. Klinisch können verschiedene Subtypen unterschieden werden, die auch histologisch erkennbar sind: hypertroph, atroph, bowenoid, akantholytisch und pigmentiert (Kerl et al., 2001). AKs treten nahezu

ausschließlich in UV-exponierten Hautarealen auf, insbesondere an Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken sowie am Lippenrot (Übergangsepithel), hier als Cheilitis actinica bezeichnet (Cavalcante et al., 2008).

Der Übergang von einer AK zum PEK ist fließend. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte klinische Parameter zur Identifikation risikoreicher AKs auf. Hauptparameter waren Verhärtung (3 Studien), Blutung (3 Studien), Zunahme des Durchmessers (3 Studien), Rötung (2 Studien) und Ulzeration (2 Studien). Als Nebenparameter wurden Schmerzen, Palpationsbefund, Hyperkeratose, Juckreiz und Pigmentierung genannt (Quaedflieg et al., 2006).

In einer retrospektiven Studie wurden Patienten mit histopathologisch gesicherter AK, welche an derselben Stelle ein PEK entwickelten, untersucht. Die durchschnittliche Progressionszeit von AK in ein PEC betrug 2 Jahre (Fuchs et al., 2007).

Die AK kann in der Regel auf Grund des typischen klinischen Erscheinungsbildes diagnostiziert werden. Wegen des relativ diskreten Befundes insbesondere im Anfangsstadium ist jedoch eine breite Differenzialdiagnostik zu bedenken: Wichtige Differentialdiagnosen sind nach Häufigkeit in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1. Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose (nach Häufigkeit)

Benigne Neubildungen / Effloreszenzen	Maligne Tumoren
<ul style="list-style-type: none"> • Verruca seborrhoica, pigmentiert/nicht-pigmentiert • Lentigo solaris • Aktinische Porokeratose • Verruca vulgaris • Tinea • Ekzem • Psoriasis vulgaris • Lupus erythematoses subakut-kutan/chronisch-diskoid 	<ul style="list-style-type: none"> • Plattenepithelkarzinom • Morbus Bowen/Bowen-Karzinom • Superfizielles Basalzellkarzinom • Lentigo maligna • Keratoakanthom • Extramammärer M. Paget

In Zweifelsfällen ist eine histopathologische Abgrenzung notwendig.

Die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) ist eine diagnostische Methode zur Abgrenzung gegenüber beispielsweise der Verruca seborrhoica, dem

Basalzellkarzinom und melanozytären Tumoren (Peris et al., 2007; Zalaudek et al., 2010). Sie kann in Zweifelsfällen eingesetzt werden.

Andere Techniken wie die nicht-invasive konfokale In-Vivo-Lasermikroskopie (in vivo reflectance confocal microscopy, RCM) wurden in verschiedenen klinischen Serienuntersuchungen angewandt. Für die Diagnostik von AKs mittels RCM zeigten sich verglichen mit dem Goldstandard der Histopathologie eine Sensitivitätsrate von 97,7%. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese neue Technik zur Diagnostik von AKs und der subklinischen Feldkanzerisierung durchsetzen wird (Ulrich et al., 2007). Weitere neue Techniken wie Hochfrequenz-Ultraschall und optische Kohärenztomographie (OCT) zeigen viel versprechende erste Ergebnisse in der Identifikation von AKs (Korde et al., 2007; Mogensen and Jemec, 2007).

4. Histopathologie

Die Diskussion über Klassifikation und Definition AKs ist anhaltend lebhaft. Histopathologisch erfüllen AKs alle Kriterien eines PEK und stellen somit ein superfizielles PEC dar. In der Epidermis sind AK und PEK nicht zu unterscheiden (Ackerman and Mones, 2006). In einer Studie an über 1000 PEKs auf sonnengeschädigter Haut zeigten fast 100 Prozent der Läsionen histopathologische Veränderungen einer AK in der Umgebung (Guenthner et al., 1999).

Analog zur klinischen Einteilung können hypertrophe, bowenoide, akantholytische, lichenoiden und pigmentierte AKs unterschieden werden (Roewert-Huber et al., 2007b).

Zu den frühen histologischen Veränderungen zählen eine Vermehrung basaler Keratinozyten („Crowding“-Phänomen) und der Nachweis einzelner atypischer Keratinozyten in der basalen Schicht. Im weiteren Verlauf treten atypische Keratinozyten auch in den höheren Epidermislagen auf, bis schließlich die gesamte Epidermis betroffen ist (bowenoides Bild). Dyskeratotische Zellen und Mitosen finden sich häufig. Charakteristisch ist auch das Vorliegen einer alternierenden Para- und Orthokeratose („Flaggenzeichen“). Akrosyringium und Akrotrichium sind von dem pathologischen Prozess nicht betroffen. Die Epidermis zeigt häufig eine unregelmäßige Hyperplasie mit in das Stratum papillare reichenden Knospen; manchmal findet sich eine Atrophie der Epidermis mit schmalen Stratum corneum oder auch eine Hyperkeratose wie beim Cornu cutaneum. Eine übermäßige basale

Hyperpigmentierung wird bei der pigmentierten aktinischen Keratose beobachtet. In der oberen Dermis liegen meist eine ausgeprägte solare Elastose und lymphozytäre Infiltrate vor. Bei mit Immunsuppression assoziierten AKs kann die solare Elastose fehlen (Ackerman 2003). Der lichenoid Typ einer AK ist von einem dichten bandförmigen lymphozytären Infiltrat im Stratum papillare begleitet. Akantholytische dyskeratotische Zellen über suprabasalen Spalten finden sich in akantholytischen AKs.

Das Ausmaß der keratinozytären Atypien in der Epidermis wird als mild (AK I), moderat (AK II) oder schwer (AK III) eingestuft. Bei AKs Grad I finden sich in der basalen und suprabasalen Schicht, also im unteren Drittel der Epidermis, atypische Keratinozyten, wohingegen sich bei AKs Grad II atypische Keratinozyten auch im mittleren Drittel der Epidermis nachweisen lassen. Bei einer AK III ist die gesamte Epidermis von Atypien durchsetzt (Röwert-Huber et al., 2007a).

5. Therapie

5.1 Überblick

Da die AK ein Carcinoma in situ darstellt und abhängig vom Beobachtungszeitraum bei bis zu 10 Prozent der Patienten in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann, ist eine Behandlungsindikation gegeben. Bei der Therapieentscheidung spielen insbesondere folgende Faktoren eine Rolle: Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen, Alter, Komorbidität, Hautkrebsanamnese, Leidensdruck und Compliance des Patienten, sowie das Bestehen weiterer Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression). Für die vielfältigen klinischen Manifestationen steht eine Vielzahl unterschiedlicher anerkannter und experimenteller Behandlungsverfahren zur Verfügung. Auch bei Verwendung von Verfahren, die keine histologische Sicherung der Diagnose vorsehen, ist es sinnvoll, repräsentative Läsionen zur histologischen Sicherung zu exzidieren.

Die verschiedenen Therapieverfahren werden nachfolgend im Einzelnen vorgestellt, wobei zunächst die operativen/physikalischen Methoden und dann die medikamentösen/pharmakologischen Verfahren berücksichtigt werden.

Studien über die Häufigkeit und Kosten der AK-Behandlung in Europa fehlen, aber eine Studie aus den USA zeigt, dass destruktive Therapieverfahren effektiv sind und

den Behandlungsstandard angesichts der Kostenregulation in den USA darstellen (Warino et al., 2006).

Die primär destruktiven, läsionsgerichteten Therapieverfahren werden allerdings dem Problem der Feldkanzerisierung und der Erfassung subklinischer Läsionen nicht gerecht. Hierin liegt der Vorteil der flächig wirksamen Verfahren, wie die topische Anwendung von Imiquimod, 5-Fluorouracil (5-FU), Diclofenac und die photodynamische Therapie.

5.2 Ablative Verfahren

Operative Entfernung und Kürettage

Die Exzision wird vor allem dann gewählt, wenn eine histopathologische Bearbeitung des Präparates zum Ausschluss invasiven Wachstums erfolgen soll. Eine Exzision des gesamten befallenen Areals ist in der Regel nicht praktikabel, deshalb werden vornehmlich oberflächliche Shave-Exzisionen und Kürettagen durchgeführt (Emmett und Broadbent, 1987). Eine durch Kürettage gewonnene histologische Probe macht jedoch eine definitive Beurteilung der Invasivität unmöglich (Motley et al., 2002). Es existieren keine Studien über die chirurgische Therapie von AKs.

Kryotherapie

Wirkungsweise und Anwendung

Die Kryotherapie ist ein häufig eingesetztes, physikalisch destruierendes Behandlungsverfahren. Unspezifisch werden atypische, aber auch normale epitheliale Zellen durch Separation der Epidermis von der Dermis zerstört.

Als Kälteflüssigkeit dient in der Regel flüssiger Stickstoff (-195°C). Die Kryotherapie ist bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und spezifischer Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert; es existieren Spray- und Kontaktverfahren. Das Therapieergebnis hängt im Wesentlichen von der Erfahrung des Anwenders ab. Es werden Anwendungszeiten von 5 bis 45 Sekunden berichtet, weiterhin wird teilweise bei großen und tiefen Läsionen ein zweiter Anwendungszyklus nach Wiederauftauen des Gewebes durchgeführt, gegebenenfalls auch mehrfache Anwendungen im Abstand von 2- 4 Wochen. Kryotherapie kann schnell durchgeführt werden, ist kosteneffektiv und wird von den Patienten auch ohne örtliche Betäubung gut toleriert (s. Leitlinie „Kryochirurgie in der Dermatologie“, Kalivas, 1996; Zouboulis and Röhrs, 2005).

Nebenwirkungen

Während und nach der Therapie können Schmerzen, Rötung, Ödeme und Blasen auftreten. Als bleibende Nebenwirkungen werden Hypo- und Hyperpigmentierung sowie seltener Narbenbildung beobachtet (Zouboulis and Röhrs, 2005).

Studienlage

Die Kryochirurgie zeigte in verschiedenen Studien Ansprechraten von 67-99%. Kosmetische Ergebnisse in nicht-pigmentierter Haut wurden als sehr gut bis exzellent beschrieben, Dickere Läsionen sprechen schlechter an als dünne und AKs am Handrücken zeigen sich als besonders schwer behandelbar (Thai et al., 2004; Zouboulis and Röhrs, 2005). Die Länge des Gefrierens korreliert mit der Effektivität der Therapie, aber auch mit möglichen Nebenwirkungen wie Hypopigmentierung und Narbenbildung (Thai et al., 2004). Die Studien sind ausführlich in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Studien zur Kryotherapie AKs

	Modus: Phase I-III	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Anzahl Patienten	Anwendungsdauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobac htungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Thai et al. 2004	Prospektive Multicenter- studie	Komplettes Abheilen wurde insgesamt bei 67% der behandelten Läsionen gesehen. 39% bei Gefrierzeiten <5sec, 69% bei Gefrierzeiten > 5sec, 83% bei Gefrierzeiten > 20 sec.	90	Einzelner Anwendungszyklus mit Sprühkryotherapie mit unterschiedlicher Gefrierdauer		3 Monate	Klinik
Zoubulis et al. 2005	Prospektive Studie	Abheilung der AKs 2 Monate nach Therapie bei 97%	55	Läsionsadaptiert, einfacher oder zweifacher Gefrierauftauzyklus, durchschnittl. Behandlungszeit 30 sec (15-80 sec).		1-4 Jahre, Rezidivrate nach 1 Jahr 2,1%, nach 4 Jahren 15%.	Klinik

Vergleichsstudien

Die Kryotherapie wird als bewährtes Verfahren in der Therapie der AK häufig in Vergleichsstudien eingesetzt. Mehrere prospektive, randomisierte Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse für die Kryotherapie mit kompletten Ansprechraten von 69-88% im Vergleich zu 52-89% bei der photodynamischen Therapie (PDT) (Szeimies et al., 2002; Freeman et al., 2003; Kaufmann et al., 2008; Morton et al., 2006). Die besseren kosmetischen Ergebnisse und Patientenpräferenz lagen jedoch bei sämtlichen Studien nach PDT vor.

Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahmen

Es existieren gute Beweise aus gut geplanten, kontrollierten Studien ohne Randomisierung für die Anwendung dieser Methode.

5.3 Topische Arzneimittel-gestützte Verfahren

Topisches 5 %-Fluorouracil

Wirkungsweise

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon, welches als Antimetabolit fälschlicherweise in die RNS und DNS eingebaut wird und somit die Synthese dieser Nukleinsäuren hemmt. 5-FU hemmt außerdem die RNS- und DNS-Synthese über die Hemmung der Thymidylsynthetase. Der Einsatz einer 5%igen 5-FU-Salbe zweimal täglich bei AKs ist seit vielen Jahren in Deutschland etabliert.

Zulassung

Topisches 5%-Fluorouracil ist als Efudix® zur Behandlung der AKs in Deutschland zugelassen. 5-FU soll zweimal täglich in so ausreichendem Maße aufgetragen werden, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat. Dann soll die Anwendung von 5-FU abgesetzt werden. Gewöhnlich dauert die Therapie bei aktinischen Keratosen 2 bis 4 Wochen. Eine vollständige Abheilung der Läsionen kann unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden.

Nebenwirkungen

Nach 2-4 Wochen Behandlung erscheinen üblicherweise ausgeprägte Erosionen an den Stellen der AKs. Es treten außerdem Erythem, gelegentlich Blasen, Nekrosen und schließlich eine Reepithelisierung im Verlauf von 4-6 Wochen auf. Weiterhin können Juckreiz, Schmerzen und Ulzera während der gesamten Therapiedauer vorkommen. Phototoxizität und Kontaktdermatitis wurden beschrieben (Meijer et al., 2007). Die wirkstoff-induzierte Entzündungsreaktion kann therapielimitierend sein. In einem Fallbericht sind lebensbedrohliche Komplikationen nach topischer Anwendung von 5% 5-FU bei einem Patienten mit gleichzeitiger Dihydropyrimidindehydrogenase-Defizienz beschrieben worden (Johnson et al., 1999).

Studienlage und Dosierung

Statt 5%ig steht in manchen Ländern eine 0,5%ige 5-FU-Formulierung zur Verfügung. Hier ist erwartungsgemäß die örtliche und systemische Absorption von 5-FU deutlich geringer bei höherer Hautverträglichkeit (Levy et al., 2001).

Eine Halbseitenstudie an sieben Patienten ergab keinen Vorteil einer viermal täglichen Applikation von 5-FU im Vergleich zur zweimal täglichen Applikation (Epstein, 2006).

Eine randomisierte Studie an 20 Patienten zeigte, dass die zweimal tägliche Applikation von 5% 5-FU über 3 Wochen im Vergleich zur zweimal wöchentlichen Applikation über 12 Wochen zur Behandlung von AKs effektiver war, aber mit stärkeren Entzündungsreaktionen einherging. Entzündung scheint für den therapeutischen Effekt notwendig zu sein (Jury et al., 2005).

Vergleichende Studien

Die durchschnittliche Abheilungsrate von $52 \pm 18\%$ (n = 6 Studien, 145 Patienten) wurde gezeigt für 5-FU gegenüber $70 \pm 12\%$ für Imiquimod (n = 4 Studien, 393 Patienten) (Gupta, 2002; Lawrence et al., 1995; Levy et al., 2001; Gupta et al., 2005). Eine Studie zeigte in 96% eine klinische und in 67% eine histologisch gesicherte Abheilung von AKs nach 5-FU-Anwendung. Nach 12 Monaten lag die Abheilungsrate bei nur noch 54% und bezüglich des gesamten Behandlungsfelds bei 33% (Krawtchenko et al., 2007).

Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahmen

Es existieren ausreichende Beweise aus gut geplanten, kontrollierten Studien ohne Randomisierung für die Anwendung dieser Methode.

Topisch niedrig dosiertes 5-Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%)**Wirkungsweise**

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidenanalogon, welches die Synthese der Pyrimidennukleotide hemmt (Heidelberger et al. 1957, 1963). Die Anwendung einer 5-prozentigen 5-FU-Formulierung repräsentiert seit vielen Jahren eine etablierte Therapie aktinischer Keratosen.

5% 5-Fluorouracil wird in der klinischen Praxis jedoch nicht häufig eingesetzt, da die Behandlung mit mäßigen bis schwer ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen – zum Teil mit Narbenbildungen sowie Hypo- und Hyperpigmentierungen – einhergeht. Eine topische niedrig dosierte 5-FU-Formulierung (0,5%), die mit weniger Nebenwirkungen assoziiert ist, war in Deutschland bislang nicht verfügbar.

Salicylsäure wird als etablierte keratolytische Substanz seit Jahrzehnten in breitem Umfang zur Behandlung hyperkeratotischer Dermatosen eingesetzt. In Kombination mit niedrig dosiertem (0,5%) Fluorouracil (Actikerall®) ist davon auszugehen, dass Salicylsäure die mit aktinischen Keratosen einhergehenden Hyperkeratosen reduziert und die Penetration der Wirksubstanz 5-Fluorouracil verbessert.

Zulassung

Die Pilotuntersuchung mit einer neuen Formulierung bestehend aus niedrig dosiertem Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%) ergab eine 77%ige komplette Abheilung der behandelten aktinischen Keratosen und somit eine gute Wirksamkeit nach 12 Wochen. Die Therapiedauer betrug in dieser Studie 4 Wochen (Schlaak M, Simon J C 2010).

Studienlage und Dosierung

In einer kürzlich publizierten, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie an 470 Patienten mit jeweils 4–10 AK-Läsionen (klinischer Grad I oder II nach Olsen) wurde eine neue topische Formulierung mit niedrig dosiertem Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%) einmal täglich mit dessen Vehikel (Lösung ohne 5 FU und Salicylsäure) und einem Diclofenac-Hyaluronsäure-

Gel zweimal täglich verglichen (Stockfleth et al. 2011). Die Anwendung erfolgte über einen Zeitraum von maximal 12 Wochen mit abschließender Kontrolluntersuchung nach Woche 20.

Den primären Endpunkt stellte die histologische Untersuchung vorab definierter Zielläsionen acht Wochen nach Behandlungsende dar. Die sekundären Zielp Parameter umfassten die klinische Bewertung der behandelten Läsionen sowie die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie.

Unter der topischen Behandlung mit niedrig dosiertem Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%) wurden höhere histologische und klinische Abheilungsraten nachgewiesen als unter dem Vergleichspräparat und dem Vehikel.

Hinsichtlich der histologischen Abheilung vorab definierter Zielläsionen erwies sich niedrig dosiertes Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%) 8 Wochen nach Behandlungsende als überlegen im Vergleich mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel ($p < 0,01$) und dem Vehikel ($p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, bei denen die aktinische Keratose histologisch nicht mehr nachweisbar war, betrug 72,0 % unter Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%), 59,1 % unter Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel und 44,8 % unter dem Vehikel.

In der Verum-Gruppe waren signifikant mehr Läsionen (74,5 %) abgeheilt als in der Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (54,6 %; $p < 0,001$) und der Vehikel-Gruppe (35,5 %; $p < 0,001$).

Nebenwirkungen

Hautreaktionen am Applikationsort (hauptsächlich Brennen und Entzündungsreaktionen) traten unter niedrig dosiertem Fluorouracil (0,5%) in Kombination mit Salicylsäure (10%) häufiger auf - sie waren jedoch meist von leichter bis mäßiger Intensität.

Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahmen

Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studien für die Anwendung dieser Methode.

Imiquimod

Wirkungsweise

Imiquimod ist ein spezifischer TLR-7-Agonist und gehört zu der neuen Klasse der Immune Response Modifier (IRM). Imiquimod bewirkt nach Rezeptorbindung eine Induktion von Zytokinen (IFN-alpha, Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha), die vor allem die zelluläre Immunität (Th1) steigern und dadurch antivirale und antitumorale Eigenschaften besitzen (Miller et al. 1999; Hemmi et al., 2002). Imiquimod, ähnlich wie 5-FU, ermöglicht die Enttarnung und Behandlung subklinischer Läsionen.

Zulassung

Imiquimod 5%-Creme ist als Aldara® in Deutschland zugelassen für die topische Behandlung von klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen AKs im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.

Imiquimod- Creme soll 4 Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich aufgetragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AKs beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Nebenwirkungen

Im Rahmen der induzierten Immunreaktion kann es durch Imiquimod im Wesentlichen zu folgenden unerwünschten Wirkungen kommen: schwere Rötung (31%), Schuppen- und Krustenauflagerungen (30%), Erosionen und Ulzerationen (10%), Juckreiz, Schmerzen und Brennen (Szeimies et al., 2004). Eine andere Studie zeigte eine schwere Rötung bei 18% der behandelten Patienten und bei 2% der Patienten der Placebogruppe (Lebwohl et al., 2004). Beschrieben sind sehr seltene systemische Nebenwirkungen wie Gelenk-, Muskel-, Kopfschmerzen und Fieber (Harrison et al., 2004) (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Nebenwirkungen: Studien zu Imiquimod

	Studiendesign	Anzahl Patienten	Anwendungsdauer, -art	Placeboart	Art der Nebenwirkung
Szeimies et al. 2004	Randomisierte, doppelblinde, Vehikelkontrollierte, Phase III Multicenter- Studie	286	3x/Woche für 16 Wochen	Trägersubstanz	Verumgruppe: schwere Rötung in 31%, Schuppung/ Krustenbildung in 30%, Erosionen und Ulzerationen in 10%
Harrison et al., 2004	Offene Sicherheitsstudie zu verschiedenen Dosen	58	3x/Woche für 16 Wochen in unterschiedlicher Dosis: 12,5mg/Anwendung; 25mg/Anwendung; 75mg/Anwendung	Keine	- Minimale dermale Absorption - 50% örtliche Nebenwirkungen in jeder Dosisgruppe - Einzelfälle milde systemische Nebenwirkungen (Grippe-ähnliche Symptome)
Lebwohl et al. 2004	Randomisierte, doppelblinde, Vehikelkontrollierte, Phase III Multicenter- Studie	436	2x/Woche für 16 Tage	Trägersubstanz	17,7% der Verumgruppe: Schwere Rötung. 2,3% der Placebogruppe: Schwere Rötung

Studienlage

In zwei Phase-III-Studien wurden Patienten mit AK dreimal pro Woche für 16 Wochen mit Imiquimod behandelt und die Ergebnisse nach weiteren 8 behandlungsfreien Wochen ausgewertet. Komplette und partielle Abheilungsraten lagen bei 48-57% bzw. 64-72% und in den Kontrollgruppen bei 2-7% bzw. 4-14% (Korman et al., 2005; Szeimies et al., 2004;). In den USA wurde in einer Phase-III-Studie an 436 Patienten die zweimal wöchentliche Anwendung von Imiquimod zur Behandlung von AKs über 16 Wochen evaluiert. Die komplette Abheilungsrate lag bei 45,1% (versus 3,2% in der Placebogruppe) und die partielle Abheilungsrate bei 59,1% (versus 11,8% in der Placebogruppe) (Lebwohl et al. 2004).

Eine Metaanalyse fasst die Ergebnisse von vier randomisierten, plazebokontrollierten Studien (Szeimies et al., 2004; Korman et al., 2005; Stockfleth et al., 2002b und Lebwohl et al., 2004) mit insgesamt 1266 Patienten zusammen (Falagas et al., 2006) und unterstreicht den hohen evidenzlevel der PDT.

Evaluation Dosisfindung

Zur Evaluation von verkürzten Therapiezeiten wurden weitere Studien durchgeführt. Die Behandlung mit Imiquimod 5% erfolgte dreimal wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von einem vierwöchigen Beobachtungszeitraum. Patienten mit noch bestehenden AKs wurden anschließend über weitere 4 Wochen behandelt. Die kompletten Abheilungsraten lagen bei 54-69% (571/829) und die partiellen Abheilungsraten (>75% Reduktion der AKs) bei 61-80%, was vergleichbar war mit den Abheilungsraten nach 16 Wochen Behandlung (Stockfleth et al., 2007; Jorizzo et al., 2007; Alomar et al., 2007).

Nachbeobachtung

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten hatten 25% der Patienten (19 von 77) nach dreimal wöchentlicher Anwendung über 16 Wochen von Imiquimod und 43% der Patienten (23 von 54) nach zweimal wöchentlicher Anwendung über 16 Wochen von Imiquimod ein AK-Rezidiv in dem behandelten Areal (Lee et al., 2005). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten kam es bei 16% der Patienten zu einem Rezidiv nach 2 Jahren bei 20% der Patienten, diese hatten zuvor 3x/Woche über 12 Wochen behandelt (Stockfleth et al., 2002b; Stockfleth et al., 2004b).

Die zitierten Studien sind in tabellarischer Form in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4: Studien zur Therapie AKs mit Imiquimod

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Anzahl Patienten	Anwendungsdauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobachtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Korman et al., 2005	2 Phase III randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien	Komplette Abheilung (KA): 48 vs. 7 Partielle Abheilung (PA): 64 vs. 14	492	3x/Woche für 16 Wochen	Trägersubstanz	8 Wochen	Klinik
Szeimies et al., 2004	Phase III randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte klinische Studie mit Histologie	KA: 57 vs. 2 PA: 72 vs. 4	286	3x/Woche für 16 Wochen	Trägersubstanz	8 Wochen	Histologie
Stockfleth et al., 2002b	Randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie	KA: 84 vs. 0 PA: 88 vs. 0	52	3x/Woche für 12 Wochen	Trägersubstanz	2 Wochen, anschließend 2 Jahre	Histologie
Lebwohl et al. 2004	2 Phase III randomisierte, plazebokontrollierte, klinische Studien	KA: 45 vs. 3 PA: 59 vs. 12	436	2x/Woche für 16 Wochen	Trägersubstanz	8 Wochen	Klinik

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Anzahl Patienten	Anwendungsdauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobachtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Stockfleth et al., 2007	Phase IIIb offene, Multicenter- Studie	KA: 69 PA: 80	829	3x/Woche für 4 Wochen, ggfs. wiederholung der Behandlung nach 4 Wochen Pause	Keine	8 Wochen	Klinik
Jorizzo et al., 2007	Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie	Daten nach 2 Behandlungszyklen: KA: 54 vs.15 PA: 61 vs. 25 Rezidivrate nach 1 Jahre 39 vs. 57	246	3x/Woche für 4 Wochen, ggfs. wiederholung der Behandlung nach 4 Wochen Pause	Trägersubstanz	Nach 1 und 2 Behandlungszyklen und nach 1 Jahr	Klinik
Alomar et al., 2007	Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Studie	Daten nach 2 Behandlungszyklen: KA: 55 vs. 2,3	259	3x/Woche für 4 Wochen, ggfs. wiederholung der Behandlung nach 4 Wochen Pause	Trägersubstanz	8 Wochen	Histologie

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Anzahl Patienten	Anwendungsdauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobachtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Stockfleth et al., 2004	Langzeitergebnisse von Patienten aus oben genannter Studie Stockfleth et al., 2002b	Rezidiv 16% nach 18 Monaten, 20% nach 24 Monaten	25	3x/Woche für 12 Wochen	keine	Maximal 24 Monate	Klinik
Lee et al., 2005	Langzeitergebnisse von Patienten aus, randomisierten, kontrollierten Phase III- Studien, welche eine komplette Abheilung erzielt hatten.	Rezidiv 25% der Patienten, die 3x/Woche angewandt haben. 42% der Patienten, die 2x/Woche angewandt haben.	146	2-3x/Woche für 16 Wochen	Keine	Mittlerer Nachsorgezeitraum von 16 Monaten	Klinik

Vergleichstudien

In einer kumulativen Metaanalyse von 10 Studien wurde die Wirksamkeit von Imiquimod und 5-FU verglichen. Die mittlere Wirksamkeitsrate von 5-FU lag bei 52% (n = 6 Studien, 145 Patienten) und von Imiquimod bei 70% (n = 4 Studien, 393 Patienten) (Gupta et al., 2005).

Eine Vergleichsstudie zur AK-Behandlung mit Imiquimod, 5-FU und Kryotherapie zeigte klinische Abheilungsraten von jeweils 85%, 96% und 68% sowie histologische Abheilungsraten von 73%, 67% und 32%. Die Rezidivrate lag für Imiquimod bei 27%, für 5-FU bei 46% und für Kryotherapie bei 72%. Die 12 Monate andauernde Erscheinungsfreiheit für das gesamte Behandlungsareal war 73% nach Imiquimodbehandlung, 33% nach 5-FU-Behandlung und 4% nach Kryotherapie. Imiquimod erzielte ein besseres kosmetisches Ergebnis als 5-FU und Kryotherapie (Krawtchenko et al., 2007).

Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahmen

Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studien für die Anwendung dieser Methode.

Diclofenac in Hyaluronsäuregel

Wirkungsweise

Diclofenac ist ein Arylsäurederivat, das sowohl Cyclooxygenase (COX)1 wie auch COX2 hemmt. Untersuchungen zur Pathogenese epithelialer, maligner Tumoren einschließlich der Haut zeigten, dass die induzierbare COX2 durch Förderung der Proliferation und Neoangiogenese sowie Hemmung der Apoptose die Karzinogenese vorantreiben kann (Fecker et al, 2007, Fecker et al., 2010). COX-2 führt weiterhin über die Hochregulation von Vascular Endothelial Growth Factor zu einer Stimulierung der Tumorangio-genese (Jung et al., 2003). Ebenso aktivieren nicht-steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac den Peroxisome Proliferator-Activated-Receptor-Gamma (PPAR-gamma), welcher die Proliferation von Tumorzellen hemmt (Yamazaki et al. 2002).

Zulassung

Zur topischen Anwendung bei AKs steht Diclofenac als 3%iges Gel (Solaraze®) zur Verfügung, welches in Deutschland zur Behandlung von AKs zugelassen ist. Die Anwendung erfolgt zweimal täglich über 60 bis 90 Tage.

Nebenwirkungen

Als unerwünschte Wirkungen von 3% Diclofenac-Gel sind lokale Irritationen (Pruritus, Rötung, trockene Haut, Hyp- und Paraesthesie, photoallergische Reaktionen, Typ-IV-Sensibilisierungen) bekannt (Kowalzik et al., 2006).

Studienlage

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multizenterstudie mit Patienten mit fünf oder mehr AKs lag die Ansprechrate bei 79% in der Diclofenac- gegenüber 45% in der Placebogruppe; eine vollständige Abheilung erfolgte bei 50% in der Diclofenac- und bei 20% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (Rivers et al. 2002). Vergleichbare kontrollierte Studien zeigten ähnliche Wirksamkeitsraten (Wolf et al. 2001). Die Patienten wurden in beiden Studien allerdings nur 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Eine Reanalyse beider Studien mit veränderten Zielparametern (Abheilung $\geq 75\%$ der Zielläsionen) ergab für diesen Wert 71% der behandelten Patienten vs. 48% in der Placebogruppe (Rivers and Wolf, 2007). Histologische Untersuchungen und Rezidivraten liegen nicht vor.

Eine Metaanalyse von den beiden oben genannten sowie einer weiteren randomisierten Studie (Gebauer et al., 2003) zeigte eine komplette Abheilung der AKs bei 40% der mit Diclofenacgel behandelten Patienten verglichen mit 12% der Placebogruppe (insgesamt $n=364$; Pirard et al., 2005).

Dirschka et al. beurteilten aktinische Keratosen klinisch und histologisch vor und direkt nach 3 Monaten 2xtgl. Therapie. Sie zeigten eine komplette klinische Abheilung bei 17%, komplette histologische Abheilung bei 23%. Die Beurteilung nach dem AK- Klassifikationsschema nach Röwert et al. zeigte eine signifikante Verbesserung des Schweregrades, also eine Regression der kanzerogenen Veränderungen.

Die zitierten Studien sind in tabellarischer Form in Tabelle 5 zu sehen.

Tabelle 5: Studien zu Diclofenac

	Studien- design	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten (n)	Anwendungs- dauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeob- achtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Rivers et al. 2002	doppelblinde, plazebo kontrollierte, Multizentrestudie	<p><u>60- Tage Behandlung:</u> Anzahl der Zielläsionen: Verbesserung in der Verumgruppe bei 64% vs. 34% in der Placebogruppe. Kumulative Zahl der Läsionen (Zielläsionen + evtl. neue): Verbesserung in der Verumgruppe bei 54% vs. 23% In der Placebogruppe Läsionendicke: Verbesserung in der Verumgruppe bei 59% vs. 31% In der Placebogruppe. In der <u>30 Tage- Behandlungsgruppe</u> kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe.</p>	195	2xtgl. für 30 oder 60 Tage	Vehikelsubstanz	30 Tage nach Behandlungsende	Klinik
Wolf et al. 2001	Randomisierte, doppelblinde, plazebo kontrollierte Studie	<p>Anzahl der Zielläsionen = 0: 50 vs. 20. Kumulative Zahl der Läsionen (Zielläsionen + evtl. neue) = 0: 47 vs. 17</p>	96	2xtgl für 90 Tage	Vehikelsubstanz	30 Tage nach Behandlungsende	Klinik
Gebauer et al. 2003	Randomisierte, doppelblinde, plazebo kontrollierte Studie	Anzahl der Zielläsionen: Reduktion um 56% in der Verumgruppe vs. 25% in der Placebogruppe	150	2xtgl. für 12 Wochen	Vehikelsubstanz	4 Wochen nach Behandlungsende	Klinik

	Studien- design	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten (n)	Anwendungs- dauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeob- achtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Dirschka et al. 2010	Offene, Phase IV, Multicenterstudie	Klinische und histologische Beurteilung vor Therapie und nach Beendigung: Komplette klinische Abheilung bei 17%, komplette histologische Abheilung bei 23%. Die Beurteilung AK- Klassifikationsschema nach Röver et al. zeigte eine signifikante Verbesserung des Schweregrades.	65	2xtgl für 3 Monate	Keine	keine	Histologie und Klinik bei Beginn und Therapieende
Smith et al. 2006	Offene, bilaterale, Untersucher verblindete Studie	Komplette Abheilung 89% bei Diclofenac, 98% bei 5-FU. Toleranz des Patienten höher bei der Anwendung von Diclofenac als von 5-FU, weniger Nebenwirkungen bei Diclofenac.	30	Diclofenac 3% Gel 2xtgl. für 90 Tage vs. 5-FU 2xtgl. für 28 Tage	Keine	Keine	Klinik
Berlin et al. 2008	Zweiarmige, offene Multicenterstudie	Kumulative Zahl der Läsionen =0: 21 (nur Kryotherapie) vs. 46 (Kryotherapie + Diclofenac) Anzahl der Zielläsionen =0: 32 (nur Kryotherapie) vs. 64 (Kryotherapie + Diclofenac)	521	Kryotherapie vs. Kryotherapie + 2xtgl Diclofenac 3% Gel für 90 Tage	Keine		

Vergleichsstudie

Zweimal tägliche Behandlung mit Diclofenacgel zeigte eine deutlich bessere Toleranz des Patienten als die zweimal tägliche Behandlung mit 5-FU (Smith et al., 2006).

Kombinationsstudie

Berlin et al. zeigte in einer Kombinationsstudie ein effizienteres Abheilen nach Kryotherapie mit Diclofenac versus Kryotherapie alleine (s. Tabelle 5).

Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahmen

Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten, kontrollierten Studien für die Anwendung dieser Methode.

Photodynamische Therapie**Wirkungsweise**

Die topische photodynamische Therapie (PDT) basiert auf einer selektiven Destruktion von epidermal und subepidermal gelegenen Hauttumorzellen durch die Anwendung einer photosensibilisierenden Substanz sowie der Anwendung von Licht bei Anwesenheit von Sauerstoff. Die am häufigsten eingesetzten Substanzen, 5-Aminolävulinsäure (ALA) und Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL), sind Vorstufen von Hämoglobin und werden in der Zelle zu Porphyrinzwischenstufen, darunter Protoporphyrin IX, verstoffwechselt. Tumorzellen akkumulieren aufgrund eines erhöhten Metabolismus vermehrt solche photosensibilisierenden Stoffe bzw. deren Vorstufen. Bei anschließender Bestrahlung mit hochenergetischem Licht im sichtbaren Bereich wie z.B. durch LEDs (light emitting diodes) im roten Spektralbereich oder Farbstoff-Laser werden die Porphyrine angeregt und es entstehen reaktive Sauerstoffspezies, die zelltoxisch wirken (Braathen et al., 2007).

Zulassung

MAL ist als Metvix® in Deutschland zur Therapie von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut in Kombination mit einer Rotlichtquelle seit 2002 zugelassen. Bei nicht kompletter Abheilung wird eine Wiederholung der photodynamischen Therapie nach etwa 3 Monaten empfohlen.

Ein ALA-haltiges Pflaster (Alacare®) und eine ALA-haltige Nanoemulsion (Nanoxosan®) haben die Phase-III-Zulassungsstudien zur Behandlung von aktinischen Keratosen jeweils erfolgreich durchlaufen und eine Zulassung beziehungsweise Markteinführung in Deutschland hat im Herbst 2011 stattgefunden. (Hauschild et al. 2009; Szeimies et al. 2010).

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der PDT sind im behandelten Areal Erytheme und schmerzhaftes Missempfindungen, welche während der Bestrahlung einsetzen und danach schnell wieder abklingen. Weiterhin können an den behandelten Hautarealen Ödeme, sterile Pusteln, Erosionen und selten Hyperpigmentierungen beobachtet werden (Braathen et al., 2007). Sämtliche Nebenwirkungen sind reversibel und innerhalb von Tagen bis Wochen abgeheilt. Einzelne Fälle von Kontaktekzem nach MAL wurden beschrieben (Hohwy et al., 2007; Jungersted et al., 2008).

Studienlage

2007 erschien die Leitlinie „Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus“ von Braathen et al. im JAAD. Dieser Artikel stellt sämtliche relevante Studien bis 2007 übersichtlich und umfassend dar.

Studien mit MAL

Die Studien zeigen, dass PDT hoch effektiv für die Behandlung von AKs ist. Die kompletten Abheilungsraten nach zwei Behandlungszyklen von MAL-PDT mit Rotlicht nach 3 Monaten sind einheitlich hoch bei rund 90 % (Braathen et al., 2007; Szeimies et al., 2002; Pariser et al., 2003; Freeman et al., 2003). Ähnlich effektiv zeigt sich eine einmalige Anwendung der MAL-PDT, welche, wenn nötig, nach 3 Monaten wiederholt wurde (nach Braathen et al., 2007; Tarstedt et al., 2005). Ein Vorteil der PDT besteht darin, dass in einer Sitzung große Areale unter Einbeziehung der subklinischen Läsionen behandelt werden können. Weiterhin wird das kosmetische Ergebnis in allen Studien überwiegend mit „exzellent“ oder „gut“ bewertet (Szeimies et al., 2002; Pariser et al., 2003; Freeman et al., 2003). Die reinen MAL-PDT- Studien sind in Tabelle 6 dargestellt, die Vergleichsstudien in Tabelle 8.

Tabelle 6: Studien zur MAL-PDT von aktinischen Keratosen

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten / Läsionen (n)	Anwendungs- auer, -art, Körperlokalisa- tion	Benennung der Placeboart	Nachbeob- achtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Pariser et al. 2003	Randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie	Nach 2x MAL-PDT komplette Remission in 89% vs. Placebo 38%	80 / 502	2x MAL-PDT vs. 2x Placebo-PDT (jeweils 7 Tage Abstand), Lokalisation der Läsionen: Gesicht und Kopfhaut	„Placebo-Creme“	3 Monate	Klinik
Tarstedt et al. 2005	Randomisierte Multicenterstudie	Nach MAL-PDT komplette Remission in 92% bei Regimen I und 87% bei Regimen II	211 / 400	Regimen I: 1x MAL-PDT, Wdh nach 3 Monaten bei nicht kompletter Remission Regimen II: 2x MAL-PDT (im Abstand von 7 Tagen), Lokalisation der Läsionen: Gesicht und Kopfhaut	Keine	3 Monate	Klinik

Studien mit ALA

Phase-III-Studien mit ALA-PDT zeigen, dass nach 3 Monaten mindestens 75% der Läsionen bei 89% der Patienten abgeheilt sind (nach Braathen et al., 2007; Piaquadio et al., 2004)

In einer multizentrischen Studie an 36 Patienten mit multiplen AKs an Gesicht und Kopfhaut, zeigte sich, dass 88% der Läsionen 8 Wochen nach einmaliger Anwendung von ALA-PDT und Blaulicht komplett abgeheilt waren, verglichen mit 6% in der Placebogruppe (Jeffes et al., 2001). Rezidivraten histologisch bestätigter AKs über 12 Monate lagen bei 19% (Tschen et al., 2006).

Tabelle 7: Studien zur ALA-PDT von aktinischen Keratosen

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten / Läsionen (n)	Anwendungsdauer, -art, Körperlokalisierung	Benennung der Placeboart	Nachbeobachtungszeit	Art der Erfolgs-sicherung (Klinik / Histologie)
Piaquadio et al. 2004	Randomisierte, placebokontrollierte, Prüfarzt-verblindete Multicenterstudie	≥ 75% der Läsionen abgeheilt bei 89% vs. 13%	243 / 1909	1x ALA-PDT Wiederholung nach 8 Wochen, wenn nötig vs. PDT mit Trägersubstanz; Lokalisation der Läsionen: Gesicht und Kopfhaut	Trägercreme	3 Monate	Klinik

Vergleichsstudien

PDT und Kryotherapie

Wegen fehlender Standardisierung der Kryotherapie und unterschiedlichen eingeschlossenen Körperlokalisationen sind die Ansprechraten in verschiedenen Vergleichsstudien von PDT (69-89%) und Kryotherapie (68-88%) sehr unterschiedlich (Szeimies et al., 2002; Freeman et al., 2003; Kaufmann et al. 2008; Hauschild et al., 2009). Die PDT führte allerdings immer zu besseren kosmetischen Ergebnissen und wurde von den Patienten bevorzugt. Die Studien sind in Tabelle 8 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 8: Vergleichsstudien zur Therapie AKs mit PDT und Kryochirurgie

	Studien- design	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten / Läsionen (n)	Anwendungsdauer, -art, Körper- lokalisation	Benennung der Placeboart	Nachbe- obacht- ungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik / Histologie)
Szeimies et al. 2002	Randomisierte Multicenterstudie	Nach MAL-PDT komplette Remission in 69% vs. 75% nach 2x Kryotherapie	202 / 732	1x MAL PDT vs. 2x Kryotherapie; Lokalisation der Läsionen: 92% Gesicht und Kopfhaut, 8% restl. Integument	Keine	3 Monate	Klinik
Freeman et al. 2003	Randomisierte, plazebokontrollierte Multicenterstudie	Nach 2x MAL-PDT komplette Remission in 91% vs. 68% nach 1x Kryotherapie vs. 30% unter Placebo	200 / 855	2x MAL-PDT (7 Tage Abstand) vs. 1x Kryotherapie vs. 2x Placebo PDT; Läsionen an Kopfhaut und Gesicht lokalisiert	Placebocreme	3 Monate	Klinik

	Studien- design	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten / Läsionen (n)	Anwendungsdauer, -art, Körper- lokalisation	Benennung der Placeboart	Nachbe- obacht- ungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik / Histologie)
Kaufmann et al. 2008	Randomisierte intraindividuelle offene Multicenterstudie	Reduktion der Läsionen: 78% bei MAL-PDT vs. 88% bei Kryotherapie	121 / 1343	1x MAL-PDT vs. 1x Kryotherapie, jeweils Wdh. nach 12 Wochen bei nicht kompletter Remission; 98% der Läsionen an den Extremitäten lokalisiert, 2% Stamm und Nacken	Keine	24 Wochen	Klinik
Hauschild et al. 2009	Zwei randomisierte, vergleichende, Phase III Multicenterstudien	Abheilungsraten der Läsionen: Waren 82-89% für ALA- Pflaster-PDT, 77% für Kryotherapie; 19-29% für Placebo-PDT	449 / 2537	I: Vergleich ALA- Pflaster-PDT vs. Placebo-PDT II: Vergleich ALA- Pflaster-PDT vs. Kryotherapie; Läsionen am gesamten Integument lokalisiert	Placebo- PDT	12 Wochen	Klinik

PDT und 5-FU

Ein Halbseitenvergleich zwischen PDT und 5-FU in der Behandlung von AKs an den Handrücken zeigte Ansprechraten von 73% und 70%. Die Ansprechraten blieben konstant über 6 Monate (Kurwa et al., 1999). Kurwa et al. zeigten ähnliche Nebenwirkungsraten in beiden Patientengruppen. In einer anderen Studie mit 36 Patienten wurde beobachtet, dass ALA-PDT besser toleriert wurde als 5-FU (Smith et al., 2003).

Fazit der Autoren zur Priorisierung der Maßnahmen

Es existieren gute Beweise aus randomisierten, genau geplanten und kontrollierten Studien für die Anwendung von PDT bei AKs

5.4 Andere Behandlungsverfahren

Topische Retinoide

Wirkungsweise

Retinaldehyd ist ein natürlicher Abkömmling von Vitamin A (Sass et al., 1996). Topisches Retinaldehyd besitzt neben dem Ausgleich der UV-induzierten epidermalen Vitamin A-Defizienz antioxidative Effekte (Sachsenberg-Studer, 1999; Sorg et al., 2001) und senkt die Anzahl von „Sonnenbrand-Zellen“.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen topisch angewandter Retinoide sind eine erhöhte Photosensitivität, Erythem, Erosionen, Juckreiz und Schmerzen.

Studienlage

Bei 55% der Patienten, welche mit 0,3% Tretinoincreme behandelt worden waren, kam es zu einer kompletten Abheilung der AKs, aber nur bei 35% der mit 0,1%iger Tretinoincreme behandelten Patienten (Bollag et al., 1970). Bei einem Halbseitenvergleich zwischen Anwendung von Tretinoincreme und Arotinoidmethylsulphon-Creme im Gesicht zeigte die mit Tretinoin zweimal täglich über 16 Wochen behandelte Haut eine Verringerung der AKs um 30,3%. Nach 3-9 Wochen wurde zunächst eine klinische Verschlechterung beobachtet (Misiewicz et al., 1991).

Topische Retinoide zeigten Erfolge in der Prävention und Behandlung von AKs. Adapalene Gel (0,1 und 0,3%) täglich angewandt für 4 Wochen und anschließend zweimal täglich reduzierte signifikant die Anzahl von AKs und verbesserte das Aussehen lichtgeschädigter Haut (Kang et al., 2003).

Andere Publikationen konnten keinen Nutzen bezüglich Heilung und Prophylaxe von AKs nachweisen (Campanelli and Naldi, 2002; Humphreys et al., 1996). In einer offenen Multicenterstudie zeigte sich mit 11% keine signifikante Reduktion von AKs nach 6 Monaten Anwendung einer 0,05%igen Isotretinoin-Creme ein- oder zweimal täglich (Kligman et al., 1991).

Dermabrasio

Durch die Dermabrasio wird die obere Haut bis zur dermoepidermalen Junktionszone abgetragen. Eine Studie an 23 behandelten Patienten, zeigte lediglich 1 Rezidiv im ersten Jahr nach Dermabrasio, und der mittlere Zeitraum bis zum erneuten Wiederauftreten lag bei 4,5 Jahren (Coleman et al., 1996). Dermabrasio benötigt eine lokale Betäubung und kann zu Narben führen..

Chemisches Peeling

Chemisches Peeling ist eine gewebsdestruierende Methode, bei der kaustisch wirksame Agenzien wie Trichloressigsäure, hochprozentige Alpha-Hydroxy-Säuren, und Zinkchlorid eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit chemischer Peeling-Verfahren ist abhängig vom applizierten Medikament und wird mit einer Verringerung der AKs um etwa 84% angegeben, Rezidivraten reichen von 25-30% innerhalb eines Jahres nach Therapie. Es wurde eine überlegene Effektivität, verringerte Morbidität und längere krankheitsfreie Zeit beschrieben verglichen mit 5-FU (Lawrence et al., 1995; Spira et al., 1970), andere Studien zeigten vergleichbare Raten zwischen 5-FU und chemischem Peeling (Hantash et al., 2006; Witheiler et al., 1997).

Bekannte Nebenwirkungen bestehen in Schmerzen, Schuppung der Haut, Pigmentveränderungen, Infektionen, Entzündungsreaktionen und selten Narbenbildung. Nach der Behandlung sollte ein Sonnenschutz verwandt werden (Lawrence et al., 1995).

Laser

Ablative Lasersysteme wie CO₂ oder Erbium-YAG sind erfolgreich sowohl in der Behandlung von Einzelläsionen als auch im Geschwindigkeitsmodus für die Behandlung von multiplen AKs (Feldkanzerisierung). Eine komplette Remission wird beschrieben in 90 bis 91% der Fälle mit Rezidivraten für einzelne Läsionen von 10 bis 15% innerhalb von 3 bis 6 Monaten (Wollina et al., 2001, Yu et al., 2003). Eine Studie mit 55 Patienten mit multiplen AKs verglich Rezidivraten nach 5-FU-Behandlung (2xtgl. über 4 Wochen) vs. Lasertherapie (Erbium:YAG in Kombination mit CO₂, eine Anwendung). 3, 6 und 12 Monate nach Laserbehandlung traten mehr Nebenwirkungen (Rötung, Ödem) aber auch weniger Rezidive auf (Ostertag et al., 2006). Eine weitere Studie zeigte keine Unterschiede in der Reduktion von AKs und Prophylaxe weiterer Hauttumoren in drei unterschiedlich behandelten Gruppen (CO₂ Laser resurfacing, 30% Trichloressigsäure oder 5-FU-Creme) (Hantash et al. 2006). Mögliche unerwünschte Wirkungen der Laserbehandlung sind Schmerzen, lokale Entzündungen, Pigmentveränderungen und Narbenbildung (oft als Konsequenz einer örtlichen Infektion) (Wollina et al., 2001, Yu et al., 2003).

Röntgentherapie

Die Behandlung von AKs mit Röntgenstrahlen sollte wegen des karzinogenen Effekts Ausnahmefällen vorbehalten sein.

5.5 Behandlung Organtransplantierter Patienten

Imiquimod

Zwei Studien an nierentransplantierten Patienten und eine große Multicenterstudie an nieren-, herz- und lebertransplantierten Patienten zeigten, dass Imiquimod ein sicheres Mittel in der Behandlung der Feldkanzerisierung darstellt. Bei allen Studien überschritt das behandelte Areal nicht 100 cm² und 2 Sachets pro Applikation, Imiquimod wurde dreimal wöchentlich für 16 Wochen angewandt.

Von 14 mit Imiquimod behandelten nierentransplantierten Patienten zeigten 7 Patienten reduzierte Atypien, bei 5 Patienten wurden histologisch weniger Dysplasien nachgewiesen. Nach 12 Monaten zeigten sich weniger invasive PEKs in den mit Imiquimod-behandelten Arealen als in den Kontrollarealen. Ein Anteil der Patienten (64%, 9 Patienten) sprach nicht auf die Therapie mit Imiquimod an. Ob diese schlichtweg zur Gruppe der Nichtansprecher gehören oder ob die

ausbleibende Reaktion durch eine systemische Immunsuppression gekennzeichnet war, ist unbekannt (Brown et al., 2005).

Eine Multicenterstudie des Skin Care in Organ-transplant Patients (SCOPE) Forschungsnetzwerks wies eine histologische Heilungsrate von 62% auf, verglichen mit 0% in der Placebogruppe (Ulrich et al., 2007a). In allen bisher publizierten Studien zeigten sich keine Nebenwirkungen der immunmodulierenden Therapie auf die Funktion des jeweiligen Transplantats.

Tabelle 6: Studien zur Therapie AKs

	Studien- design	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe in %	Patienten (n)	Anwendungs- dauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobach- tungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Brown et al., 2005	Doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studie	Reduzierte Hautatypie bei 7 (50%) vs. 1 (17%), reduzierte Anzahl aktinischer Keratosen 5 (36%) vs. 1(17%), reduzierte Dysplasie in Histologie 5 vs. 1, keine Entwicklung von SCC auf behandelter Haut in Verumgruppe, ein SCC in Placebo behandelter Haut	20 (14 erhielten Verum, 6 Placebo)	3 x /Woche für 16 Wochen	„placebo cream“	8 Monate	Klinik und Histologie
Ulrich et al., 2007	Placebokontrollierte, randomisierte Multizenter-Studie	Komplette Abheilung 18 (62,1%) vs. 0 (0%)	43 (29 Verum, 14 Placebo)	3 x /Woche für 16 Wochen	Trägersubstanz	12 Wochen	Klinik und Histologie

Photodynamische Therapie

Zwei Studien zeigten, dass MAL-PDT eine effektive AK-Behandlung bei transplantierten Patienten darstellt (Wulf et al., 2006; Dragieva et al., 2004). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von neuen Läsionen war signifikant länger in den behandelten Arealen als in den Kontrollarealen (9,6 vs. 6,8 Monate, Wulf et al., 2006). Nach 12 Monaten waren 62% (16/26) der behandelten Areale läsionsfrei verglichen mit 35% (9/26) der Kontrollareale.

Eine andere Studie fand jedoch nach 2 Jahren Follow-up keinen Unterschied zwischen den behandelten und unbehandelten Arealen (de Graaf et al., 2006). Eine Vergleichsstudie zur Behandlung mit ALA-PDT bei AKs in 20 immunsupprimierten und 20 immunokompetenten Patienten zeigte eine Heilungsrate nach 12 Wochen von 8% und 68%, (Dragieva et al., 2004b).

2 Sitzungen MAL-PDT wurden mit der zweimal wöchentlichen Anwendung von 5-FU verglichen, PDT zeigte sich effektiver in der kompletten Abheilung (89% vs. 11%). Auch war das kosmetische Ergebnis besser nach PDT, und die Patienten bevorzugten diese Behandlung (Perrett et al., 2007).

	Studiendesign	Zielparame- ter, Verumgruppe vs. Placebogruppe/ Kontrollgruppe in %	Patienten (n)	Anwendungs- dauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobach- tungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Wulf et al., 2006	Offene, randomisierte Studie	Durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten neuer AKs behandelter Haut vs. unbehandelter Haut: 9,6 Monate vs. 6,8 Monate, 62% der behandelten Areale waren 12 Monate frei von AKs vs. 35% der Kontrollareale	27	Einmalig	Keine	12 Monate	Klinik
Dragieva et al., 2004	Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontroll- ierte Studie	Komplette Remission der Aks im Verumareal bei 13 vs. 0, partielle Remission bei 3 vs. 0, bei einem Patient kein Ansprechen	17	2x mit sieben Tagen Abstand an unterschiedlich en Arealen	„placebo cream“	16 Wochen	Klinik

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe/ Kontrollgruppe in %	Patienten (n)	Anwendungsdauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobachtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Parrett et al., 2007	Randomisierte, interindividuelle Vergleichstudie	PDT vs. 5-FU Koplette Remission: 89% vs. 0% nach Therapie, 89% vs. 11% 3 Monate nach Therapie Reduktion der einzelnen AKs PDT vs. 5-FU: 100% vs. 79%	8	PDT: MAL PDT: 2x mit sieben Tagen Abstand; 5-FU: 2x /d für 3 Wochen	Keine	6 Monate	Klinik und Histologie

Diclofenac in Hyaluronsäuregel

Diclofenac 3% Gel wurde bei Organtransplantierten zuletzt in einer open-label Studie an 6 transplantierten Patienten getestet. Zweimal tägliche Anwendung über einen Zeitraum von 16 Wochen führte zu einer kompletten Heilungsrate von 50% und 83% partiellen Heilungsrate ($\geq 75\%$ Reduktion der Läsionen). Es zeigten sich lediglich wenig ausgeprägte Nebenwirkungen (Ulrich C et al., 2007b).

In einer kürzlich durchgeführten Placebo-kontrollierten Studie an 32 organtransplantierten Patienten konnte gezeigt werden, dass 41% der AK-Patienten eine komplette Abheilung aller AKs zeigten. Die lokale Anwendung von Diclofenac in Hyaluronsäuregel zeigte keine systemischen Nebenwirkungen und keine Laborwertveränderungen wie beispielsweise der Kreatininwerte (Ulrich C et al., 2010).

	Studiendesign	Zielparameter, Verumgruppe vs. Placebogruppe/ Kontrollgruppe in %	Patienten (n)	Anwendungsdauer, -art	Benennung der Placeboart	Nachbeobachtungszeit	Art der Erfolgssicherung (Klinik/Histologie)
Ulrich et al., 2010	Randomisierte, placebokontrollierte Studie	4 Wochen nach Behandlung: Komplette Remission 41% vs. 0%	32 (24 Verumgruppe, 8 Placebogruppe)	2x /d für 16 Wochen	Trägersubstanz	24 Monate	Klinik und Histologie
Ulrich et al., 2007	Case-Report	3 von 6 Patienten zeigten eine komplette Remission, 2 von 6 Patienten zeigten eine partielle Remission	6	2x /d für 16 Wochen	Keine	keine	Klinik

Systemische Retinoide

Wirkungsweise

Der genaue Wirkmechanismus der Retinoide ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Retinoide aktivieren Rezeptoren, die zur Steroidrezeptorsuperfamilie gehören (RAR alpha, beta, gamma). Der Komplex von Ligand und Rezeptor bindet sich an spezifische Stellen und moduliert anschließend die Expression von Genen. Diese Vitamin-A-Säure-Derivate haben antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften. In der Haut beeinflusst Acitretin die mitotische Aktivität und Ausdifferenzierung der Keratinozyten und bremst die intraepidermale Auswanderung neutrophiler Granulozyten.

Zulassungsstand

Acitretin ist zur symptomatischen Behandlung schwerster, therapieresistenter Verhornungsstörungen, wie Psoriasis vulgaris, besonders erythrodermatische und pustulöse Formen, Hyperkeratosis palmoplantaris, Pustulosis palmoplantaris, Ichthyosis, M. Darier, Pityriasis rubra pilaris, Lichen ruber planus der Haut und Schleimhaut zugelassen. Neotigason® sollte nur von Ärzten, vorzugsweise von Dermatologen, verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung mit systemischen Retinoiden haben und die das teratogene Risiko durch Neotigason® richtig einschätzen.

Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen von systemischen Retinoiden gehören u.a. Trockenheit von Haut und Schleimhaut, diffuse Alopezie, Lichtempfindlichkeit, Erhöhung von Serumlipiden und/oder Leberwerten, Muskel- und Knochenschmerzen. Besonders zu beachten ist die teratogene Wirkung von Retinoiden.

Studienlage

Frühe Studien mit Etretinat zeigten eine Verringerung der AKs um 85% (Moriarty et al., 1982). Eine weitere Studie wies auf einen dosisabhängigen Effekt von Vitamin A auf die Hautkrebsprävention hin (Alberts et al., 2004).

Der Gebrauch von systemischen Retinoiden wie niedrig dosiertem Acitretin kann bei Hochrisikopatienten, wie Patienten mit Xeroderma pigmentosum, Gorlin-Goltz-Syndrom oder bei organtransplantierten Patienten gerechtfertigt sein (McNamara et al., 2002).

Systemische Retinoide werden in der sekundären Prävention von AKs bei organtransplantierten Patienten eingesetzt. Niedrig dosiertes Acitretin (20 mg täglich) über 12 Monate scheint eine sichere, gut verträgliche und zum Teil effiziente Chemoprophylaxe gegen Hautkrebs darzustellen (Carneiro et al., 2005). Limitation der Anwendung sind das vielseitige Nebenwirkungsprofil der systemischen Retinoide und ein schnelles Wiederauftreten nach Absetzen der Prophylaxe.

5.6 Prävention

Die Prävention von AKs ist ein wichtiger Teil im AK-Management (Armstrong and Kricger, 2001; Thompson, 1993). Die Aufklärung der Patienten (UV-Schutz, Selbstuntersuchung) ist dabei besonders wichtig. Ein Lichtschaden ist chronisch und somit ist eine regelmäßige Untersuchung notwendig. Das Vermeiden von starker und chronischer Sonnenlichtexposition und der Gebrauch von Sonnenschutzmitteln/ Maßnahmen zum Sonnenschutz sind wichtige Aspekte, um die Entwicklung von AKs zu verhindern. Mehrere Studien zeigen, dass regelmäßig angewandter Sonnenschutz nicht nur präventiv wirkt, sondern auch bereits bestehende AKs reduziert (Thompson et al., 1993; Darlington et al., 2003; Green et al., 1999; Naylor et al., 1995).

Prävention Organtransplantierten Patienten

In einer Beobachtungsstudie wurde eine Gruppe von 60 transplantierten Patienten mit täglicher Anwendung eines liposomalen Mittels mit photostabilen Breitbandfiltern (Daylong actinica®) als Teil eines strengen Verhaltensprogramm mit einer Kontrollgruppe verglichen. Während der Studiendauer von 24 Monaten entwickelten 42 der 120 Patienten 82 neue AKs (alle in der Kontrollgruppe). Acht Patienten in der Kontrollgruppe entwickelten neue PEK gegenüber keine in der Kontrollgruppe. In der Sonnenschutzgruppe heilten 102 AKs spontan. Die Sonnenschutzmaßnahmen hatten demnach einen positiven Einfluss auf die Hochrisikogruppe der transplantierten Patienten (Ulrich C et al., 2008).

6. Literaturverzeichnis

Abadir DM. Combination of topical 5-fluorouracil with cryotherapy for treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9:403–4.

Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1216-1217.

Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006; 155:9-22.

Alberts D, Ranger-Moore J, Einspahr J, Saboda K, Bozzo P, Liu Y, Xu XC, Lotan R, Warneke J, Salasche S, Stratton S, Levine N, Goldman R, Islas M, Duckett L, Thompson D, Bartels P, Foote J. Safety and efficacy of dose-intensive oral vitamin A in subjects with sun-damaged skin. *Clin Cancer Res*. 2004 Mar ;10:1875-80.

Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of Imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157:133–41.

Anwar J, Wrona DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004;22:189-96.

Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 8-18.

Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, Griffiths LR. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol* 2003; 139: 876-882.

Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Drugs Dermatol*. 2008 Jul;7(7):669-73.

Bollag W, Ott F. Retinoic acid: topical treatment of senile or actinic keratoses and basal cell carcinomas. *Agents Actions* 1970; 1:172–5

Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-1730.

Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:125-43.

Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1996; 1: 136-142.

Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol*. 2005;141:985-93

Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 650-653.

Campanelli A, Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 2000; 205: 146-152.

Carneiro, RV, Sotto, MN, Azevedo, LS, et al. Acitretin and skin cancer in kidney transplanted patients. Clinical and histological evaluation and immunohistochemical analysis of lymphocytes, natural killer cells and Langerhans' cells in sun exposed and sun protected skin. *Clin Transplant* 2005; 19:115

Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:498-503.

Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg* 2000; 26:728–32.

Coleman WP 3rd, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1996; 22:17–21

Cooley JE, Casey DL, Kauffman CL. Manual resurfacing and trichloroacetic acid for the treatment of patients with widespread actinic damage. Clinical and histologic observations. *Dermatol Surg* 1997; 23:373–9

de Rijke JM, Schouten LJ, Hillen HF et al. Cancer in the very elderly Dutch population. *Cancer* 2000; 89:1121–33.

Darlington S, Williams G, Neale R et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139:451–5.

de Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R et al. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2006;126:569-74

Diffey BL, Langtry JA. Skin cancer incidence and the ageing population. *Br J Dermatol* 2005; 153:679–80

Dirschka T, Bierhoff E, Pflugfelder A, Garbe C. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Mar;24(3):258-63.

Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004a;151:196–200

Dragieva G, Hafner J, Dummer R et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation* 2004b;77:1–6

Emmett AJ, Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Jul;80(1):47-54.

Epstein, E. Twice daily vs. four times daily 5-fluorouracil therapy for actinic keratoses: a split face study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 794-795

Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Sep;55(3):537-8.

Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol*. 2007 May;156 Suppl 3:25-33.

Fecker LF, Stockfleth E, Braun FK, Rodust PM, Schwarz C, Köhler A, Leverkus M, Eberle J (2010) Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. *J Invest Dermatol* [in press].

Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treatm*. 2003; 14: 99-106.

Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 273-277.

Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:1099-101.

Fulton JE, Rahimi AD, Helton P, Dahlberg K, Kelly AG. Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO2 lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. *Dermatol Surg*. 1999; 25: 729-732.

Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol*. 2003 Feb;44(1):40-3.

Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):23-4.

Green A, Williams G, Neale R et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:723-9.

Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 443-448.

Gupta AK, The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmaco-economic evaluation. *Cutis* 2002; 70: 30-36.

Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:209-14.

Hadley, G, Derry, S, Moore, RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1251

Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, Rehmus WE, Koch RJ, Swetter SM. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Arch Dermatol*. 2006;142:976-82.

Harrison LI, Skinner SL, Marbury TC, Owens ML, Kurup S, McKane S, Greene RJ. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hands and arms. *Arch Dermatol Res*. 2004;296:6-11.

Harwood CA, Proby M. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 101-114.

Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Brüning H, Dominicus R, Mensing H, Reinhold U, Reich K, Moor AC, Stocker M, Ortland C, Brunnert M, Szeimies RM. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol*. 2009;160:1066-74.

Hauschild A, Popp G, Stockfleth E, Meyer KG, Imberger D, Mohr P, Itschert G, Kaufmann R, Neuber K, Frambach Y, Gollnick H, Brunnert M, Stocker M, Ortland C, Karrer S. Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Exp Dermatol*. 2009 Feb;18(2):116-21.

Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 138-50.

Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol*. 2002;3:196-200.

Holme SA, Malinowszky K, Roberts DL. Changing trends in nonmelanoma skin cancer in South Wales 1988–98. *Br J Dermatol* 2000; 143:1224–9.

Hohwy T, Andersen KE, Sølvsten H, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate after photodynamic therapy in 9 patients. *Contact Dermatitis*. 2007;57:321-3.

Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 638-44.

Iyer S, Friedli A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick RE. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med*. 2004;34:114-9.

Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 2000; 19: 592-598.

Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes & Dev* 2000; 14: 3065-3073.

Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Fergin PE, Nelson JS, Shull TF, Simpson KR, Bukaty LM, Hoffman WL, Fong NL. Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. *Arch Dermatol*. 1997;133:727-32.

Jeffes, EW, McCullough, JL, Weinstein, GD, et al. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:96

Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB: Life threatening toxicity in a dihydropyrimidin-dehydrogenase-deficiency patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clinical Cancer Research* 1999; 5: 2006-2011.

Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy SF. Effect of a 1-week treatment with 0.5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 2004;140:813-6.

Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R et al. Vehicle-controlled, doubleblind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for AK. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with Imiquimod Br J Dermatol. 2007, 157 (Suppl. 2), 32–33

Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, McRae S, Fielder S, Lee JH. 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. 2007;57:265-8.

Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. FASEB J. 2003;17:2115-7.

Jungersted JM, Dam TN, Bryld LE, Agner T. Allergic reactions to Metvix (ALA-ME). Contact Dermatitis. 2008;58:184-6.

Jury CS, Ramraka-Jones VS, Gudi V, Herd RM. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment Br J Dermatol. 2005; 153: 808–810

Kalivas J. Cryosurgery of actinic keratoses: the patient's perspective. Dermatol Surg. 1996;22(5):486.

Kang, S, Goldfarb, MT, Weiss, JS, et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: A randomized trial. J Am Acad Dermatol 2003; 49:83

Karagas MR, Zens MS, Nelson HH, Mabuchi K, Perry AE, Stukel TA, Mott LA, Andrew AS, Applebaum KM, Linet M. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage. Am J Epidemiol. 2007;165:719-26.

Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, Kerrouche N, Sorba V, Villemagne H, Rhodes LE. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. Br J Dermatol. 2008;158:994-9.

Kavak A, Parlak AH, Yesildal N, Aydogan I, Anul H. Preliminary study among truck drivers in Turkey: effects of ultraviolet light on some skin entities. J Dermatol. 2008;35:146-50.

Kerl H, Garbe C, Cerroni L Wolff HH (Eds). Histopathologie der Haut. Springer Verlag 2001.

Kligman AL, Thorne EG. Topical therapy of actinic keratoses with tretinoin. In: Retinoids in Cutaneous Malignancy (Marks R, ed.), Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991; 66–73.

Korde VR, Bonnema GT, Xu W, Krishnamurthy C, Ranger-Moore J, Saboda K, Slayton LD, Salasche SJ, Warneke JA, Alberts DS, Barton JK. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. Lasers Surg Med. 2007 Oct;39(9):687-95.

Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. Arch Dermatol. 2005;141:467-73.

Kowalzik L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. Contact Dermatitis. 2006;54:348-9.

Korde VR, Bonnema GT, Xu W, Krishnamurthy C, Ranger-Moore J, Saboda K, Slayton LD, Salasche SJ, Warneke JA, Alberts DS, Barton JK. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. *Lasers Surg Med.* 2007;39:687-95.

Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:34-40.

Kurwa HA, Yong Gee SA, Seed P et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:414–18

Lawrence, N, Cox, SE, Cockerell, CJ, et al. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1995; 131:176.

Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, Lee JH, Fox TL. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:714-21.

Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, Lee JH. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg.* 2005;31:659-64.

Levy, S, Furst, K, Chern, W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2001; 23:908.

Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000; 93: 650-655.

Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 631-632.

Lucas R, McMichael T, Smith W et al. Environmental Burden of Disease Series, No. 13. Solar Ultraviolet Radiation. Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment, 2006

McBride P, Neale R, Pandeya N, Green A. Sun-related factors, betapapillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2007;143:862-8.

McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:1201–5.

Meijer BU, de Waard-van der Spek FB. Allergic contact dermatitis because of topical use of 5-fluorouracil (Efudix cream). *Contact Dermatitis.* 2007;57:58-60.

Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1154-1159.

Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21:1-14.

Misiewicz J, Sendagorta E, Golebiowska A et al. Topical treatment of multiple actinic keratoses of the face with arotonoid methyl sulfone cream vs. tretinoin cream: a double blind comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:448–51

Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Klowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998; 37: 677-681.

Mogensen M, Jemec GB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg*. 2007;33:1158-74.

Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007;157:87-91.

Moriarty M, Dunn J, Darragh A et al. Etreinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet* 1982; i:364-5

Morton CA, Brown SB, Collins S et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146:552-67.

Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, Walton S, Kerrouche N, Thomas G, Soto P; AKtion Investigators. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;155:1029-36.

Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002;146:18-25.

Naylor MF, Boyd A, Smith DW et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasma, *Arch Dermatol* 1995, 131:170

Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, van der Geer S, Nelemans P, Christianen ME, Neumann MH, Krekels GA. A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Surg Med*. 2006;38:731-9.

Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48: 227-32.

Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(11):970-6.

Perrett CM, McGregor JM, Warwick J et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2007;156:320-8

Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF Jr, Glazer SD, Goodman JJ, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004;140: 41-6

Pirard, D, Vereecken, P, Mélot, C, Heenen, M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res* 2005; 297:185

Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006;16:335-9.

- Rivers JK, Arlette J, Shear N et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002; 146:94–100
- Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:188-9.
- 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.* 2007a;156 Suppl 3:8-12.
- Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* 2007b;157 Suppl 2:18-20.
- Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology* 1999; 199: S61-63.
- Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 4-7.
- Sass JO, Didierjean L, Carraux P, Plum C, Nau H, Saurat JH: Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4,14-retro-retinol. *Exp Dermatol* 1996; 5: 267-271.
- Schlaak M, Simon J C*, Topische Anwendung von niedrigdosiertem 5-Fluorouracil in Kombination mit Salicylsäure bei aktinischen Keratosen – Pilotstudie, *JDDG* 2010, 8: 174-178
- Schmook T, Stockfleth E. Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: S3-10.
- Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:606-15.
- Sherry SD, Miles BA, Finn RA. Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1135-9.
- Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2003;2:629-35.
- Smith, SR, Morhenn, VB, Piacquadio, DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:156
- Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 363-372.
- Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002a; 160: 251-8.
- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002b; 138: 1498-1502.
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004a; 30: 604-609.

Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. Arch Dermatol 2004b; 140: 1542.

Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M and Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head British Journal of Dermatology 2007, 157 (Suppl. 2), 41–46

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: 1101-1108

Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. Dermatology. 1996;192:246-51.

Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 258-262.

Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, Lee JH, Fox TL, Alomar A. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):547-55.

Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Senftleben G, Reich K, Pabst G, Voss D, Foguet M, Gahlmann R, Lübbert H, Reinhold U. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Br J Dermatol. 2010, 163:386-394.

Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. Acta Derm Venereol 2005;85:424-8

Thai KE, Ferguson P, Freeman M et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol 2004; 43:687–692

Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med 1993; 329:1147–51.

Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. Br J Dermatol. 2007;156 Suppl 3:1-7.

Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB; Phase IV ALA-PDT Actinic Keratosis Study Group. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. Br J Dermatol. 2006;155:1262-9.

Tse Y, Ostad A, Lee HS et al. A clinical and histologic evaluation of two medium-depth peels. Glycolic acid vs. Jessner's trichloroacetic acid. Dermatol Surg 1996; 22:781–6.

Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt* 2002; 53: 524-533.

Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PCM, Amerio P, Rønnevig J, Slade HB, Stockfleth E. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007a, 157 (Suppl. 2), 25–31

Ulrich C, Hackethal M, Ulrich M, Howorka A, Forschner T, Sterry W, Stockfleth E. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *Br J Dermatol.* 2007b;156 Suppl 3:40-2

Ulrich C, Degen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jun;23:1805-8.

Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients - Where do we stand today? *Am J Transplantation,* 2008 Nov;8(11):2192-8.

Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:78-84.

Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2010 Jul-Aug;20(4):482-8.

Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:13-7.

Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg.* 2006;32:1045-9.

Watson AB. Preventative effect of etretinate therapy on multiple actinic keratoses. *Cancer Detect Prev* 1986; 9:161–5.

Winton GB, Salasche SJ. Dermabrasion of the scalp as a treatment for actinic damage. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:661–8.

Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs. 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997; 23:191–6

Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2001; 3: 63-6.

Wolf JR, Taylor JR, Tschien E. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001; 40:709–13.

Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:25-8

Yamazaki R, Kusunoki N, Matsuzaki T, Hashimoto S, Kawai S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in rheumatoid synovial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jul;302(1):18-25.

Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18(1):3-14.

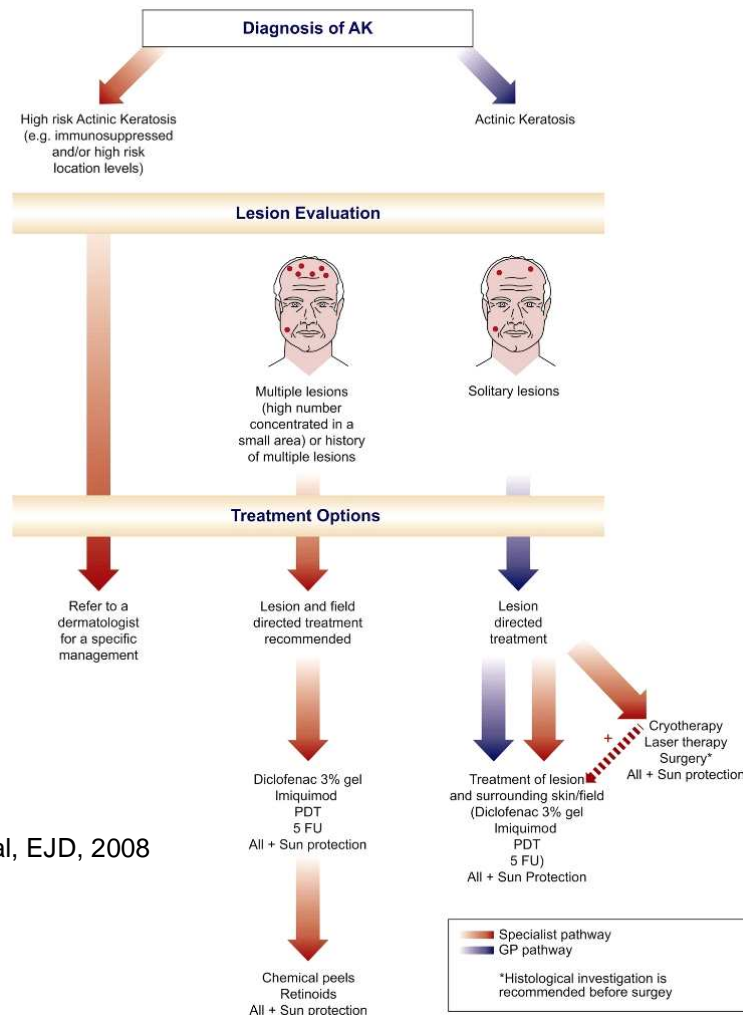
Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis* 2003; 71: 381-4.

Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):377-86.

Zouboulis ChC. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology* 1999; 198: 111-117.

Zouboulis CC, Röhrs H. Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review *Hautarzt.* 2005 Apr;56:353-8.

7. Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus



Stockfleth et. al, EJD, 2008

Methodik:

Die Leitlinie entspricht der Stufe 1 (AWMF Klassifikation). Es handelt sich um die Aktualisierung der vorherigen S1 Leitlinie aus dem Jahre 2004.

Der Text wurde von den Autoren überarbeitet, per eMail in der Gruppe zirkuliert und im nicht formalisierten Umlaufverfahren verabschiedet.

Ein externer Review erfolgte durch die 2 + 2 Kommission der DDG.

Über die Notwendigkeit einer Aktualisierung entscheidet die Expertengruppe.

Erstellungsdatum:	2004
Überarbeitung von:	12/2011
Nächste Überprüfung geplant:	12/2015

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**