Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen in Zusammenarbeit mit der GD Gesellschaft für Dermopharmazie - Task Force Licht.Hautkrebs. Prävention.

Aktinische Keratose

8. September 2004

Gustav-Heinemann-Ufer 92
50968 Köln
Tel.: 02162//67454 Fax: 02162/80589
E-Mail: webmaster@gd-online.de

Inhaltsverzeichnis:

1. Definition, Ätiologie und Epidemiologie
2. Klinik und Histologie
3. Diagnostik
4. Therapie
4.1 Überblick
4.2 Kryotherapie
4.3 Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation
4.4 Exzisionstherapie
4.5 Lasertherapie
4.6 Röntgen-Weichstrahltherapie
4.7 Chemisches Peeling
4.8 Photodynamische Therapie
4.9 Pharmakotherapie
4.9.1 Diclofenac-Hyaluronsäure
4.9.2 5-Fluorouracil
4.9.3 Imiquimod
4.9.4 Retinoide
5. Prävention
6. Definition der „Evidenz"ebenen

1. Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Die aktinische Keratose stellt ein Plattenepithelkarzinom der Epidermis in situ dar [Heaphy & Ackerman 2000, Ackerman 2003]. Es handelt sich um eine auf die Epidermis beschränkte Proliferation transformierter Keratinozyten, die durch eine hohe Mutationsrate u.a. des Tumorsuppressorgens p53 und des Telomerasegens gekennzeichnet sind [Fu & Cockerell 2003, Mittelbronn et al. 1998]. Weiterhin finden sich charakteristische chromosomale Aberrationen, die typischerweise auch in invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut vorkommen [Ashton et al. 2003]. Bei etwa 10 Prozent (6 bis 16 Prozent) aller Patienten mit aktinischen Keratosen und bei etwa 30 Prozent der Patienten mit zusätzlicher Immunsuppression wird im weiteren Verlauf das Auftreten eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Haut beobachtet. Dies bedingt die Indikation für eine Behandlung aktinischer Keratosen [Glogau 2000, Stockfleth et al. 2002a].

Aktinische Keratosen werden ganz überwiegend durch chronische Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung induziert, speziell des Sonnenlichtes (deshalb auch der Begriff „solare Keratose"). Sie finden sich am Körper daher bevorzugt an den „Sonnenterassen", den Lokalisationen mit chronischer UV-Exposition. Die UV-B-Strahlung (Wellenlänge 290 - 320 nm) ist die wichtigste Strahlenqualität für die Induktion aktinischer Keratosen, aber auch UV-A Strahlung (Wellenlänge 320 - 400 nm) insbesondere in Kombination mit Psoralen (PUVA-Therapie) und auch Röntgenstrahlen sowie Radioisotope können aktinische Keratosen auslösen [Fu & Cockerell 2003, Salasche 2000].

UV-Strahlung, und hier insbesondere UV-B, führt zur Bildung von Pyrimidin-Dimeren in Desoxyribonukleinsäure (DNS) und Ribonukleinsäure (RNS). Dies führt zu Mutationen in Keratinozyten und damit zur neoplastischen Transformation. Besonders bedeutsame Mutationen betreffen dabei das Telomerasegen und das Tumorsuppressorgen p53 [Brash et al. 1996].

An der malignen Transformation sind bei aktinischen Keratosen kutane humane Papillomviren (HPV) beteiligt. In aktinischen Keratosen wurde eine Prävalenz von HPV bei Organtransplantierten zwischen 40 bis 90 Prozent vs. 35 bis 85 Prozent bei Immunkompetenten gefunden [Euvrard et al. 2003, Harwood & Proby 2002, Meyer et al. 2003, Pfister et al. 2003, Stockfleth et al. 2004]. Bei den HPV-Typen handelte es sich meist um EV-Typen (Epidermodysplasia verruciformis). Eine tumorigene Wirkung konnte für das virale E6 Protein kutaner HPVs gezeigt werden. Das virale Protein interagiert mit dem pro-apoptotischen Bak-Protein und hemmt somit die Apoptose [Jackson & Storey 2000, Jackson et al. 2000].

Aktinische Keratosen kommen bei hellhäutigen Menschen sehr häufig vor und zeigen in Regionen der Erde mit hoher UV-Einstrahlung eine sehr viel höhere Prävalenz als in Regionen mit mäßiger UV-Belastung. Für Europa wurde eine Studie aus Großbritannien veröffentlicht, die in der erwachsenen Bevölkerung eine Prävalenz aktinischer Keratosen von 15 Prozent bei Männern und von 6 Prozent bei Frauen berichtete [Memon et al. 2000]. Im Alter von über 70 Jahren betrug die Prävalenz aktinischer Keratosen 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 solare Keratosen gefunden wurden. Die mittlere Zahl der aktinischen Keratosen 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 aktinische Keratosen, im Durchschnitt 22 neue aktinische Keratosen bei Männern und 5 bei Frauen [Frost et al. 2000]. Andere Studien aus Australien und den USA berichteten über niedrigere Prävalenzen aktinischer Keratosen von 11 bis 26 Prozent der erwachsenen Bevölkerung [Salasche 2000].

Die Entwicklung eines - invasiven - Plattenepithelkarzinoms auf der Basis einer aktinischen Keratose ist seit langem bekannt. Exakte Zahlen liegen hierzu aber nur in begrenztem Umfang vor. So wird das Risiko für die einzelnen Läsionen auf ca. 10 Prozent (6 bis 16 Prozent) geschätzt [Glogau 2000, Salasche 2000]. Bei Patienten mit multiplen Läsionen geht man davon aus, dass binnen zehn Jahren in 10 bis 20 Prozent der Patienten mit dem Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms zu rechnen ist. Diese Zahlen sind vergleichbar mit denen bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN) [Bekkers et al. 2004].

2. Klinik und Histologie

Aktinische Keratosen manifestieren sich als raue, schuppende Maculae, Papeln oder Plaques, die hautfarben bis rötlich oder rötlich-braun imponieren. Die Größe kann dabei von etwa einem Millimeter bis zu etwa 2 Zentimeter im Durchmesser reichen. Klinisch werden verschiedenen Subtypen unterschieden, die auch histologisch unterschiedliche Merkmale zeigen. Unterschieden werden können der hyperkeratotische, der atrophische, der verruköse, der Cornu cutaneum-artige und der pigmentierte Typ.

Aktinische Keratosen treten nahezu ausschließlich in UV-exponierten Hautarealen auf, insbesondere an Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken, sowie am Lippenrot (Übergangsepithel), hier als Cheilitis actinica. Aktinische Keratosen treten oft multipel in größeren Arealen auf wie an der Stirn oder Dekolleté. Die Tatsache, dass eine gesamte Region in multiplen Läsionen transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen, einschließlich subklinischer Läsionen, aufweist, war der Grund, den Begriff Feldkanzerisierung oder „field cancerisation" einzuführen [Braakhuis et al. 2003, Slaughter et al. 1953]. In einer Studie, in der mehr als 1.000 Plattenepithelkarzinome aus sonnengeschädigter Haut histologisch untersucht wurden, zeigte sich in der Periphere der Plattenepithelkarzinome in fast 100 Prozent der Fälle histopathologische Veränderungen im Sinne von aktinischen Keratosen [Guenthner et al. 1999].

Aktinische Keratosen treten nahezu ausschließlich in UV-exponierten Hautarealen auf, insbesondere an Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken, sowie am Lippenrot (Übergangsepithel), hier als Cheilitis actinica. Aktinische Keratosen treten oft multipel in größeren Arealen auf wie an der Stirn oder Dekolleté. Die Tatsache, dass eine gesamte Region in multiplen Läsionen transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen, einschließlich subklinischer Läsionen, aufweist, war der Grund, den Begriff Feldkanzerisierung oder „field cancerisation" einzuführen

[Braakhuis et al. 2003, Slaughter et al. 1953]. In einer Studie, in der mehr als 1.000 Plattenepithelkarzinome aus sonnengeschädigter Haut histologisch untersucht wurden, zeigte sich in der Periphere der Plattenepithelkarzinome in fast 100 Prozent der Fälle histopathologische Veränderungen im Sinne von aktinischen Keratosen [Guenthner et al. 1999].

In der Histologie sind die frühen Veränderungen durch eine Vermehrung basaler Keratinozyten („Crowding"-Phänomen) und den Nachweis einzelner atypischer Keratinozyten in der basalen Zone gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf beobachtet man atypische Keratinozyten in höheren Epidermislagen und schließlich findet man eine Beteiligung der gesamten Epidermis (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 man eine Atrophie der Epidermis mit schmalem 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 aktinischen Keratosen, assoziiert mit Immunsuppression, kann die solare Elastose fehlen [Ackerman 2003, Cockerell 2000, Fu & Cockerell 2003]

3. Diagnostik

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

Die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) ist eine diagnostische Methode zur Abgrenzung gegenüber dem Basalzellpapillom (Verruca seborrhoica), dem Basalzellkarzinom und pigmentierten Neubildungen. Sie kann in Zweifelsfällen eingesetzt werden.

Eine histopathologische Abklärung ist in Zweifelsfällen erforderlich für die Abgrenzung gegenüber dem Plattenepithelkarzinom, dem Basalzellkarzinom, der Lentigo maligna, der aktinischen Porokeratose und weiteren Entitäten.

Weiterhin ist mittels der Histopathologie eine Einteilung aktinischer Keratosen nach ihrem Schweregrad möglich. Eine Einteilung in Anlehnung an die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) wurde von amerikanischen Autoren vorgelegt [Fu & Cockerell 2003].

4. Therapie

4.1 Überblick

Da die aktinische Keratose ein Carcinoma in situ darstellt und bei 10 Prozent der Patienten in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann, ist im Allgemeinen eine Behandlungsindikation gegeben. Bei der Therapieentscheidung spielen insbesondere folgende Faktoren ein Rolle: Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung, Alter und Komorbidität, Leidensdruck und Compliance des Patienten, vorbestehender (Haut-)krebs sowie weitere Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression).

Der unter dem Aspekt von Lokalisation, Größe und Zahl gegebenen Vielfalt der klinischen Manifesta-

Tabelle 1. Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose (nach Häufigkeit)

Benigne Neubildungen / Effloreszenzen	Maligne Tumoren
o Basalzellpapillom (=Verruca seborrhoica) pigmentiert/nicht-pigmentiert	o Plattenepithelkarzinom
o Lentigo solaris	o Morbus Bowen/Bowen-Karzinom
o Aktinische Porokeratose	o Superfizielles Basalzellkarzinom
o Verruca vulgaris	o Lentigo maligna
o Tinea	o Keratoakanthom
o Psoriasis vulgaris	o Extramammärer M. Paget
o Lupus erythematodes subakut-kutan/chronisch-diskoid	

tion aktinischer Keratosen steht eine Vielzahl unterschiedlicher anerkannter Behandlungsverfahren gegenüber. Auch bei Verwendung von Verfahren, die keine histologische Sicherung der Diagnose erlauben, kann es sinnvoll sein, repräsentative Läsionen zur histologischen Sicherung zu exzidieren. Bislang sind keine Untersuchungen zu sequentiellen Therapiemodi vorgenommen worden; es können somit keine Empfehlungen zu first oder second line Therapie angegeben werden.
Die Therapieverfahren werden im nachfolgenden Text im Einzelnen vorgestellt. Zunächst die operativen/ physikalischen Methoden und im Weiteren pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten.

4.2 Kryotherapie

Die Kryotherapie ist ein häufig eingesetztes physikalisch destruierendes Behandlungsverfahren [Dinehart 2000, Drake et al. 1995, Zouboulis 1999]. Hierbei kann sowohl mit dem Kontakt- als auch mit dem Sprayverfahren behandelt werden. Während bei der Behandlung einzelner Läsionen der einfache Gefrierauftauzyklus zum Einsatz kommt, ist das Kryopeeling bei ausgedehnten, disseminierten aktinischen Keratosen zusätzlich zu empfehlen [Chiarello 2000]. Die Kryotherapie ist bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und definitiver Spezifizierung der Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert; das Therapieergebnis hängt von der Erfahrung des Therapeuten ab. Die Kryotherapie zerstört als unspezifische Technik atypische, aber auch normale epitheliale Zellen durch Auseinanderreißen und Separation der Epidermis von der Dermis. Während und nach der Therapie können Schmerz, Rötung, Ödembildung und Blasenbildung auftreten. Als negative Effekte werden Hypo- und Hyperpigmentierung sowie seltener Narbenbildung beobachtet.

Obwohl die Kryotherapie zur Behandlung aktinischer Keratosen oft eingesetzt wird, fehlen größere kontrollierte Studien. Die Ansprechraten reichen von 75 bis 98 Prozent [Graham 1993 - „Evidenz"ebene 3a, Szeimies et al. 2000 - „Evidenz"ebene 2b]; die Rezidivraten liegen zwischen 1.2 bis 12 Prozent innerhalb eines 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraums [Chiarello 2000 - „Evidenz"ebene 3a, Lubritz et al. 1982 - „Evidenz"ebene 3b].

4.3 Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation

Ein weiteres häufig eingesetztes Verfahren ist die mechanische Abtragung der Hautveränderungen mit der (Ring-)Kürette oder dem scharfen Löffel. Die Kürettage kann mit einer Elektro-Desikkation kombiniert werden. Die Kürettage setzt in der Regel eine örtliche Betäubung voraus. Bei Elektro-Desikkation kann es wie auch bei der Kryotherapie zur Narbenbildung kommen. Die Kürettage eignet sich bei allen klinischen Manifestationsformen der aktinischen Keratose, wird aber insbesondere bei ausgeprägt hyperkeratotischen Veränderungen erwogen, des Weiteren nach Biopsie und bei Versagen anderer Behandlungsmodalitäten [Emmett & Broadbent 1987 - „Evidenz"ebene 3b, Breuninger et al. 2000 - „Evidenz"ebene 3a, Fu & Cockerell 2003, Suchniak et al. 1997 - „Evidenz"ebene 3b].

4.4 Exzisionstherapie

Die Exzision wird vor allem dann gewählt, wenn eine histopathologische Aufarbeitung des Präparates zum Ausschluss invasiven Wachstums erfolgen soll.
Für die operative Versorgung von aktinischen Keratosen bietet sich die Exzision an. Insbesondere bei multiplen Läsionen und reduziertem Allgemeinzustand kann die oberflächliche Shave-Exzision erwogen werden [Breuninger et al. 2000 - „Evidenz"ebene 3a]. Das Präparat kann auch bei der Shave-Exzision histopathologisch befundet werden und somit ist die Vollständigkeit der Entfernung beurteilbar.

4.5 Lasertherapie

Ablative Lasersysteme wie CO2 oder Erbium-YAG sind indiziert bei Einzelläsionen, Laser-Peeling im swiftmode für die Behandlung von multiplen aktinischen Keratosen (Feldkanzerisierung) ist allerdings auch möglich. Mögliche unerwünschte Wirkungen der Laserbehandlung können kurzzeitige Schmerzen, lokale Entzündungen, Pigmentveränderungen und Narbenbildung (oft als Konsequenz einer örtlichen Infektion) auf. Ein vollständiges Entfernen der aktinischen Keratosen ist in 90 bis 100 Prozent der Fälle dokumentiert, Rezidivraten liegen bei etwa 10 bis 15 Prozent für Einzelläsionen 3 bis 6 Monate nach Behandlung [Wollina et al. 2001 - „Evidenz"ebene 3b, Yu et al. 2003].

4.6 Röntgen-Weichstrahltherapie

Die Röntgentherapie ist nur in gut begründeten Ausnahmefällen indiziert, da bei dieser Methode bereits aktinisch geschädigte Haut zusätzlich ionisierenden Strahlen mit kanzerogenem Potential ausgesetzt wird. Bei sehr alten Patienten mit großen aktinischen Keratosen, die weder operativ noch durch ande-

re therapeutische Maßnahmen beherrscht werden können, kann die Röntgen-Weichstrahltherapie als Behandlungsoption erwogen werden. Dennoch sind akute und chronische Strahlenschäden zu bedenken. Mögliche Therapien mit Oberflächenapplikator und 30 kV Röhrenspannung können beispielsweise sein: 30 Gy Gesamtdosis mit 4 Gy Einzeldosis 2 oder 3x pro Woche [Griep et al. 1995 - „Evidenz"ebene 3b, Panizzon 1992].

4.7 Chemisches Peeling

Das chemische Peeling ist ein gewebsdestruierende Methode, bei der kaustisch wirksame Agenzien wie Trichloressigsäure, hochprozentige Alpha-Hydroxy-Säuren, Phenol und Zinkchlorid eingesetzt werden. Bei keiner der genannten Substanzen handelt es sich um ein für diese Indikation zugelassenes Arzneimittel. Das chemische Peeling kann eine therapeutische Alternative bei ausgedehnten aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich sowie teilweise bei Patienten mit geringer Compliance sein [Witheiler 1997 - „Evidenz"ebene 2c]. Die Wirksamkeit chemischer Peeling-Verfahren ist abhängig vom applizierten Medikament und wird mit einer Reduktion der aktinischen Keratosen von etwa 75 Prozent angegeben, Rezidivraten differieren von 25 bis 30 Prozent innerhalb eines Jahres nach Therapie. Bekannte Nebenwirkungen bestehen in Schmerzen, Entzündungsreaktion und selten Narbenbildung [Lawrence et al. 1995 - „Evidenz"ebene 2c, Otley & Roenigk 1996, Stone 1998 - „Evidenz"ebene 3b].

4.8 Photodynamische Therapie

Die topische photodynamische Therapie (PDT) basiert auf einer selektiven Destruktion von epidermal und dermal gelegenen Hauttumorzellen (Tiefenwirkung 3-4 mm) durch die Anwendung einer photosensibilisierenden Substanz sowie der Anwendung von Licht bei Anwesenheit von Sauerstoff. Tumorzellen akkumulieren aufgrund eines erhöhten Metabolismus vermehrt photosensibilisierende Stoffe bzw. deren Vorläufersubstrate. Bei Bestrahlung mit hochenergetischem Licht im sichtbaren Bereich wie z.B. durch LEDs (light emitting diodes) im roten Spektralbereich oder Farbstoff-Laser entstehen reaktive Sauerstoffspezies, die zu Zerstörung von Kohlenstoff-Doppelbindungen führen und damit den Untergang von Tumorzellen einleiten. Die am häufigsten eingesetzten photosensibilisierenden Substanzen sind Vorläufer von Protoporphyrin IX 5-Aminolävulinsäure (ALA) und Derivate wie das neu entwickelte lipophile Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAOP). Für Europa hat die European Medical Evaluation Agency (EMEA) die Substanz MAOP in Kombination mit einer geeigneten Lichtquelle für die Indikation aktinische Keratose zugelassen. Die klinischen Daten zeigen eine komplette Abheilung mit MAOP-PDT bei 70 bis 78 Prozent nach einer einzigen Anwendung und 90 Prozent nach einer zweiten weiteren Behandlung eine Woche später. Bei entsprechender Nachkontrolle erscheint heute eine einmalige Anwendung in den meisten Fällen ausreichend zu sein. Negative Effekte der PDT sind lokaler Schmerz bei der Bestrahlung, das Risiko der Photosensitivität sowie die Zeitverzögerung zwischen Auftragen der Creme und Behandlung. Im Vergleich zur Kryotherapie wurde die photodynamische Therapie bezüglich des kosmetischen Ergebnisses sowohl von den Patienten als auch den behandelnden Ärzten als signifikant besser bewertet [Morton et al. 2002; Pariser et al. 2003 - „Evidenz"ebene 2b, Schmook & Stockfleth 2003, Szeimies et al. 2000 - „Evidenz"ebene 2b, Szeimies et al. 2002 - „Evidenz"ebene 2b].

4.9 Pharmakotherapie

4.9.1 Diclofenac-Hyaluronsäure

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 fördern kann [Jung et al. 2003]. So ließ sich sowohl nach UV-Lichtexposition in normaler Haut als auch in Basalzellkarzinomen eine verstärkte COX2-Expression nachweisen [An et al. 2002; Athar et al. 2001; Tripp et al. 2003]. Transgene Mäuse mit einer verstärkt exprimierten COX2 hatten eine erhöhte Hautkarzinomrate als der entsprechende Wildtypstamm deren Bildung wiederum mit COX2-Hemmern unterdrückt wurden [Müller-Decker et al. 2002]. Zur topischen Anwendung bei aktinischen Keratosen steht Diclofenac als 3 prozentiges Gel mit 2,5 Prozent Hyaluronsäure zur Verfügung [Tutrone et al. 2003], welches in Europa und den USA zur Behandlung aktinischer Keratosen zugelassen ist. Die Bedeutung der Hyaluronsäure in diesem Präparat ist nicht endgültig geklärt. Die Hyaluronsäure führt vermutlich zu einer adäquaten Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Diclofenac am Wirkort [Moore et al. 1995]. Die Anwendung erfolgt zweimal täglich über bis zu 90 Tage. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multizenterstudie mit Patienten mit fünf oder mehr aktinischen Keratosen lag die Ansprechrate in der

Verumgruppe nach Applikationsende bei 79 Prozent der Patienten versus 45 Prozent in der Placebogruppe; eine vollständige Abheilung erfolgte bei 50 Prozent der Verum-behandelten Patienten und bei 20 Prozent in der Kontrollgruppe (p<0,001) [Rivers et al. 2002 - „Evidenz"ebene 2b]. Vergleichbare kontrollierte Studien zeigten ähnliche Wirksamkeit [Gebauer et al. 2003 - „Evidenz"ebene 2b; Wolf et al. 2001 - „Evidenz"ebene 2b]. Als unerwünschte Wirkungen von 3 prozentigem Diclofenac-Gel mit 2,5 Prozent Hyaluronsäure sind lokale Irritationen (Pruritus, Rötung, trockene Haut, Hyp- und Paraesthesie, Typ IV-Sensibilsierungen) bekannt.

4.9.2 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon, welches die Synthese der Pyrimidinnukleotide bei der Synthese der DNS hemmt [Heidelberger et al. 1957, 1963]. Die Wirkung von 5-FU beruht auf einer Interferenz mit der Synthese von DNS wie RNS über die Hemmung der Thymidylsynthetase [Merk & Bickers 1992]. Der Einsatz einer 5-prozentigen 5-FU-Salbe bei aktinischen Keratosen ist seit vielen Jahren etabliert [Eaglstein et al. 1970, Epstein et al. 1977, Goette et al. 1977, Lawrence et al. 1995 - „Evidenz"ebene 2c, Simmonds 1976 - „Evidenz"ebene 3b]. Weitere Studien zeigten, dass eine 0,5 prozentige Zubereitung von 5-FU zur topischen Anwendung zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie die 5 prozentigen Präparate [Jorizzo et al. 2002 - „Evidenz"ebene 3a, Levy et al. 2001 - „Evidenz"ebene 3b, Loven et al. 2002 - „Evidenz"ebene 2c]. Gegenwärtig jedoch ist in Deutschland nur die 5 prozentige Zubereitung zur topischen Anwendung verfügbar.

5-FU wird zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen, typischerweise über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen. Allerdings führt 5-FU häufig zu Hautentzündungen mit Erythemen, Trockenheit, Juckreiz, Brennen und Schmerzen sowie Erosion, gegebenenfalls Ulzeration. Die unerwünschten Reaktionen korrelieren mit der Auspägung der aktinischen Schädigung. Eine zweimal tägliche Applikation von 5-prozentiger 5-FU-Creme führte bei Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen zu einer Verminderung der mittleren Zahl an Läsionen. Eine vollständige Beseitigung von aktinischen Keratosen war in 43 Prozent der Fälle zu verzeichnen [Jorizzo et al. 2002 - „Evidenz"ebene 3a]. Die Abheilungsrate liegt bei etwa 50 Prozent und Rezidive treten in bis zu 55 Prozent nach der Anwendung bei aktinischen Keratosen auf [Gupta 2002, Lawrence et al. 1995 - „Evidenz"ebene 2c, Levy et al. 2001 - „Evidenz"ebene 3b].

Bei ca. 5 bis 10 Prozent der Bevölkerung besteht ein Polymorphismus der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, was bei einzelnen Patienten eine Defizienz dieses Enzyms zur Folge hat und in seltenen Fällen bei großflächiger topischer Anwendung von 5-FU zu lebensgefährlichen Komplikationen wie z.B. toxische Agranulozytose führen kann [Johnson et al. 1999].

4.9.3 Imiquimod

Das synthetisch hergestellte Imidazoquinolin Imiquimod [1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo{4,5-c]chinolin-4-amin] ist ein spezifischer TLR-7-Agonist und gehört zu der neuen Klasse der Immune Response Modifier (IRM) [Hemmi et al. 2000]. 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 Eigenschaft besitzen [Miller et al. 1999; Testerman et al. 1995].

In neuerer Zeit wird 5-prozentige Imiquimod-Creme zur Therapie von aktinischen Keratosen eingesetzt. Bei 22 Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen wurde das Präparat gegen Placebo im Halbseitenversuch geprüft. Die Anwendung erfolgte zunächst dreimal wöchentlich über acht Wochen beziehungsweise bis zum völligen Verschwinden der Erscheinungen. In der Verumgruppe fand sich ein Rückgang in der mittleren Zahl der Läsionen pro Patient (p<0,005) [Persaud et al. 2002 - „Evidenz"ebene 2b]. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 25 von insgesamt 36 Patienten mit histologisch nachgewiesenen aktinischen Keratosen mit Imiquimod in zum Teil abnehmenden Dosierungen zwischen dreimal wöchentlich und einmal wöchentlich behandelt. Bei 84 Prozent der Imiquimod-behandelten Patienten (21 von 25), jedoch bei keinem der 11 Placebo-behandelten konnte ein vollständiges Abheilen der aktinischen Keratosen erreicht werden. Die Rezidivrate nach 12 Monaten lag bei ca. 10 Prozent [Stockfleth et al. 2002b - „Evidenz"ebene 2b]. Salasche et al. untersuchten ein modifiziertes Anwendungsregime bei Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kapillitium. Hierbei wurden 25 Patienten dreimal pro Woche mit Imiquimod für zunächst 4 Wochen und anschließender Beobachtungszeit von nochmals 4 Wochen behandelt. Dieser 8-wöchige Zyklus wurde bei weiterbestehenden aktinischen Keratosen maximal zweimal wiederholt, somit höchs-

tens 24 Wochen. Unter dieser Therapie heilten 27 der insgesamt 33 untersuchten aktinischen Keratosen bei den Patienten ab (82 Prozent). Etwa die Hälfte (15/33) der Läsionen war bereits nach dem ersten 8 Wochen dauernden Zyklus abgeheilt [Salasche et al 2002 - „Evidenz"ebene 2b]. Lebwohl et al. zeigten bei 436 Patienten mit aktinischen Keratosen in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, dass es unter der Anwendung von Imiquimod 2x pro Woche über insgesamt 16 Wochen in 45.1 Prozent zu einem vollständigen Abheilen (versus 3.2 Prozent in der Placebogruppe) und in 59.1 Prozent zu einem partiellen Abheilen der einzeln betrachteten aktinischen Keratosen (versus 11.8 Prozent in der Placebogruppe) kam [Lebwohl et al. 2004 - „Evidenz"ebene 2b]. Diese Studie war Grundlage für die Zulassung in den USA durch die FDA (food and drug administration). Im Rahmen der induzierten Immunreaktion kann es durch Imiquimod im Wesentlichen zu folgenden unerwünschten Wirkungen kommen:

Rötung, Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Erosion, Krustenbildung. Beschrieben sind auch systemische Nebenwirkungen wie Gelenk-, Muskel-, Kopfschmerzen und selten Fieber. Bei Patienten mit vielen aktinischen Keratosen sind durchaus starke Ausprägungen der genannten Nebenwirkungen im Sinne einer stärkeren Immuninduktion bekannt.

4.9.4 Retinoide

Retinaldehyd ist ein natürliches Derivat von Vitamin A und hat ähnliche Effekte wie Retinsäuren [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". Moriarty et al. zeigten in einer placebokontrollierten randomisierten Studie, dass systemisches Etretinat aktinische Keratosen um etwa 85 Prozent reduzieren kann [Moriarty et al. 1982 - „Evidenz"ebene 2b]. Sander et al. behandelten 27 Patienten mit multiplen, disseminierten aktinischen Keratosen mit 2-mal täglich 5-Fluorouracil parallel mit systemisch 20 mg Isotretinoin(unabhängig vom Körpergewicht) über im Mittel 21 Tage. Bei allen Patienten kam es zur Reduktion der aktinischen Keratosen, eine komplette Abheilung zeigte sich bei fast 82 Prozent. Als lokale Nebenwirkungen wurden ausgeprägte Erytheme, Erosionen sowie Brennen und Schmerzen dokumentiert [Sander et al. 1997 - „Evidenz"ebene 2b]. Andere Publikationen zeigen, dass topisch appliziertes Retinaldehyd nur einen geringen Einfluss auf die Abheilung von aktinischen Keratosen hat und wenig prophylaktische Effekte auf die Entwicklung von aktinischen Keratosen bzw. keine Wirkung auf zugrunde liegende neoplastische Prozesse besitzt [Campanelli & Naldi 2002 - „Evidenz"ebene 3a, Humphreys et al. 1996 - „Evidenz"ebene 3a, Smit et al. 2004 - „Evidenz"ebene 3b]. Bei Organtransplantatempfängern mit multiplen oder rezidivierenden Hauttumoren kann die Anwendung von systemischen Retinoiden (z.B. low-dose Acitretin) für Monate bis Jahre morbostatische Effekte auf die aktinischen Keratosen, aber auch auf andere nicht-melanozytäre Hauttumoren haben [Shuttleworth et al. 1988 - „Evidenz"ebene 3b]. Voraussetzung hierfür ist natürlich, dass die Retinoide gut toleriert werden (Leberfunktion, Sicca-Symptomatik), wenn möglich sollte die immunsuppressive Therapie niedrig dosiert werden [DiGiovanna 2001, McNamara et al. 2002 - „Evidenz"ebene 3b].

Als weiteres topisch zu applizierendes Retinoid führte Adapalen in einer prospektiven randomisierten, kontrollierten, Untersucher-verblindeten Parallelgruppen-Studie mit 90 Patienten zu einer Aufhellung, aber nicht zur Abheilung der aktinischen Keratosen [Kang et al. 2003 - „Evidenz"ebene 3a]. Retinoide werden für die Indikation aktinische Keratose außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches angewendet.

5. Prävention

Die aktinische Keratose als prä-invasives Plattenepithelkarzinom kann bei der primären und sekundären Prävention von Hautkrebs nicht isoliert betrachtet und behandelt werden. Interventionsprogramme zur Prävention von Hautkrebs haben das Ziel, die Gesamtheit von Hauttumoren (v.a. malignes Melanom, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) und ihre Risikofaktoren so zu beeinflussen, dass eine Verminderung der Morbidität und Mortalität erreicht wird. Damit lassen sich auch die momentan extrem hohen ökonomischen Belastungen durch Hautkrebs reduzieren.

Bei der primären Prävention von Hautkrebs geht es vor allem um eine gezielte Aufklärung über den vernünftigen Umgang mit solarer und künstlicher UV-Strahlung, um das Auftreten von Hautkrebs und seinen bekannten prä-invasiven Läsionen, wie der aktinischen Keratose beim Plattenepithelkarzinom zu verhindern [Armstrong & Kricker 2001, Thompson et al. 1993]. Diese Aufklärung und Information müssen während des ganzen Lebens erfolgen werden und in einem Lebensphasenprogramm stetig an die Bedürfnisse und das Verhalten unterschiedlicher Altersgrup-

pen angepasst werden. Zu solchen Unterrichtungen gehören UV-Schutzprogramme (insbesondere die Anwendung von UV-Filter-haltigen Lichtschutzmitteln), Anweisungen zur Selbstuntersuchung und regelmäßige Arztbesuche (v.a. bei immunsupprimierten Patienten).

6. Definition der „Evidenz"ebenen

Bezüglich der Bewertung veröffentlichter Therapiestudien orientiert sich die vorliegende Leitlinie an den von Sackett vorgeschlagenen Kriterien (Sackett et al. 2000). Die höchste „Evidenz"ebene 1a spiegelt systematische Übersichten (Metaanalysen) von randomisierten, kontrollierten Studien hoher Homogenität wider. „Evidenz"ebene 1b bezeichnet individuelle von randomisierte, kontrollierte Studien mit engem Konfidenzintervall und „Evidenz"ebene 1c randomisierte, kontrollierte Studien, in denen eine Krankheit durch ein Medikament eradiziert wird bzw. eine Krankheit, an der zuvor alle Patienten verstarben, jetzt von einigen Betroffenen überlebt wird. Die „Evidenz"ebene 2a betrifft systematische Übersichten hoher Homogenität von Kohortenstudien, die „Evidenz"ebene 2b individuelle Kohortenstudien, einschließlich randomisierter, kontrollierter Studien geringerer Qualität (kurze Nachbeobachtungszeiten, große Konfidenzintervalle). Unter der „Evidenz"ebene 2c werden Studien zusammengefasst, bei denen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der zu vergleichenden Therapien zutage treten. Systematische Übersichten von Fall-Kontroll-Studien mit hoher Homogenität werden als „Evidenz"ebene 3a erfasst; eine individuelle Fall-Kontroll-Studie zählt zur „Evidenz"ebene 3b. Fallserien sowie Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien schlechter Qualität werden der „Evidenz"ebene 4 zugerechnet; Expertenmeinungen bezeichnen die unterste „Evidenz"ebene 5.

Literatur:

1. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 2003; 139: 1216-1217.
2. An KP, Athar M, Tang X, Katiyar SK, Russo J, Beech J, Aszterbaum M, Kopelovich L, Epstein EH, Mukhtar H, Bickers DR. Cyclooxygenase-2 expression in murine and human nonmelanoma skin cancers: Implications for therapeutic approaches. Photochem Photobiol 2002; 76: 73-80.
3. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001; 63: 8-18.
4. 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.
5. Athar M, An KP, Morel KD, Kim AL, Aszterbaum M, Longley J, Epstein EH, Bickers DR. Ultraviolet B (UVB)-induced COX-2 expression in murine skin: An immunohistochemical study. Biochem Biophys Res Communic 2001; 280: 1042-1047.
6. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melchers WJ. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. Rev Med Virol 2004; 14: 95-105.
7. Braakhuis BJ, 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.
8. 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.
9. Breuninger H. Double butterfly suture for high tension: a broadly anchored, horizontal, buried interrupted suture. Dermatol Surg 2000; 26: 215-218.
10. Campanelli A, Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehde (0.05%) on the development of actinic keratosis. Dermatology 2000; 205: 146-152.
11. Chiarello SE: Cryopeeling (Extensive Cryosurgery) for Treatment of Actinic Keratoses: An Update and Comparison. Dermatol Surg 2000; 26: 728-732.
12. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma („actinic keratosis"). J Am Acad Dermatol 2000; 42: 11-17.
13. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. Med Pediatr Oncol 2001; 36: 564-567.
14. Dinehart SM: The treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 25-28.
15. Drake LA, Ceiley R, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz W, Graham G, Lewis CW, Salasche SJ, Chanco Turner ML, Lewery BJ. Guidelines of care for actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 95-98.
16. Eaglstein WH, Weinstein GD, Frost P. Fluorouracil: Mechanism of action in human skin and actinic keratoses. Arch Dermatol 1970; 101: 132-139.
17. Emmett AJ, Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. Plast Reconstr Surg 1987; 80: 47-54.
18. Epstein E. Treatment of actinic cheilitis with topical fluorouracil. Arch Dermatol 1977; 113: 906-908.
19. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 2003; 348: 1681-1691.

20. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. J Invest Dermatol 2000; 115: 273-7.
21. Fu W, Cockerell C: The Actinic (Solar) Keratosis. Arch Dermatol 2003; 139: 66-70.
22. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. Austr J Dermatol 2003; 44: 40-45.
23. Goette DK, Odom RB. Allergic contact dermatitis to topical fluorouracil. Arch Dermatol 1977; 113: 1058-1061.
24. Glogau R. The risk of progression to invasive disease. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 23-24.
25. Graham GF. Advances in cryosurgery during the past decade. Cutis 1993; 52: 365-372.
26. Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1347-1350.
27. Guenthner 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.
28. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmacoeconomic evaluation. Cutis 2002; 70: 30-36.
29. Harwood CA, Proby M. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 101-114.
30. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. J Am Acad Dermatol. 2000; 43: 138-50.
31. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schnitzer RJ, Pleven E, Scheiner J. Fluorinated pyrimidines. A new class of tumor inhibitory compounds. Nature 1957; 179: 663-666.
32. Heidelberger C, Ausfield EJ. Experimental and clinical use of fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy. Cancer Res 1963; 23: 1226-1243.
33. 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.
34. Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 638-644.
35. Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. Oncogene 2000; 19: 592-598.
36. 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.
37. Johnson MP, 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.
38. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis A, Davis SA, Espy P, Hino P, Rodriguez D, Savin R, Stough D, Furst K, Connolly M, Levy S. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. Cutis 2002; 10: 335-339.
39. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1ß-mediated up-regulation of HIF-1a via an NF?B/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. FASE J 2003; 17: 2115-2117.
40. Kang S, Goldfab MT, Weiss JS, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ, Griffiths CEM. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 83-90.
41. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr: A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. Arch Dermatol 1995; 131: 176-181.
42. 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: 714-721.
43. Levy S, Furst K, Chern W. A Comparison of the Skin Permeation of Three Topical 0.5% Fluorouracil Formulations with That of a 5% Formulation. Clin Therapeutics 2001; 23: 901-907.
44. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S: Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. Clin Ther 2002; 24: 990-1000.
45. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 631-632.
46. McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 1201-1205.
47. 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.

48. Merk HF, Bickers DR Immunsuppressive und zytotoxische Arzneimittel. In: Dermatopharmakologie und Dermatotherapie, Blackwell, Berlin, 1992, pp. 180-183.
49. Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. Transpl Int 2003; 16: 146-153.
50. 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.
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.
52. Moore AR, Willoughby DA: Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. Int J Tissue React 1995; 17: 153-156.
53. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. Lancet 1982; 13: 364-365.
54. Morton CA, Brown SB, Collins S. Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. Brit J Dermatology 2002; 146: 552-567.
55. Müller-Decker K, Neufang G, Berger I, Neumann M, Marks F, Fürstenberger G. Transgenic cyclooxygenase-2 overexpression sensitizes mouse skin for carcinogenesis. PNAS 2002; 99: 12483-12488.
56. Otley CC, Roenigk. Medium-depth chemical peeling. Semin Cutan Med Surg 1996; 15: 145-154.
57. Panizzon RG. Die Röntgenweichstrahltherapie als Alternative bei älteren Patienten. In: Burg G, Hartmann AA (Hrsg) Onkologische Dermatologie. Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1992: 263-267.
58. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarrat MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 227-232.
59. Persaud AN, Shamuelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, Lamba S, Lebwohl M. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 553-556.
60. Pfister H, Fuchs PG, Majewski S, Jablonska S, Pniewska I, Malejczyk M. High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. Arch Dermatol Res 2003; 295: 273-279.
61. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel. Brit J Dermatol 2002; 146: 94-100.
62. Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. Dermatology 1999; 199: S61-63.
63. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WMC, Haynes RB (Eds.). Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd ed. Churchill-Livingstone, London, 2000.
64. Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 4-7.
65. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 571-577.
66. Sander CA, Pfeiffer Ch, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 236-238.
67. 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.
68. Schmook T, Stockfleth E. Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe. J Dermatolog Treat. 2003; 14: 3-10.
69. Shuttleworth D, Marks R, Griffin PJ, Salaman JR. Treatment of cutaneous neoplasia with etretinate in renal transplant recipients. Q J Med. 1988; 68: 717-725.
70. Simmonds WL. Management of actinic keratoses with topical 5-fluorouracil. Cutis 1976; 18: 298-300.
71. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; 6: 963-968.
72. Smit JV, de Sevaux RG, Blokx WA, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, de Jong EM. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. J Am Acad Dermatol. 2004; 50: 189-196.
73. 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.
74. 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: 251-258.
75. 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.
76. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. Dermatol Surg 2004; 30: 604-609.
77. Stone PA. The use of modified phenol for chemical face peeling. Clin Plast Surg 1998; 25: 21-44.
78. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 392-394.
79. Szeimies RM, Radakovic S, Calzavara-Pinton PG et al: A prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix Ò to cryotherapy in actinic keratoses. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 235.
80. 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.
81. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, Wagner TL, Tomai MA. Cytokine induction by the immunmodulators Imiquimod and S-27609. J Leukoc Biol 1995; 58: 365-372.
82. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. N Engl J Med 1993; 329:1147-1151.
83. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticanceragents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 252-266.
84. Tripp CS, Blomme EAG, Chinn KS, Hardy MM, LacElle P, Pentland AP. Epidermal COX-2 induction following ultraviolet irradiation: Suggested mechanism for the role of COX-2 inhibition in photoprotection. J Invest Dermatol 2003; 121: 853-861.
85. Tutrone WD, Saini R, Caglar S, Weinberg JM, Crespo J. Topical Therapy for actinic keratoses, I: 5-fluorouracil and imiquimod. Cutis 2003; 71: 365-370.
86. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. 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: 191-196.
87. Wolf JE Jr. Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol 2001; 40: 709-713.
88. Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. J Cutan Laser Ther 2001; 3: 63-66.
89. Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. Cutis 2003; 71: 381-384.
90. Zouboulis ChC. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. Dermatology 1999; 198: 111-117.

Verfahren zur Konsensbildung:

Das Manuskript wurde im Auftrag der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Dermopharmazie - Task Force Licht-Hautkrebs-Prävention - erstellt. Die Abstimmung erfolgte insbesondere in 2 Konsensuskonferenzen, die am 16.01.2004 und 08.09.2004 in Berlin abgehalten wurden. Die Arbeit wurde koordiniert von Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth, Berlin, unter Mitwirkung von Dr. med. Tobias Schmook, Berlin.

Autorengremium:

Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth, Berlin
Dr. med. Tobias Schmook, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Diepgen, Heidelberg
Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen
Prof. Dr. med. Harald Gollnick, Magdeburg
Prof. Dr. med. Axel Hauschild, Kiel
Prof. Dr. med. Helmut Kerl, Graz
Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München
Prof. Dr. med. Hans Merk, Aachen
Dr. med. Claus Oster-Schmidt, Altenkirchen
Dr. med. Martin Schlaeger, Oldenburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Prof. Dr. med. Christos Zouboulis, Berlin

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)
Gesellschaft für Dermopharmazie (GD)
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP)

Erstellungsdatum:
16. Januar / 08. September 2004

Letzte Überarbeitung:

Nächste Überprüfung geplant:

08. September 2007