



Aktinische Keratose

Aktinische Keratosen entstehen durch chronische Lichtschädigung und bilden sich bevorzugt in sonnenexponierten Hautarealen. Bei etwa 10 Prozent aller Patienten entwickelt sich daraus ein invasives Plattenepithelkarzinom. Dies macht die Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung der aktinischen Keratosen deutlich und verlangt nach einem wirksamen UV-Schutz als primäre Prophylaxe.

Bei einer aktinischen Keratose handelt es sich um ein In-situ-Plattenepithelkarzinom der Epidermis mit charakteristischen chromosomalen Aberrationen. Davon betroffen sind hauptsächlich ältere Patienten, wobei die Hauttypen I und II ein deutlich erhöhtes Risiko haben. Die Inzidenz liegt bei 250/100 000 pro Jahr. Männer sind berufsbedingt, aber auch aufgrund ihres Verhaltens bei der Sonnenexposition sehr viel mehr betroffen als Frauen. Ein deutlich höheres Risiko haben immunsupprimierte Patienten.

Ätiologie

Aktinische Keratosen entstehen durch kumulative UV-Exposition bevorzugt an sonnenexponierten Hautarealen («Sonnenterrassen») wie Gesicht, Nacken, Hals, Unterarme und Handrücken sowie am Lippenrot. Sie können auch multipel auf grösseren Hautarealen wie Glatze oder Décolleté in verschiedenen

Entwicklungsstadien auftreten (Feldkanzerisierung). Sie werden vorwiegend durch UV-B-Strahlung (auch UV-A-Licht in Solarien, PUVA-Therapie) verursacht. Durch UV-Strahlung werden in der DNS und RNS Thymidin- und Pyrimidindimere induziert, welche zu Mutationen in den Keratinozyten (v.a. im P-53-Signalweg) führen können. In letzter Konsequenz wird dadurch die Apoptosefähigkeit der Zelle negativ beeinflusst, und es kommt zu einer unkontrollierten Zellproliferation. Bei Immunsupprimierten spielen zusätzlich humane Papillomviren eine kokarzinogene Rolle. Man schätzt das Risiko, ein invasives Plattenepithelkarzinom zu bilden, bei Patienten mit einzelnen Läsionen auf etwa 10 Prozent und bei Patienten mit multiplen Läsionen auf zirka 10 bis 20 Prozent, bei Immunsuppression sogar auf zirka 30 Prozent.

Klinik

Die aktinische Keratose manifestiert sich einzeln oder gehäuft als erythematöse, hautfarbene oder manchmal gelblich bis bräunlich gefärbte, schuppende Makula, Papel oder Plaque, die einen Durchmesser von einem Millimeter bis zu zwei Zentimeter erreichen kann. Es finden sich atrophische sowie hyperkeratotische, verruköse oder pigmentierte Formen bis hin zur Ausbildung eines Hauthorns (Cornu cutaneum).

Meist zeigt auch die umliegende Haut weitere Merkmale der aktinischen Schädigung (Atrophie, Hypo- oder Hyperpigmentierung, Teleangiektasien, aktinische Elastose).

Histologisch können aktinische Keratosen hypertroph, atroph, bowenoid, akanttholytisch, pigmentiert oder lichenoid sein. Typisch sind eine basale Hyperzellularität, eine gestörte Keratinozytenreifung



Abbildung: Klinisches Bild aktinischer Keratosen im Glatzenbereich

und atypische Keratinozytenformen. Besonders bei hyperkeratotischen Formen wechseln sich vertikal Parakeratose und Orthokeratose ab.

In der Regel liegen multiple aktinische Keratosen vor. Ihre Gesamtheit dient als Gradmesser des UV-Schadens und damit auch des Risikos für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms. Etwa 80 Prozent dieser Hautkrebsform entsteht aus aktinischen Keratosen. Bei vereinzelt stark pigmentierten Varianten kann die Abgrenzung zu melanozytären Läsionen sehr schwierig sein.

Differenzialdiagnostisch sind folgende maligne Tumoren (nach Häufigkeit) klinisch zu unterscheiden: Plattenepithelkarzinom, Morbus Bowen, superfizielles Basalzellkarzinom und Lentigo maligna, Keratoakanthom, extramammärer M. Paget. Auch häufige benigne Läsionen sind in die Differenzialdiagnose einzubeziehen: (un)pigmentierte seborrhoische Keratosen, Lentigo solaris, aktinische Porokeratose, Verruca vulgaris, Tinea, Psoriasis vulgaris und Lupus erythematodes.

Therapie

Die Wahl der Methode ist jeweils abhängig vom klinischen Bild der aktinischen Keratosen, von der Lokalisation und Grösse der betroffenen Areale, vom Hautzustand sowie von der Compliance des Patienten beziehungsweise dessen Erfahrung und schliesslich von der technischen Ausstattung des Behandelnden. Nachfolgend sind die wichtigsten Therapieverfahren erwähnt:

■ **Kürettage:** Die Abtragung erfolgt mittels scharfem Löffel oder Ringkürette. Das unfragmentierte Material ermöglicht eine histologische Diagnose-sicherung.

■ **Chirurgische Exzision:** Da es sich um ein In-situ-Karzinom handelt und auch im Hinblick auf Feldkanzerisierungen ist die einfache chirurgische Exzision selten die Therapie erster Wahl. Bei Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom (besonders bei Immunsupprimierten) ist eine Totalexzision hingegen die Therapie erster Wahl.

■ **Kryotherapie:** Damit können ohne Lokalanästhesie eine Vielzahl aktinischer Keratosen gleichzeitig behandelt werden. Selten kommt es zu Pigmentverschiebungen. Bei diagnostischen Unsicherheiten muss zuvor biopsiert werden.

■ **CO₂- und Erbium-YAG-Laser:** Es sind grossflächige Behandlungen unter Lokalanästhesie möglich. Im Gesicht treten selten Pigmentverschiebungen und ein persistierendes faziales Erythem auf. Die Rezidivrate beträgt 10 bis 15 Prozent innerhalb von drei bis sechs Monaten. Diese Methode ist die Therapie der Wahl zur Behandlung der Cheilitis actinica.

■ **Chemisches Peeling/Pharmakotherapie:** Durch Bestreichen mit zytotoxischen Substanzen wie *Trichloressigsäure* und *5-Fluorouracil* wird die Epidermis nekrotisch und reepithelisiert innert Tagen. *Diclofenac-Natrium* (2 × täglich während 70 bis 90 Tagen) weist eine Ansprechrate von 79 Prozent und eine Abheilrate von 40 bis 50 Prozent auf, mit gutem kosmetischem Ergebnis. Nebenwirkungen sind lokale Irritationen. *Imiquimod* (3 × wöchentlich über Nacht topisch appliziert) wirkt als Immunmodulator und führt nach 16 Wochen bei 57 Prozent zu einer vollständigen Abheilung. Nebenwirkungen sind Rötung, Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Erosion und Krustenbildung. In einer randomisierten Vergleichs-

Tabelle 1:

Behandlungsmöglichkeiten in Abhängigkeit vom Ausdehnungsgrad (1)

	einzelne Läsionen (< 10)	multiple Läsionen (> 20)
Exzision	+	-
Kürettage	+	(+)
Kryotherapie	+	(+)
Diclofenac-Natrium	+	-
Podophyllin	+	-
5-Fluorouracil	+	+
Imiquimod	+	(+)
Laser (CO ₂ /Er-YAG)	+	+
Photodynamische Therapie	(+)	+

Tabelle 2: **Bewertung häufig eingesetzter Therapieverfahren (1)**

Methode	Schmerzhaftigkeit	Zeitlicher Aufwand in der Praxis	Kosten	Evidenzebenen der Studien (6)
Exzision	gering	30 min	++	3a
Kürettage	gering	15 min	+	3a, 3b
Kryotherapie	gering	5 min	+	3a, 3b, 2b
Diclofenac-Natrium	gering	–	+	2b
5-Fluorouracil	stark	–	+	3a, 3b, 2c
Imiquimod	stark	–	++	2b
Laser (CO ₂ /Er-YAG)	gering	15 min	++	3b
Photodynamische Therapie	stark	4 h	+++	2b

Evidenzebene 2b: individuelle Kohortenstudien, einschliesslich randomisierte, kontrollierte Studien mit kurzen Nachbeobachtungszeiten, grossen Konfidenzintervallen

Evidenzebene 2c: Studien mit statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich der zu vergleichenden Therapien

Evidenzebene 3a: systematische Übersichten von Fallkontrollstudien mit hoher Homogenität

Evidenzebene 3b: nur eine individuelle Fallkontrollstudie (siehe 6)

studie zeigte Imiquimod das beste kosmetische Resultat sowie die tiefste Rezidivrate ein Jahr nach der Behandlung: 73 Prozent der mit Imiquimod behandelten Läsionen zeigten kein Rezidiv, gegenüber 54 Prozent der mit 5-Fluorouracil und 28 Prozent der mit Kryochirurgie therapierten Läsionen.

■ **Oberflächliche Röntgentherapie:** Diese ist nur in Ausnahmefällen bei grossen Läsionen und alten Patienten indiziert. Unter Verwendung eines Oberflächenapplikators ist die Methode für grossflächige Areale geeignet.

■ **Photodynamische Therapie:** Der aufgetragene Photosensibilisator (z.B. methylierte 5-Aminolävulinsäure) häuft sich selektiv in Tumorzellen an und wird mittels sichtbaren Lichts zum Zellgift umgewandelt. Mit dieser gezielten Zerstörung der Tumorzellen lassen sich relativ grosse Flächen im Gesicht behandeln. Lokalanästhesie ist je nach Schmerzempfindung des Patienten notwendig. Nach der Behandlung können kurzzeitig Gewebeschwellungen und Rötungen auftreten. Die gleiche Stelle kann beliebig oft bestrahlt werden, da sichtbares Licht verwendet wird. Kumulative Dosis-effekte wie bei der Röntgentherapie entfallen. Nach einer ersten Behandlung heilen über 70 Prozent, nach einer zweiten bis zu 90 Prozent der Läsionen ab. Das kosmetische Ergebnis ist gut.

Tabelle 1 stellt sinnvolle Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom Ausdehnungsgrad dar. Tabelle 2 zeigt vergleichend für die einzelnen Therapieverfahren die Faktoren Schmerzhaftigkeit, Zeit- und Kostenintensität sowie Evidenz.

Prävention

Als primäre Prophylaxe sollte die lebenszeitliche Gesamt-UV-Dosis im Allgemeinen klein gehalten werden. In diese Betrachtung einzuschliessen sind auch künstliche UV-Lichtquellen wie Solarien.

Begleitend zur Therapie muss eine UV-Expositionsprophylaxe instruiert. Ein möglichst vollständiger Sonnenschutz ist die einzige Möglichkeit, eine Progression der Erkrankung zu verhindern. Unter konsequentem UV-Schutz können sich die aktinischen Keratosen zurückbilden. Als Schutzmassnahmen dienen Textilien (Hut, Langarmhemden), die mit Sonnenschutzpräparaten mit hohen Lichtschutzfaktoren kombiniert werden können. Ideal ist ein Sunblocker. (Siehe dazu auch den Beitrag *Fotoprotektion* in dieser Ausgabe). ●

Regula Patscheider und Gisela Stauber

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Abeck D., Plötz S.G.: Aktinische Keratose – Cremes und Rotlicht helfen bei Hautkrebs, Pharmazeutische Zeitung, 2007; 27.
- Krawtchenko N., Roewert-Huber J. et al.: 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.
- Le Boit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press, Lyon 2006–01–12.
- Salasche S.J.: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42 (1 Pt 2): 4-7. PMID: 10607349.
- Schärer L.: Aktinische Keratose, medicos 2006; 1: 7–11.
- Stockfleth E., Schmook T. et al.: Aktinische Keratose, AWMF Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), AWMF-Reg.-Nr.: 013–041, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Gesellschaft für Dermopharmazie (GD), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP), Sept. 2004.
- Weedon D.: Skin Pathology, Second Edition. Churchill Livingstone 2002.