

**Diplomarbeit**

**IMIQUIMOD 5% (ALDARA®) ZUR DIAGNOSTIK UND  
THERAPIE VON PRÄKLINISCHEN AKTINISCHEN  
KERATOSEN**

Eingereicht von

**Martina Seidl**

Mat.Nr. 0212527

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera**

Graz, September 2009

# EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, September 2009

## DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Daisy Kopera für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung während meiner Diplomarbeit bedanken. Mit ihrer Fachkompetenz und ihrem Engagement konnte sie mich bei der Ausarbeitung umfangreich unterstützen.

Ein besonderes „Danke!“ möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern sagen, die mir dieses Studium mit einer Selbstverständlichkeit ermöglicht haben. Danke für euer Vertrauen, die Kraft und den Rückhalt, den ich immer wieder daheim finden kann.

Eine, die immer für mich da ist und mir mit Rat und Tat zur Seite steht, ist meine Schwester Johanna. Danke für deine Geduld mit mir und die herrlichen Momente, in denen wir zwei zusammen lachen können.

Nicht zuletzt möchte ich noch allen meinen Freunden danken: Ihr habt mit eurem Charme, Witz, Humor, mit all eurer Herzlichkeit, die Zeit meines Studiums ungemein bereichert und für mich unvergesslich gemacht.

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die aktinische Keratose ist ein durch chronische Sonnenexposition hervorgerufenen *in situ* Karzinom der Haut, welches nach jahrelangem Bestehen eine Progression bis hin zum Plattenepithelkarzinom erfahren kann. Durch die topische Therapie mit Imiquimod (Aldara®), einer immunmodulierenden Substanz aus der Gruppe der Imidazoquinoline, können aktinische Keratosen erfolgreich behandelt und somit deren Progression verhindert werden. Imiquimod ist für die Behandlung von Condylomata acuminata, Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen zugelassen. Dabei wird durch Zytokininduktion eine Entzündungsreaktion ausgelöst, die eine Regression der kanzerogenen Zellen zur Folge hat. In vielen Fällen ist die Entzündung nicht auf die makroskopisch erkennbare Läsion beschränkt, sondern betrifft auch deren Umgebung („Field cancerisation“). Das impliziert, dass aktinische Keratosen möglicherweise in einer frühen, nicht sichtbaren Form bestehen, noch bevor sie klinisch diagnostiziert werden können. Das Ziel ist es, in einer Pilotstudie die Wirksamkeit von topischem Imiquimod zu bewerten, um präklinische aktinische Keratosen (PAK) bei PatientInnen mit chronisch lichtgeschädigter Haut zu identifizieren und mit der Testsubstanz zu behandeln.

**Methoden:** Unter kontrollierten Studienbedingungen wurden 15 ProbandInnen im Alter über 60 Jahre mit Zeichen lichtgeschädigter Haut rekrutiert und über 4 Wochen mit 5% Imiquimod einmal täglich jeweils 3x pro Woche behandelt. Die spezifischen Hautveränderungen wurden zu Beginn und bei 4 weiteren Kontrolluntersuchungen mittels Fotodokumentation und Stanzbiopsien festgehalten.

**Ergebnisse:** Im Laufe der Behandlung konnten PAK auf vorher makroskopisch unauffälliger, jedoch lichtgeschädigter Haut im Sinne einer Entzündungsreaktion sichtbar gemacht werden. Als erwartete Nebenwirkungen traten (nach Häufigkeit) Erytheme, Erosionen bzw. Ulzerationen, Ödeme, Schorf-/Krustenbildung, Hauttrockenheit und Vesikulationen auf. Die Therapie wurde von allen StudienteilnehmerInnen gut toleriert, lediglich in 2 Fällen traten milde grippeähnliche Symptome auf. Eine teilnehmende Person wurde als „non

responder“ klassifiziert und die Behandlung am Tag 30 der Studie abgebrochen. Das kosmetische Erscheinungsbild der Haut, vor allem in der Kategorie „Hautfarbe“, konnte bei vielen TeilnehmerInnen verbessert werden, bei keinem der TeilnehmerInnen kam es zu einer Verschlechterung des Hautbildes.

**Diskussion:** Mit der Studie konnte gezeigt werden, dass Aldara® eine wirksame und gut tolerierte Methode zur Identifikation und Therapie von präklinischen aktinischen Keratosen darstellt. Im Sinne der Prophylaxe könnten vor allem PatientInnen aus Hochrisikogruppen von der frühzeitigen Behandlung profitieren, indem dadurch spätere chirurgische Eingriffe unnötig gemacht werden könnten.

## ABSTRACT

**Background:** Actinic keratoses (AK) are lesions confined to the epidermis resulting from a localized abnormal proliferation of transformed neoplastic keratinocytes. They are induced by the cumulative cancerogenous effects of UV-radiation in sunlight and are supposed to be early *in situ* squamous cell carcinomas with the potential of progression into invasive squamous cell carcinomas. Topical treatment of actinic keratoses with Imiquimod 5% (Aldara<sup>®</sup>), an immune response modifier, is an established therapy approved by the FDA and EMEA. Imiquimod induces an inflammatory response via cytokines of the host which is directed versus the cancerogenous cells. In many cases the inflammation is not restricted to the macroscopic, clinically evident AK lesion, but also includes the surrounding tissue („field cancerisation“). Therefore, we suggest that preclinical actinic keratoses (PAK) may exist in an early invisible state before they can be diagnosed clinically. The objective of this study is to assess the efficacy of topical Imiquimod 5% cream to detect PAK in patients with photodamaged skin and to evaluate the benefit of a treatment with the test substance.

**Methods:** The efficacy of Imiquimod cream was evaluated in a monocentric, prospective observational pilot-study. The study included 15 patients aged  $\geq 60$  years with photodamaged skin. A defined area in the face and balding scalp was treated with 5% Imiquimod cream 3x/week during 4 weeks. To document skin changes in regard of unveiling PAK, skin improvement and potential side effects, photos and biopsies were taken at 5 visits throughout the trial.

**Results:** In areas of photo damaged skin focal reactions to Imiquimod cream were documented. Expected adverse effects (in order of incidence) included local skin reactions like erythema, erosion/ulceration, edema, scabbing, dryness, exfoliation and vesicles. The study drug was well tolerated, only in 2 cases mild flu-like adverse reactions to the cream were observed. One person discontinued from the study due to non-responding. The cosmetic outcome showed significant skin improvement in most of the cases, no aggravations were reported.

**Discussion:** The study suggests that Imiquimod cream is an effective and well-tolerated option for the detection and treatment of PAK in photodamaged skin. Especially high-risk patients may benefit from the treatment as further invasive treatments may be prevented.

# INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	I
DANKSAGUNG .....	II
ZUSAMMENFASSUNG .....	III
ABSTRACT.....	V
INHALTSVERZEICHNIS.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	IX
TABELLENVERZEICHNIS .....	XV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	XVI
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Die aktinische Keratose .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Risikofaktoren .....	4
1.1.1.1 UV-Exposition.....	4
1.1.1.2 Alter .....	5
1.1.1.3 Geschlecht.....	5
1.1.1.4 Immunsuppression .....	5
1.1.1.5 Hauttyp .....	6
1.1.1.6 Infektion mit Humanen-Papilloma-Viren (HPV).....	6
1.1.1.7 Sonstige Risikofaktoren .....	7
1.1.2 Pathogenese.....	7
1.1.3 Histopathologie .....	9
1.1.3.1 Histologische Typen der aktinischen Keratose .....	11
1.1.4 Klinisches Bild.....	14
1.1.5 Diagnostik und Differenzialdiagnosen.....	16
1.1.6 Therapie.....	19
1.1.6.1 Physikalische und chirurgische Behandlungsformen.....	19
1.1.6.2 Pharmakologische Therapie .....	29
1.1.7 Prävention.....	35
<b>1.2 Imiquimod.....</b>	<b>37</b>
1.2.1 Wirkmechanismus topischer Immune Response Modifiers.....	37
1.2.2 Imiquimod, ein Toll-like-Rezeptor-Agonist .....	39

<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>43</b>
<b>2.1 Ziele der Studie .....</b>	<b>43</b>
<b>2.2 Studiendesign .....</b>	<b>43</b>
2.2.1 Einschlusskriterien .....	43
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	44
<b>2.3 Studienablauf .....</b>	<b>45</b>
<b>2.4 Therapie .....</b>	<b>46</b>
<b>2.5 Studienmedikation .....</b>	<b>46</b>
<b>2.6 Endpunkte der Studie .....</b>	<b>46</b>
2.6.1 Primäre Endpunkte .....	46
2.6.2 Sekundäre Endpunkte .....	47
<b>2.7 Sicherheitsevaluation .....</b>	<b>47</b>
<b>2.8 Ethikkommission .....</b>	<b>47</b>
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Demographische Eigenschaften .....</b>	<b>48</b>
<b>3.2 Behandlungsareal .....</b>	<b>48</b>
<b>3.3 Lokale Hautreaktionen .....</b>	<b>49</b>
<b>3.4 Kosmetisches Ergebnis .....</b>	<b>50</b>
<b>3.5 Histologische Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
<b>3.6 Subjektive Zufriedenheit der StudienteilnehmerInnen .....</b>	<b>52</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 Klinische Studien zur Therapie mit Imiquimod .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Beurteilung der Studienergebnisse .....</b>	<b>57</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>68</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

**Abbildung 1 : Postulierte Schritte der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen aus aktinischen Keratosen.** Modifiziert nach: Cockerell CJ: Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). J Am Acad Dermatol, 2000. 42(1 Pt 2): p. 11-17.

**Abbildung 2: Frühe Erforscher der aktinischen Keratose.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 2.

**Abbildung 3: „Keratoma senile“, 1926.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 3.

**Abbildung 4: Apoptotische Keratinozyten („sun burn cells“) in der Epidermis.** Verfügbar unter: [http://www.skin-science.com/\\_int/\\_en/topic/pop\\_zoom3.aspx?img\\_zoom=/img/db/topic/4-2b\\_sunburncells\\_grand.gif&codeLegende=VISIBLE\\_EFFECTS](http://www.skin-science.com/_int/_en/topic/pop_zoom3.aspx?img_zoom=/img/db/topic/4-2b_sunburncells_grand.gif&codeLegende=VISIBLE_EFFECTS). Bezogen am 14.07.2009

**Abbildung 5: CD95(Fas) an Zellmembranen der basalen und suprabasalen Zellschicht einer aktinischen Keratose.** Übernommen aus: Satchell AC, Barnetson RS, Halliday GM: Increased Fas ligand expression by T cells and tumour cells in the progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. Br J Dermatol, 2004. 151(1): p. 42-49.

**Abbildung 6: Modell der molekularen Tumorgenese und Dynamik einer aktinischen Keratose.** Modifiziert nach: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 18.

**Abbildung 7: Histopathologie der aktinischen Keratose.** Verfügbar unter: [http://missinglink.ucsf.edu/lm/DermatologyGlossary/img/Dermatology%20Glossary/Glossary%20Histo%20Images/actinic\\_keratosis\\_mid\\_power.jpg](http://missinglink.ucsf.edu/lm/DermatologyGlossary/img/Dermatology%20Glossary/Glossary%20Histo%20Images/actinic_keratosis_mid_power.jpg). Bezogen am 12.06.2009

**Abbildung 8: „Pink and blue phenomenon“.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 14.

**Abbildung 9: Hypertrophe aktinische Keratose.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 13.

**Abbildung 10: Atrophische aktinische Keratose.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 14.

**Abbildung 11: Bowenoide aktinische Keratose.** Übernommen aus: Park WS, Lee HK et al.: p53 mutations in solar keratoses. Hum Pathol, 1996. 27(11): p. 1180-1184.

**Abbildung 12: Aktinische Keratose mit suprabasaler Akantholyse.** Übernommen aus: Bologna J, Jorizzo J et al., [Hrsg.]: Dermatology. 2nd ed, St. Louis, Mo [u.a.]. Elsevier Mosby, 2008. p. 1649.

**Abbildung 13: Pigmentierte aktinische Keratose.** Übernommen aus: Pock L, Drlik L, Hercogova J: Dermatoscopy of pigmented actinic keratosis--a striking similarity to lentigo maligna. Int J Dermatol, 2007. 46(4): p. 414-416.

**Abbildung 14: Frühinvasives Plattenepithelkarzinom auf dem Boden einer hypertrophen aktinischen Keratose.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 16.

**Abbildung 15: Pigmentierte aktinische Keratosen in der Regio zygomatica und am Handrücken.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 10.

**Abbildung 16: „Field cancerisation“ mit multiplen aktinischen Keratosen, umschriebene aktinische Keratose an der seitlichen Nase.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 9.

**Abbildung 17: Cornu cutaneum in typischer Lokalisation an der Helix.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 10.

**Abbildung 18: Cheilitis actinica.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 12.

**Abbildung 19: Dermoskopie von pigmentierten aktinischen Keratosen.** Übernommen aus: Marghoob, AA [Hrsg.]: Atlas of dermoscopy. London [u.a.]. Taylor & Francis, 2005. p. 88-89.

**Abbildung 20 A: Verrucae seborrhoicae.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 1689.

**Abbildung 20 B: Tinea corporis.** Übernommen aus: Elewski, BE: Dermatologische Differenzialdiagnose. München. Urban & Fischer in Elsevier, 2007. p. 418.

**Abbildung 20 C: Disseminierte aktinische Porokeratose.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 1297.

**Abbildungen 20 D und E: Lentiginos solares.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 882.

**Abbildung 20 F: Chronisch-diskoider Lupus erythematodes.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 948.

**Abbildung 20 G: Subakut-kutaner Lupus erythematodes.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 947.

**Abbildung 20 H: Psoriasis vulgaris.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Dermatologische Differenzialdiagnose. Berlin [u.a.]. Springer, 2007. p. 143.

**Abbildung 20 I: Verrucae vulgares.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 1692.

**Abbildung 21 A: Plattenepithelkarzinom.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 796.

**Abbildungen 21 B und C: Morbus Bowen.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 236.

**Abbildung 21 D: Superfiziellles Basalzellkarzinom.** Übernommen aus: Terhorst, D: BASICS Dermatologie. München. Urban & Fischer in Elsevier, 2005. p. 102.

**Abbildung 21 E: Extramammärer Morbus Paget.** Übernommen aus: Braun-Falco, O [Hrsg.]: Dermatologie und Venerologie. Berlin. Springer, 2005. p. 1280.

**Abbildung 21 F: Keratoakanthom.** Übernommen aus: Bologna J, Jorizzo J et al., [Hrsg.]: Dermatology. 2nd ed, St. Louis, Mo [u.a.]. Elsevier Mosby, 2008. p. 1649.

**Abbildungen 21 G und H: Lentigo maligna.** Übernommen aus: Altmeyer, P: Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin [u.a.]. Springer, 2002. p. 884.

**Abbildung 22: Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff (Sprayverfahren).** Übernommen aus: Terhorst D, Stockfleth E: Treatment of epithelial tumours. Akt Dermatol, 2008. 34: p. 482-486.

**Abbildung 23: Disseminierte AK am Kapillitium.** Übernommen aus: Zouboulis CC, Rohrs H: Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review. Hautarzt, 2005. 56(4): p. 353-358.

**Abbildung 24: AK an der linken Wange.** Übernommen aus: Zouboulis CC, Rohrs H: Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review. Hautarzt, 2005. 56(4): p. 353-358.

**Abbildung 25: Cryopeeling.** Übernommen aus: Chiarello SE: Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. Dermatol Surg, 2000. 26(8): p. 728-732.

**Abbildung 26: CO<sub>2</sub>-Lasertherapie.** Übernommen aus: Iyer S, Friedli A et al.: Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. Lasers Surg Med, 2004. 34(2): p. 114-119.

**Abbildung 27: Kosmetisches Ergebnis nach CO<sub>2</sub>-Lasertherapie.** Übernommen aus: Iyer S, Friedli A et al.: Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med*, 2004. 34(2): p. 114-119.

**Abbildung 28: Chirurgische Exzision.** Übernommen aus: Steinkraus, V: *Aktinische Keratosen*. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 23-24.

**Abbildung 29: Radiotherapie.** Übernommen aus: Barta U, Grafe T, Wollina U: Radiation therapy for extensive actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000. 14(4): p. 293-295.

**Abbildung 30: Dermabrasion.** Übernommen aus: Nelson BR, Metz RD et al.: A comparison of wire brush and diamond fraise superficial dermabrasion for photoaged skin. A clinical, immunohistologic, and biochemical study. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 34(2 Pt 1): p. 235-243.

**Abbildung 31: Die Eindringtiefe von Licht verschiedener Wellenlänge in die Haut.** Modifiziert nach: Brown SB: The role of light in the treatment of non-melanoma skin cancer using methyl aminolevulinate. *J Dermatolog Treat*, 2003. 14 Suppl 3: p. 11-14.

**Abbildung 32: Die Anwendung von MAOP (Metvix®).** Übernommen aus: Morton CA: Methyl aminolevulinate (Mevix) photodynamic therapy - practical pearls. *J Dermatolog Treat*, 2003. 14 Suppl 3: p. 23-26.

**Abbildung 33: Photodynamische Therapie von AK nach MAOP-Inkubation mit einer inkohärenten Lichtquelle.** Übernommen aus: Steinbauer J; Karrer S; Landthaler M; Szeimies RM: Photodynamic Therapy. *Akt Dermatol*, 2009. 35: p. 49-57

**Abbildung 34: Detektion von Oberflächenfluoreszenz geschädigten Gewebes mittels MAOP-PDT.** Übernommen aus: Morton CA: Methyl aminolevulinate (Mevix) photodynamic therapy - practical pearls. *J Dermatolog Treat*, 2003. 14 Suppl 3: p. 23-26.

**Abbildung 35: Kosmetisches Resultat nach MAOP-PDT.** Übernommen aus: Morton CA: Methyl aminolevulinate (Mevix) photodynamic therapy - practical pearls. *J Dermatolog Treat*, 2003. 14 Suppl 3: p. 23-26.

**Abbildung 36: Intrazelluläre Signalmechanismen für IL-1-medierte HIF-1 $\alpha$ -Upregulation.** Modifiziert nach: Jung YJ, Isaacs JS et al.: 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(14): p. 2115-2117.

**Abbildung 37: Therapie von multiplen AK bei Organtransplantierten mit Diclofenac 3%.** Übernommen aus: Ulrich C, Hackethal M et al.: Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *Br J Dermatol*, 2007. 156 Suppl 3: p. 40-42.

**Abbildung 38: Der Effekt topischer Applikation von 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure über 30 Tage / 2x täglich.** Übernommen aus: Rivers JK, Arlette J et al.: Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Br J Dermatol, 2002. 146(1): p. 94-100.

**Abbildung 39: Lokale Nebenwirkungen von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure.** Modifiziert nach: Solaraze Prescribing Information. [http://www.bradpharm.com/products/Doak/prescription/pdf/Solaraze\\_Gel\\_PI\\_IL206.pdf](http://www.bradpharm.com/products/Doak/prescription/pdf/Solaraze_Gel_PI_IL206.pdf). Bezogen am 22.06.2009.

**Abbildung 40: Kosmetisches Ergebnis nach 5-FU-Therapie.** Übernommen aus: Steinkraus, V: Aktinische Keratosen. Berlin [u.a.]. Springer Verlag, 2004. p. 25.

**Abbildung 41: Chemische Struktur von Imiquimod.** Übernommen aus: Eedy DJ: Imiquimod: a potential role in dermatology? Br J Dermatol, 2002. 147(1): p. 1-6.

**Abbildung 42: Aktivierung immunkompetenter Zellen durch Imiquimod.** Übernommen aus: Hengge U: Spezielle dermatologische Behandlungsoptionen mit Imiquimod. Stuttgart [u.a.]. Thieme, 2008. p. 4.

**Abbildung 43: Signalkaskade der TLRs.** Modifiziert nach: Zuany-Amorim C, Hastewell J, Walker C: Toll-like receptors as potential therapeutic targets for multiple diseases. Nat Rev Drug Discov, 2002. 1(10): p. 797-807.

**Abbildung 44: Vorgänge bei der Apoptose.** Übernommen aus: Böcker, W [Hrsg.]: Pathologie. 4. Auflage, München [u.a.]. Urban & Fischer in Elsevier, 2008. p. 64.

**Abbildung 45: Demographische Eigenschaften.** Von: Martina Seidl, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Abbildung 46: Lokale Hautveränderungen am Tag 7-10 nach Behandlungsbeginn.** Von: Martina Seidl, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Abbildung 47: Lokale Nebenwirkungen am Tag 30 nach Behandlungsbeginn.** Von: Martina Seidl, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Abbildung 48: Kosmetisches Erscheinungsbild zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes.** Von: Martina Seidl, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Abbildung 49: Hautveränderungen im Rahmen des Behandlungszeitraumes.** Zur Verfügung gestellt von: Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Abbildung 50: Klinisches Ergebnis bei Imiquimod-Behandlung über 12 Wochen.** Übernommen aus: Hengge U: Spezielle dermatologische Behandlungsoptionen mit Imiquimod. Stuttgart [u.a.]. Thieme, 2008. p. 28.

**Abbildung 51: Lokale Nebenwirkungen von Imiquimod.** Modifiziert nach: Hadley G, Derry S, Moore RA: Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol, 2006. 126(6): p. 1251-1255.

# TABELLENVERZEICHNIS

**Tabelle 1: Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick.** Modifiziert nach: Terhorst, D: BASICS Dermatologie. München. Urban & Fischer in Elsevier, 2005. p. 76.

**Tabelle 2: Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose (nach Häufigkeit).** Modifiziert nach: [http://www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/leitlinie\\_aktinische\\_keratose\\_ado\\_2005.pdf](http://www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_aktinische_keratose_ado_2005.pdf). Bezogen am 11.05.2009.

**Tabelle 3: Natürliche Agonisten der TLRs.** Modifiziert nach: Hengge U: Spezielle dermatologische Behandlungsoptionen mit Imiquimod. Stuttgart [u.a.]. Thieme, 2008. p. 5.

**Tabelle 4: Studienablauf.** Von: Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera und Martina Seidl, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Tabelle 5: Histologische Ergebnisse der Stanzbiopsien.** Von: Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz.

**Tabelle 6: Randomisierte, doppelblinde, placebo-/vehikelkontrollierte Studien zur Behandlung von AK mit Imiquimod.** Übernommen aus: Hengge U: Spezielle dermatologische Behandlungsoptionen mit Imiquimod. Stuttgart [u.a.]. Thieme, 2008. p. 29.

**Tabelle 7: Nebenwirkungsprofil von Imiquimod.** Verfügbar unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aldara/H-179-PI-de.pdf>. Bezogen am 04.06.2009.

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AK	Aktinische Keratose, aktinische Keratosen
ALA	5-Aminolävulinsäure
AS/NZS	Australian/New Zealand Standard for sun protecting clothing evaluation and classification
Bax	Bcl-2 Associated X Protein
Bcl-2	B-Cell-Lymphoma-2
C	Cytosin
CD	Cluster of differentiation
CEN	Comité Européen de Normalisation
CI	Konfidenzintervall
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
CpG	Cytosin-Guanosin-Dinucleotidmotive
CR	Complete response
DC	Dendritische Zelle
DHS	Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure – Gel
DM	Durchmesser
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EMEA	European Medical Evaluation Agency
EN	Europäischer Standard
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
HE	Hämotoxylin-Eosin (-Färbung)
HIF1	Hypoxia inducible factor-1
HPV	Humanes Papillomavirus
IFN	Interferon

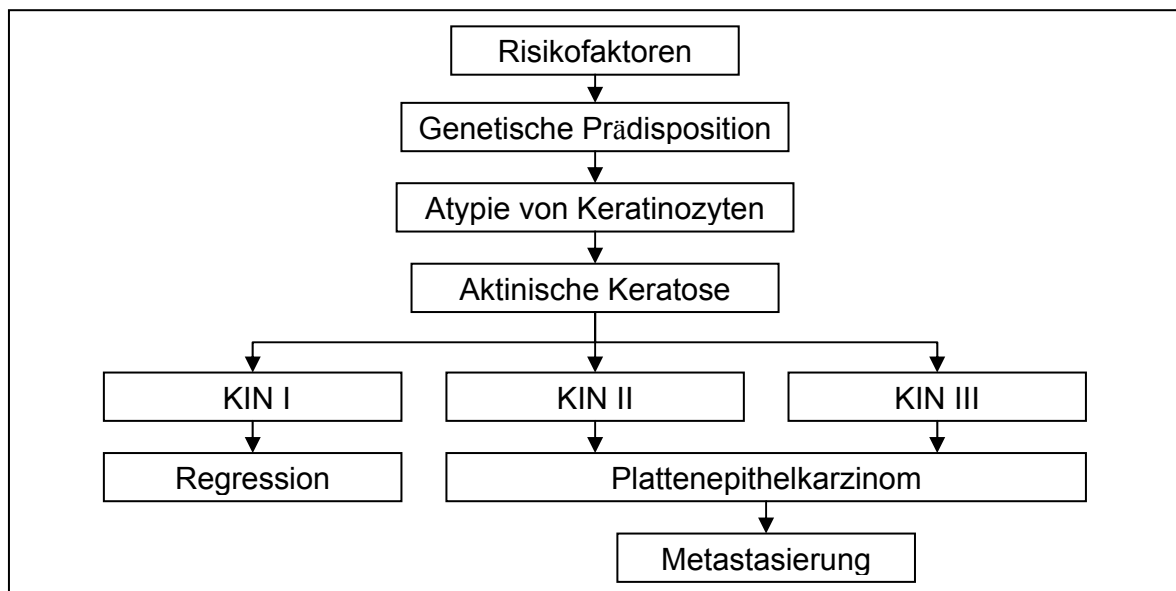
IL	Interleukin
IPD	Immediate Pigment Darkening
IRAK	Interleukin-1-Rezeptor assoziierte Kinase
IRM	Immune Response Modifier
I $\kappa$ B	Inhibitor von NF $\kappa$ B
KIN	Keratinozytische intraepitheliale Neoplasie
LED	Light emitting diodes
LSF	Lichtschutzfaktor
MAOP	Methyl-5-amino-4-oxopentanoat
MCP	Makrophagen-chemotaktisches Protein
mDC	Myeloide dendritische Zellen
MHC	Major histocompatibility complex
MIP	Makrophagen-inflammatorisches Protein
MMP	Metalloproteinase
mRNA	Mitochondriale RNA
MyD88	Myeloid differentiation factor 88
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NIK	NF- $\kappa$ B induzierende Kinase
nm	Nanometer
NMSC	Non melanoma skin cancer
p53	Phosphorprotein p53
PAK	präklinische aktinische Keratose, preclinical actinic keratosis
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PCR	Polymerase chain reaction
pDC	Plasmozytoide dendritische Zellen
PDT	Photodynamische Therapie
PG-E2	Prostaglandin E2
PPD	Persistent Pigmentation Darkening
PPV	Positive predict value
PUVA	Psoralen plus UV-A
R-848	Resiquimod
RNA	Ribonucleinsäure

s	Sekunden
T	Thymin
Tab.	Tabelle
TCA	Trichloressigsäure
TH1	T-Helferzellen Typ 1
TH2	T-Helferzellen Typ 2
TLR	Toll-like-receptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAF	Tumor-Nekrose-Faktor-assoziiertes-Faktor
TRAIL	TNF $\alpha$ -related-apoptosis-induced-ligand
UPF	Ultraviolet Protection Factor
UV	Ultraviolett
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
Z.n.	Zustand nach
5-FU	5-Fluorouracil

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Die aktinische Keratose

Die aktinische Keratose (solare Keratose, senile Keratose, Keratoma senile, Alterskeratose) ist eine durch chronische Sonnenexposition hervorgerufene Hautneoplasie, welche nach jahrelangem Bestehen in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann. Ein gewisser Paradigmenwechsel hat sich in den letzten Jahren eingestellt: Während die aktinische Keratose (AK) früher als „Präkanzerose“ des Plattenepithelkarzinoms angesehen wurde, wird heute aufgrund der nicht voneinander zu differenzierenden histomorphologischen Aspekte beider Entitäten davon ausgegangen, dass AK ein *Carcinoma in situ* der Haut darstellen. [1] Ein Graduierungssystem wurde entwickelt (Aktinische Keratose Typ I, II und III), welches die aktinische Keratose sowohl klinisch als auch histologisch einteilt. Dabei wurde die Bezeichnung „Keratinozytische intraepidermale Neoplasie“ (KIN 1, KIN 2, KIN 3) basierend auf dem Graduierungssystem für die cervikale intraepitheliale Neoplasie des Uterus (CIN) gewählt (Abb. 1). [2, 3]



**Abbildung 1: Postulierte Schritte der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen aus aktinischen Keratosen**

Obwohl die Möglichkeit einer Spontanheilung gegeben ist, besteht neben der Persistenz das Risiko einer Progression in Plattenepithelkarzinome. Das relative

Risiko dafür hängt von in folgendem genannten Faktoren ab. Obwohl die genauen Mechanismen noch nicht restlos geklärt sind, stellen AK einen Teil eines multifaktoriellen Karzinogeneseprozesses dar, welcher vom *Carcinoma in situ* bis zum invasiven Karzinom reicht. [4]

In diversen klinischen Studien wurden Progressionsraten von 6-16% ermittelt, bei PatientInnen mit zusätzlicher Immunsuppression liegt die Rate bei 30%. [5] Eine australische Erhebung bewertete 40% der begutachteten Plattenepithelkarzinome als de novo entstandene Läsionen und 60% als Folge einer zuvor diagnostizierten aktinischen Keratose. [6] Bei PatientInnen mit multiplen Läsionen geht man davon aus, dass binnen zehn Jahren bei 10-20% der PatientInnen mit dem Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms zu rechnen ist. Da sich die Veränderungen der aktinischen Keratose meist nicht auf einen Fokus beschränken, sondern disseminiert entstehen, wird auch der Begriff der Feldkanzerisierung oder „field cancerisation“ verwendet. [7]

## **Epidemiologie**

Weltweit ist eine Zunahme der Inzidenz von epithelialen Hauttumoren um 8% jährlich zu vermerken. AK stellen dabei neben dem Basalzellkarzinom und dem Plattenepithelkarzinom eine der häufigsten Vertreter von malignen Hauttumoren in der hellhäutigen Bevölkerung dar. Die Inzidenz von AK ist in großem Maße von der zu diesem Zweck untersuchten Population abhängig. In Australien wird die Prävalenz auf 40% in der Population von  $\geq 40$  Jahren geschätzt. [8] Bei einer Studie in Nord-West-England, Merseyside, wurden bei 19% der StudienteilnehmerInnen im Alter von  $\geq 60$  Jahren mindestens eine aktinische Keratose diagnostiziert. [9]

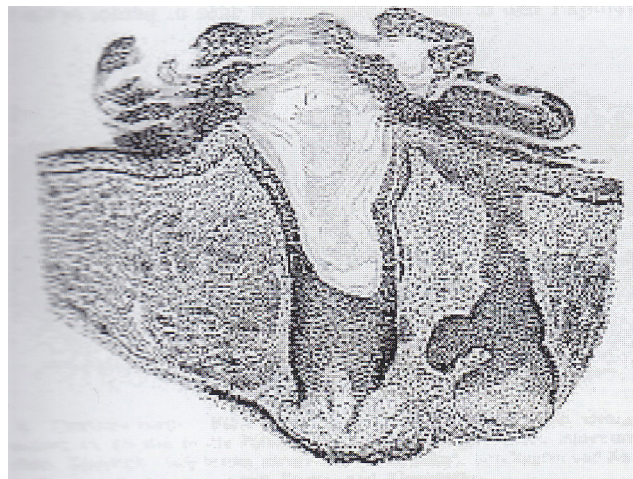
## **Geschichte**

Schon Ende des 19. Jahrhunderts assoziierten Ärzte sowohl aktinische Keratosen als auch andere Effekte mit chronischer UV-Exposition. Isidor Neumann (Universität Wien) charakterisierte 1869 als erster Dermatologe im deutschsprachigen Raum umweltbedingte Veränderungen der Altershaut. Knapp 30 Jahre später betitelte Paul Gerson Unna (Universität Hamburg) aktinische Keratosen in einem seiner Werke als „Carcinom der Seemannshaut“, welches an sonnenexponierter Haut nach jahrelang bestehenden Erythemen und

Hyperkeratosen auftritt (Abb. 2). 1898 publizierte William Dubreuilh (Universität Bordeaux) ein Buch, in dem er das „kératome sénile“ als eine „kératose pré-cancéreuse“ bezeichnete und die typischen Merkmale „hyperemia, hyperpigmentation, teleangiectasia, atrophia, keratosis, cancerosis“ anführte. Das histologische Bild der AK wurde im Detail 1926 beschrieben (Abb. 3), 1931 konnte die Progression von AK in Plattenepithelkarzinome nachgewiesen werden. [10]



**Abbildung 2: Frühe Erforscher der aktinischen Keratose**  
Isidor Neumann (1832-1906), Paul Gerson Unna (1850-1929), William Dubreuilh (1857-1935)



**Abbildung 3: „Keratoma senile“, 1926**

## 1.1.1 Risikofaktoren

### 1.1.1.1 UV-Exposition

Die pathogenetische Rolle von UV-Strahlung in der Induktion und Progression von aktinischen Keratosen wurde sowohl in experimentellen als auch in epidemiologischen Modellen demonstriert. Der Trend zu gebräunter Haut und damit verbundener Sonnenexposition auch in den Wintermonaten in Verbindung mit der Verringerung der protektiven Ozonschicht der Erde hat zu einer signifikanten Verkürzung der durchschnittlichen Entstehungszeit einer AK geführt. Die Abhängigkeit der Prävalenz und Inzidenz aktinischer Keratosen von der geographischen Lage des Wohnorts zeigt eindrucksvoll die Bedeutung der UV-Exposition. AK manifestieren sich an den Stellen des Körpers, die besonders dem UV-Licht ausgesetzt sind – so sind vor allem Stirn, Kopfhaut, Gesicht, Handrücken und Unterarme betroffen. [11] Spektrumanalysen zeigten, dass UV-B-Strahlen (Wellenlänge 290 - 320 nm) die wichtigste Strahlenqualität für die Induktion aktinischer Keratosen darstellen, aber auch UV-A-Strahlung (320 - 400 nm) und Röntgenstrahlen sowie Radioisotope können aktinische Keratosen auslösen. [12, 13]

UV-B-Licht verursacht spezifische Mutationen in der DNA und RNA, welche durch den Ersatz von Cytosin durch Thymin oder der Bildung von Pyrimidin-Dimeren (C→T oder CC→TT) in einer Schädigung der Schutzmechanismen der Haut und der neoplastischen Transformation von Keratinozyten resultieren können. Neben der direkten DNA-Schädigung spielt die Suppression der Immunabwehr der Haut eine große Rolle. Dabei sind Mutationen in der Telomerase und im Tumorsuppressor-Gen p53 (Chromosom 17p132) von besonderer Bedeutung. Die gesteigerte Telomeraseaktivität bewirkt sowohl einen verzögerten Zelltod als auch eine Verlängerung der Lebensdauer der betroffenen Zellen. [14] Das Tumorsuppressorgen p53 ermöglicht einerseits durch eine Blockade des Zellzyklus die Reparatur von beschädigter DNA, andererseits leitet es bei nicht mehr reparablen Zellen die Apoptose ein. Durch Mutation verliert es diese Fähigkeiten, die dadurch entstandene Dysregulation führt zu unkontrolliertem Wachstum und Proliferation von entarteten Zellen und kann somit die Entstehung von malignen Tumoren begünstigen. Derartige Veränderungen am p53-Gen können schon in der Frühphase der Entstehung von aktinischen Keratosen als

auch bei invasiven Plattenepithelkarzinomen gefunden werden. [15] Im Gegensatz dazu zeigen sich beim Tumorsuppressorgen p16, einem weiteren Gen der Zellzyklusregulation, signifikante Unterschiede zwischen aktinischen Keratosen und invasiven Plattenepithelkarzinomen. So weist das p16-Gen bei Plattenepithelkarzinomen eine signifikant höhere Rate an Mutationen gegenüber aktinischen Keratosen auf. Dies lässt vermuten, dass eine Inaktivierung des p16-Gens von Bedeutung für die Weiterentwicklung einer aktinischen Keratose zum invasiven Plattenepithelkarzinom sein könnte. [16] Des Weiteren führt UV-Strahlung über IL-10 und TNF- $\alpha$  zu einer Immunsuppression. Die Aktivität von Langerhanszellen sowie TH1-Zellen wird zugunsten der Reaktivität von TH2-Zellen herabgesetzt. [17] Aufgrund einer Überexpression von COX-2 werden vermehrt Prostaglandine freigesetzt, die oxidativ als Promotoren in der Tumorentstehung wirken können. [18]

#### **1.1.1.2 Alter**

Die Prävalenz von AK steigt mit fortschreitendem Alter, da sich die schädigende Wirkung des UV-Lichts auf die Haut im Laufe der Zeit summiert bis schließlich die Karzinogenese einsetzt. Das Auftreten von AK in der Kindheit ist mit jenen Erkrankungen assoziiert, in denen protektive Mechanismen der Haut gegen UV-Licht gestört sind, wie bei Xeroderma pigmentosum oder dem Li-Fraumeni-Syndrom, dessen Ursache eine Keimbahnmutation des für das p53-Protein kodierende TP53-Gens ist. [9]

#### **1.1.1.3 Geschlecht**

Männer weisen ein größeres Risiko auf, im Laufe ihres Lebens eine AK zu entwickeln. Dies lässt sich wohl auch damit begründen, dass Männer vermehrt Berufe im Freien ausüben (Bauern, Bauarbeiter, Fischer etc.) sowie in der Tatsache, dass Männer eher ihre Haupthaare verlieren. [9]

#### **1.1.1.4 Immunsuppression**

Der Effekt des Immunsystems auf die Entstehung von Hauttumoren spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. So ist die Inzidenz von *nonmelanoma skin cancer* (NMSC) bei Organtransplantierten 4-20mal erhöht und erreicht 20 Jahre nach der Transplantation eine Inzidenz von 40-75%. [19] Immunsuppressiva wie

Corticosteroide, Azathioprin, Cyclosporin oder Tacrolimus bewirken einerseits durch Unterdrückung der T-Zellaktivität eine Immunsuppression, zum anderen können sie auch direkt onkogen wirken. [20-23] Jedoch geht aus diversen Studien nicht eindeutig hervor, welches Therapieregime das am wenigsten onkogene Potential aufweist. Je länger jedoch die Immunsuppression besteht, desto größer ist das Risiko, an NMSC zu erkranken.

### 1.1.1.5 Hauttyp

Ein weiterer Risikofaktor für die vermehrte Präsenz von aktinischen Keratosen ist ein heller Hauttyp (Hauttyp I-III nach Fitzpatrick) (Tab. 1).

In einer Studie in Queensland, Australien, zeigte sich die größte Assoziation mit der Prävalenz von aktinischen Keratosen bei jenen ProbandInnen, die am wenigsten Hautpigmentierung und die geringste Fähigkeit zur Hautbräunung aufwiesen. [24]

Hauttyp	Erythem	Bräunung	Haarfarbe	Augenfarbe	Haut
I	Immer	Keine	Rotblond, rot	Grün	Sommersprossen
II	Immer	Manchmal	Blond	Blau	Hell
III	Selten	Immer	Brünett	Braun	Leicht pigmentiert
IV	Sehr selten	Immer	Dunkel	Dunkel	Dunkelhäutig
V	Nie				Braun
VI	Nie				Schwarz

Tabelle 1: Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick

### 1.1.1.6 Infektion mit Humanen-Papilloma-Viren (HPV)

HPV-Infektionen werden ebenfalls als einer der Gründe für die Entstehung von AK diskutiert. So ist das Virus bei Immunsupprimierten signifikant höher anzutreffen als bei Immunkompetenten: In Plattenepithelkarzinomen konnte das Virus mittels PCR in 75% bei Immunsupprimierten versus in 37% bei Immunkompetenten nachgewiesen werden. Dabei sind von den bisher 40 bekannten Subtypen vor allem die HPV-Typen 5 und 8 gefunden worden. [25] Wie eine HPV-Infektion die

Entstehung von NMSC beeinflusst konnte noch nicht restlos geklärt werden, jedoch wird angenommen, dass die Virusproteine E6 und E7 mit dem proapoptotischen Bak-Protein interagieren und über Hemmung des p53-Gens die Apoptose inhibieren. [26]

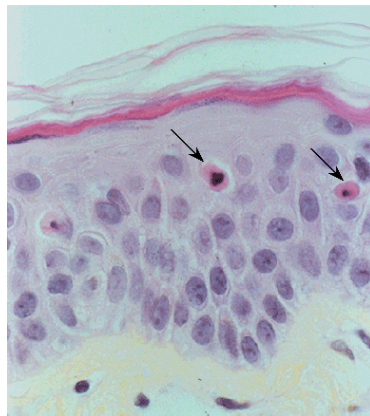
#### **1.1.1.7 Sonstige Risikofaktoren**

Andere mögliche Risikofaktoren sind unter anderem genetische Prädisposition, ethnische Zugehörigkeit, Erwerbstätigkeit, sozioökonomischer Status sowie chronische Arsenexposition. [27]

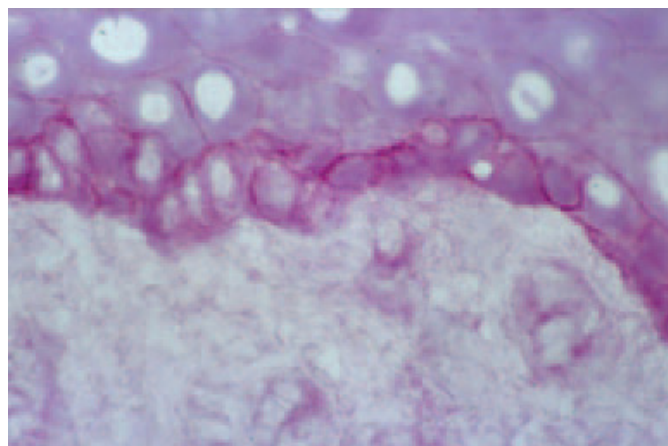
### **1.1.2 Pathogenese**

Neben oben genannten genetischen Veränderungen durch UV-Strahlung und anderen Risikofaktoren korreliert nach heutigem Verständnis die Entstehung einer aktinischen Keratose nicht nur mit Defekten bei der DNA-Reparatur oder bei der Zellzyklusregulation, sondern zusätzlich mit einer Störung weiterer Kontrollmechanismen. Dazu zählen Defekte oder Regulationsstörungen bei der Wachstumskontrolle durch Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen, der Expression von Retinoidrezeptoren, der Expression von Matrix-Metalloproteinasen sowie Defekte oder Regulationsstörungen bei der immunologischen Tumorüberwachung („tumor surveillance“) im Sinne einer T-Zell-vermittelten zytotoxischen Ausschaltung maligner Zellen. So nimmt die epidermale Expression von Retinoidrezeptoren, denen eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Proliferation und Differenzierung in Keratinozyten zukommt, von gesunder Haut über aktinische Keratosen bis hin zum invasiven Plattenepithelkarzinom ab. [28] In zellbiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass frühe Tumorzellen in der Epidermis mittels wachstumshemmender Signale der Kontrolle durch gesunde Nachbarzellen unterliegen. Hierbei sind sowohl parakrine Signalübermittlungen als auch direkte Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte von Bedeutung. [29] Diverse Studien zeigten, dass eine Korrelation zwischen der Expression bestimmter Metalloproteinasen (MMP) und der Invasivität der transformierten Zellen besteht. Die mit MMP ausgestatteten Tumorzellen verfügen über proteolytische Eigenschaften, mit denen sie Strukturproteine der Basalmembranzone zerstören und sich so den Kontrollmechanismen der benachbarten Zellen entziehen können. [30] Auch durch gezielte

Abwehrmechanismen können Tumorzellen der immunologischen Tumorüberwachung der Epidermis entkommen („immune escape“). An diesem Prozess sind Interaktionen zwischen verschiedenen Ligand-Rezeptor-Paaren beteiligt. Studien weisen auf eine besondere Bedeutung der Interaktion zwischen CD95(Fas)-Ligand und CD95 sowie TRAIL (TNF $\alpha$ -related-apoptosis-induced-ligand) und TRAIL-Rezeptor für die Tumorüberwachung UV-geschädigter Keratinozyten hin. Eine veränderte epidermale Expression dieser Moleküle scheint eine wichtige Rolle bei der Progression aktinischer Keratosen zu spielen. So ist CD95 auf Keratinozyten in sonnenexponierter gegenüber nicht –exponierter Haut verstärkt nachweisbar, was diese Zellen besonders empfindlich für den programmierten Zelltod macht (Abb. 5). Die im histologischen Schnitt nach Sonnenexposition sichtbaren „sun burn cells“ entsprechen solchen apoptotischen Zellen (Abb. 4). [31]

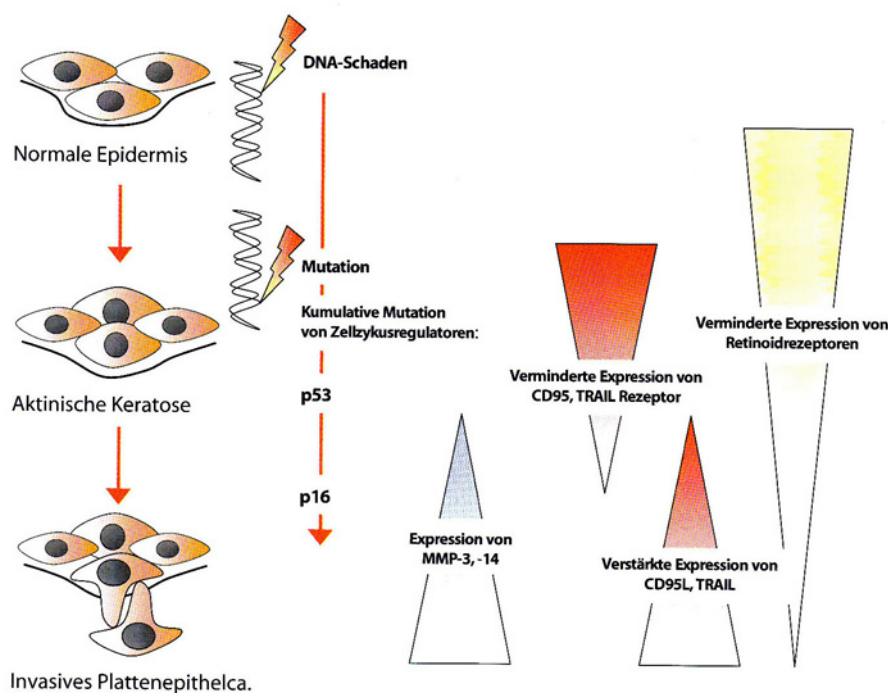


**Abbildung 4: Apoptotische Keratinozyten („sun burn cells“) in der Epidermis**



**Abbildung 5: CD95(Fas) an Zellmembranen der basalen und suprabasalen Zellschicht einer aktinischen Keratose**

In aktinischen Keratosen und vor allem Plattenepithelkarzinomen dagegen ist die Expression von CD95 reduziert, zudem findet sich eine Vermehrung von CD95-Ligand und TRAIL bei Keratinozyten invasiver Plattenepithelkarzinome. [32-34] Derart transformierte Hautzellen können damit bei zytotoxischen T-Zellen, von denen sie attackiert werden, die Apoptose induzieren. An Entstehung und Dynamik sind somit zahlreiche, größtenteils noch unbekannte tumorbiologische und immunologische Mechanismen auf unterschiedlichen Ebenen beteiligt, die zur multifaktoriellen Entstehung einer aktinischen Keratose beitragen (Abb. 6).

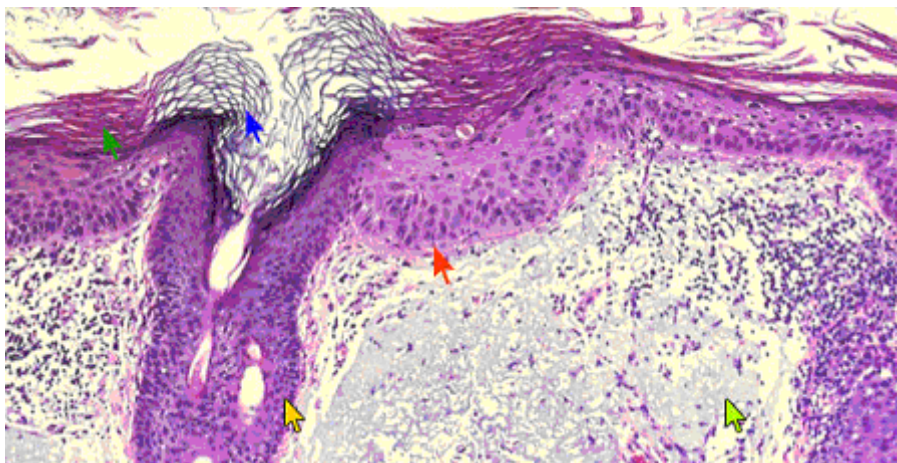


**Abbildung 6: Modell der molekularen Tumorgenese und Dynamik einer aktinischen Keratose**

### 1.1.3 Histopathologie

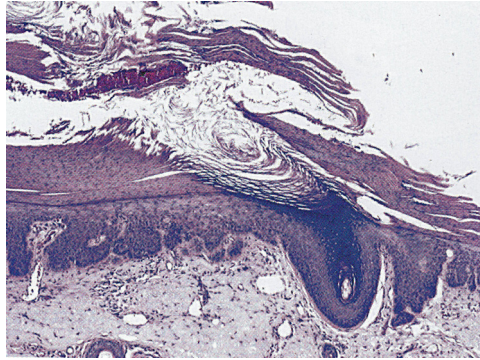
Als Goldstandard zur Diagnostik von AK dient die histologische Untersuchung des betroffenen Gewebes. Charakteristika des histologischen Bildes (Abb. 7) sind Hyperkeratose und Parakeratose auf akantothisch verbreitertem oder atrophem Epithel. Zu den frühen mikroskopischen Veränderungen zählen fokale basale Aggregate von Keratinozyten („Crowding-Phänomen“) und der Nachweis einzelner atypischer Keratinozyten, die sich im Verlauf auch auf höhere Epidermislagen und

schließlich auf gesamte Epidermis ausdehnen können. Durch das Crowding-Phänomen erscheint die Basalzellschicht basophiler als bei normaler Haut. Die Zellen des Stratum spinosum zeigen ein irreguläres Arrangement sowie Pleomorphie, Anisochromasie, anaplastische Nuclei, Störungen in der Stratifikation und Zellreifung sowie vermehrte, selten atypische Mitosen. Auch die dermoepidermale Junctionszone erscheint irregulär mit in die papilläre Dermis reichenden hyperplastischen epidermalen Knospen. Charakteristisch ist auch das Vorliegen einer alternierenden korbgeflechtartigen Orthokeratose über folliculären Ostien und Akrosyringien im Stratum Corneum und einer kompakten Parakeratose im Bereich der interfollikulären Epidermis („Flaggenzeichen“, „pink and blue phenomenon“) (Abb. 8). Häufig finden sich auch suprabasale Akantholysen, wohingegen epidermolytische Hyperkeratosen selten sind. Als wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium der aktinischen Keratose zum Morbus Bowen gilt das Freibleiben der akralen Adnexstrukturen: Infundibulum und Akrosyringium sind von dem pathologischen Prozess nicht betroffen. In der oberen Dermis liegen meist eine ausgeprägte solare Elastose und entzündliche lymphozytäre Infiltrate vor, bei AK assoziiert mit Immunsuppression kann die solare Elastose fehlen. [35, 14]



- Atypische, gruppierte Keratinozyten in der unteren Epidermis
- Parakeratose
- Orthokeratose
- von den Atypien ausgesparter Haarfollikel
- dermale Elastose

**Abbildung 7: Histopathologie der aktinischen Keratose**

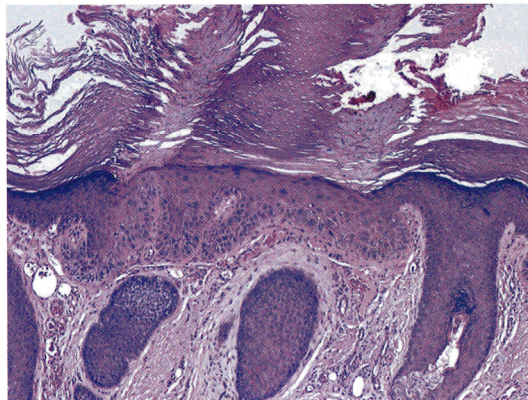


**Abbildung 8: „Pink and blue phenomenon“**  
Kompakte Parakeratose („pink“) über der interfollikulären Epidermis im Wechsel mit Orthokeratose („blue“) über follikulären Ostien

### 1.1.3.1 Histologische Typen der aktinischen Keratose

#### Hypertroph

Charakteristisch hierfür sind auffällig betonte Hyper- und Parakeratose mit Akanthose und geringer Papillomatose. Die Hyperkeratose kann zu einem grotesken Missverhältnis zwischen Epitheldicke und Stratum corneum führen (*Abb. 9*).



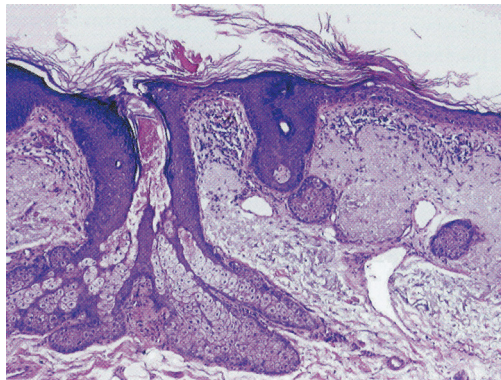
**Abbildung 9: Hypertrophe aktinische Keratose**

#### Lichenoid

Meist zeigt sich hierbei das Bild der atrophischen aktinischen Keratose mit begleitendem ausgeprägtem lichenoiden (bandförmigen) Infiltrat in der oberen Dermis.

## Atroph

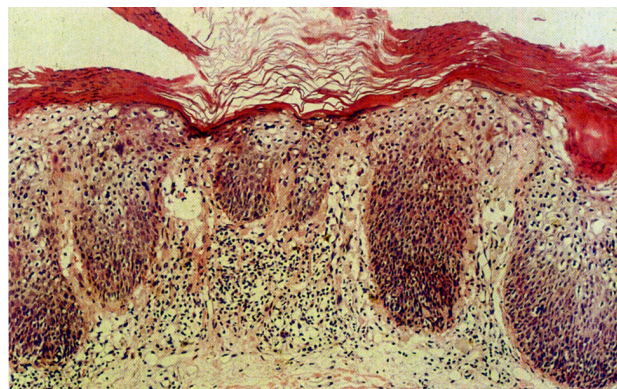
Ein flach atrophisches Epithelband mit Verlust der Reteleisten und geringer Hyperkeratose ist typisch für die atrophe aktinische Keratose. Zellatypien finden sich hier vor allem im unteren Drittel des Epithels mit fokalen Ausknospungen, jedoch keiner Infiltration in die Dermis (*Abb. 10*).



**Abbildung 10: Atrophische aktinische Keratose**  
Schütteres lichenoides lymphozytäres Infiltrat bei ausgeprägter solarer Elastose

## Bowenoid

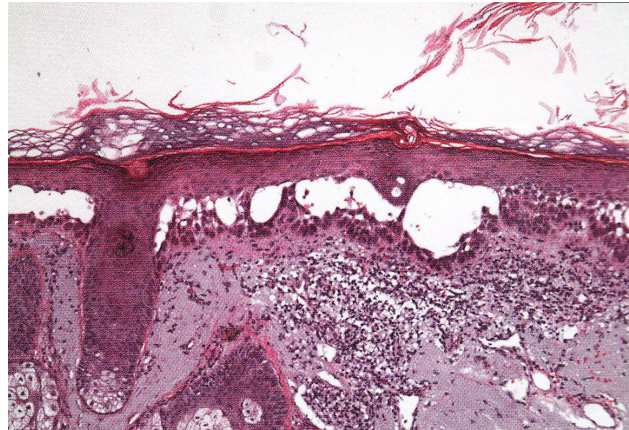
Hier überwiegen Hyperkeratose und Parakeratose auf akanthotisch verbreitertem Epithel. Über das Epithelband in dichter Aussaat verstreut sind atypische, pleomorphe Keratinozyten, zahlreiche Mitosen und Dyskeratosen (*Abb. 11*). Die Abgrenzung zum Morbus Bowen gelingt an dem Nachweis der unbeteiligten Adnexstrukturen.



**Abbildung 11: Bowenoides aktinische Keratose.**  
Irreguläres Arrangement und anaplastische Nuclei der Keratinozyten in beinahe der gesamten Epidermis. Die nukleären Atypien sind vor allem im Stratum basale sichtbar. (HE, x200)

### **Akantholytisch**

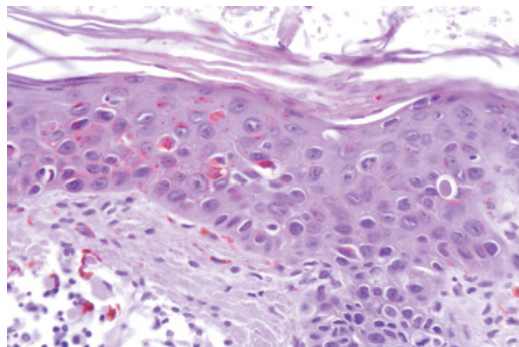
Bei diesem Typ findet sich eine Dehiszenz der Interzellularbrücken durch anaplastische Veränderungen in der suprabasalen Epidermis mit dyskeratotischen Zellen (*Abb. 12*).



**Abbildung 12: Aktinische Keratose mit suprabasaler Akantholyse**

### **Pigmentiert**

Neben den epithelialen Veränderungen kommt es zu einer gleichzeitigen Proliferation der Melanozyten in der superfiziellen Dermis sowie einer exzessiven Melanineinlagerung in den basalen Keratinozyten (*Abb. 13*). [36, 35]

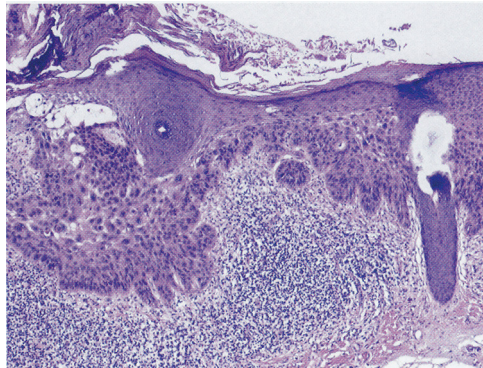


**Abbildung 13: Pigmentierte aktinische Keratose**

Vermehrte Melanineinlagerung in den pleomorphen Keratinozyten und Melanophagen des oberen Coriums, apoptotische Keratinozyten in der Epidermis und im oberen Corium (HE, x400)

Auch histopathologisch handelt es sich bei den aktinischen Keratosen um frühe Plattenepithelkarzinome, da sie bereits alle zytologischen Charakteristika aufweisen können, die man auch bei invasiven und weit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen findet. Nicht selten sieht man mikroskopisch den

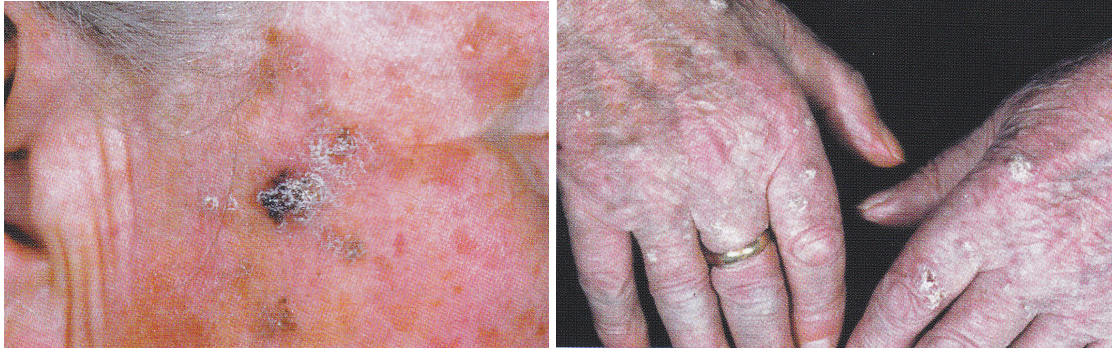
kontinuierlichen Übergang einer aktinischen Keratose in ein invasiv wachsendes Plattenepithelkarzinom (*Abb. 14*). [37, 38]



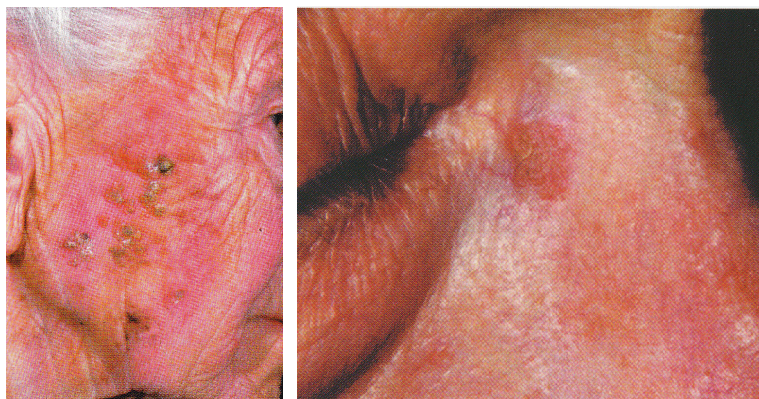
**Abbildung 14: Frühinvasives Plattenepithelkarzinom auf dem Boden einer hypertrophen aktinischen Keratose**

#### **1.1.4 Klinisches Bild**

Aktinische Keratosen manifestieren sich als raue, runde oder irregulär begrenzte Maculae, Papeln oder Plaques. Die Farbe ist sehr variabel, sie kann neben einem rötlichen Farbton ebenso hautfarben sowie rötlich-braun oder gelblich-schwarz imponieren. Typisch ist die festhaftende Hyperkeratose, nach deren Entfernung ein gerötetes und teils rissiges Hautareal sichtbar wird. Die Größe kann dabei von etwa einem Millimeter bis zu etwa zwei Zentimeter im Durchmesser reichen. Da sie die Haut derb indurieren, sind aktinische Keratosen meist besser durch Palpation als durch Inspektion zu erkennen. Klinisch werden verschiedene Subtypen unterschieden, die genannte unterschiedliche histologische Merkmale zeigen. Es finden sich atrophische und hyperkeratotische, verruköse sowie pigmentierte Formen (*Abb. 15, 16*). Der erythematöse Typ ist entzündlich gerötet und von Teleangiektasien durchzogen. Er neigt zu rascher Größenzunahme und Blutungsneigung nach kleinen Verletzungen. Die Maximalform der aktinischen Keratose stellt das so genannte „Cornu cutaneum“ (Hauthorn) dar (*Abb. 17*). Meist zeigt auch die umliegende Haut weitere Merkmale der aktinischen Schädigung (Atrophie, Hypo- oder Hyperpigmentierung, Teleangiektasien, aktinische Elastose). Die aktinische Keratose ist üblicherweise asymptomatisch, jedoch können lokal Hautirritationen, Dysästhesien und Pruritus auftreten. Die Cheilitis actinica ist eine klinische und histologische Variante aktinischer Keratosen, die meist an der Unterlippe auftritt und häufig als Leukoplakie sichtbar ist (*Abb. 18*). [36]



**Abbildung 15: Pigmentierte aktinische Keratosen in der Regio zygomatica und am Handrücken**



**Abbildung 16: „Field cancerisation“ mit multiplen aktinischen Keratosen, welche üblicherweise am haarlosen Capillitium auftritt  
Rechts umschriebene AK an der seitlichen Nase**



**Abbildung 17: Cornu cutaneum in typischer Lokalisation an der Helix**



**Abbildung 18: Cheilitis actinica mit Leukoplakie**

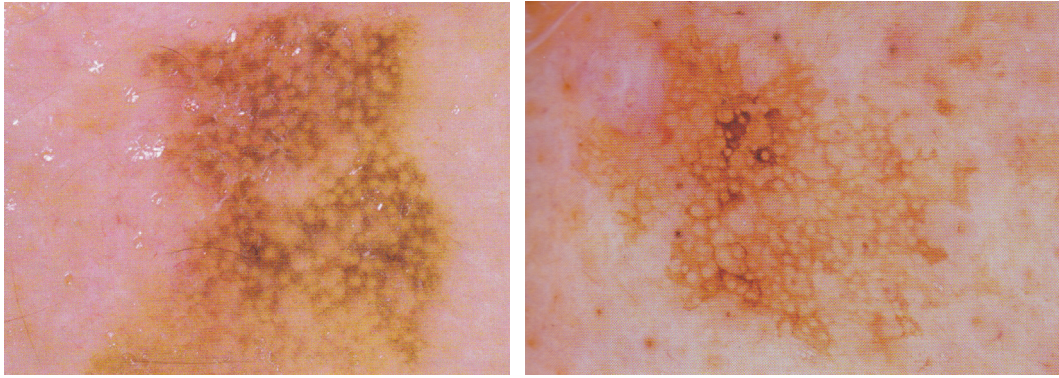
### 1.1.5 Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Der Goldstandard zur Diagnostik von aktinischen Keratosen ist die histologische Untersuchung. Da die Läsionen aber oft im Kontext der „field cancerisation“ auftreten, wird die Diagnose meist aufgrund des klinischen Bildes ohne entsprechende Histologie gestellt. In einer Studie zeigte der Vergleich von klinischer Diagnostik und histologischer Untersuchung eine PPV (positive predict value) von 74%. [39] In anderen Studien wurde der klinische Befund in 81-94% histologisch bestätigt. [24, 40] Es zeigt sich, dass die Diagnose aufgrund der Klinik allein nicht immer sichergestellt werden kann, jedoch ist auch die Durchführbarkeit der histologischen Untersuchung durch die große Zahl an Biopsieentnahmen aus dem betroffenen Hautareal und dessen Umgebung limitiert. Die Dermoskopie kann als diagnostische Methode zur Abgrenzung gegenüber der Verruca seborrhoeica und dem Basalzellkarzinom herangezogen werden (*Abb. 19*). Andere nicht-invasive Konzepte wie die Sonographie, die konfokale Lasermikroskopie oder die optische Kohärenztomographie mit hochauflösenden Geräten werden derzeit auf ihre klinische Eignung evaluiert. [41]

Als Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose kommen sowohl benigne als auch maligne Erkrankungen in Betracht (*Tab. 2, Abb. 20, 21*).

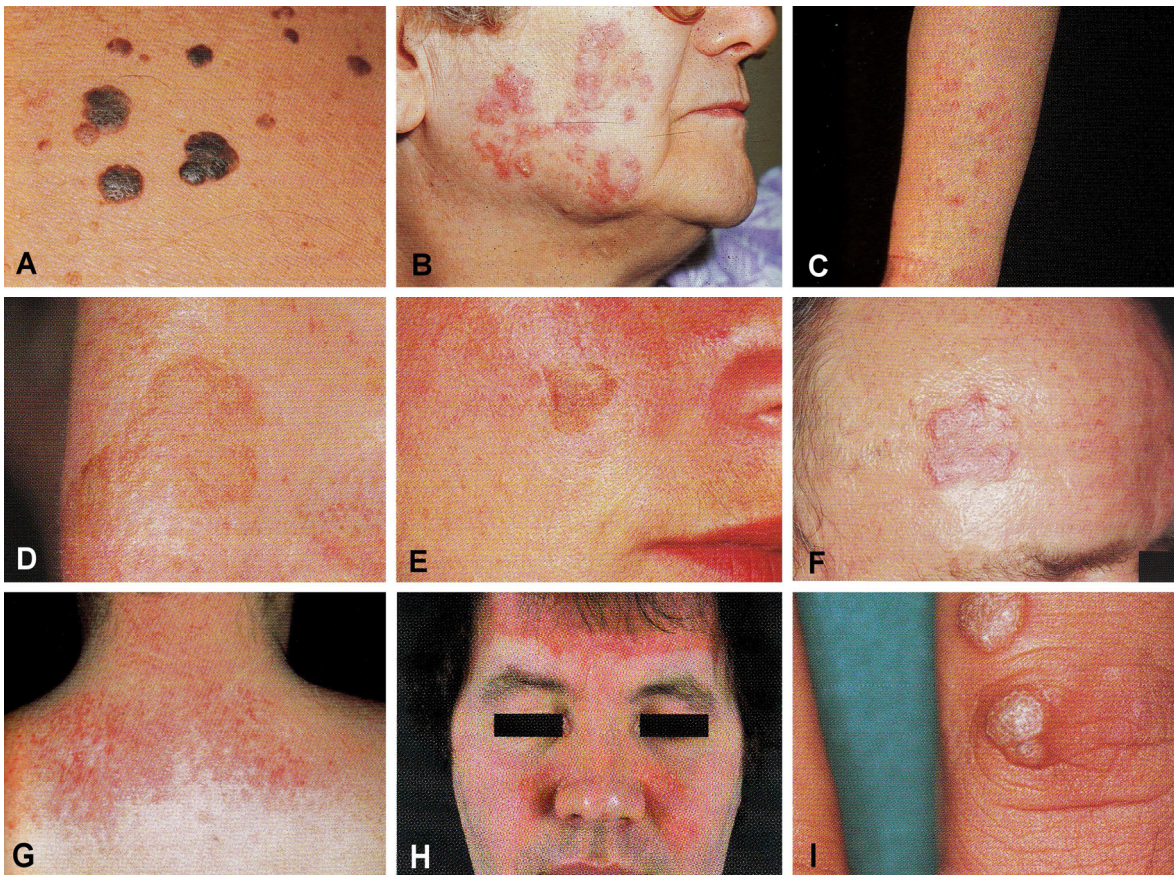
Benigne Effloreszenzen	Maligne Tumoren
• Verruca seborrhoeica	• Plattenepithelkarzinom
• Lentigo solaris	• Morbus Bowen
• Aktinische Porokeratose	• Superfizielles Basalzellkarzinom
• Verruca vulgaris	• Lentigo maligna
• Tinea	• Keratoakanthom
• Psoriasis vulgaris	• Extramammärer M. Paget
• Lupus erythematoses subakut-kutan / chronisch-diskoid	

**Tabelle 2: Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose (nach Häufigkeit)**



**Abbildung 19: Dermoskopie von pigmentierten aktinischen Keratosen**

Asymmetrisch pigmentierte Pseudonetzzeichnung mit rhomboidalen Strukturen. Teilweise scharf begrenzte mottenfraßähnliche Randareale.



**Abbildung 20: Benigne Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose**

A) Verrucae seborrhoicae, B) Tinea corporis (Dermatophytose), C) Disseminierte aktinische Porokeratose, D+E) Lentiginos solares, F) Chronisch-diskoider Lupus erythematosus, G) Subakut-kutaner Lupus erythematosus, H) Psoriasis vulgaris, I) Verrucae vulgares



**Abbildung 21: Maligne Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose**  
 A) Plattenepithelkarzinom, B+C) Morbus Bowen, D) Superfizielles Basalzellkarzinom, E)  
 Extramammärer Morbus Paget, F) Keratoakanthom, G+H) Lentigo maligna

## 1.1.6 Therapie

Für die Wahl der geeigneten Therapie sind individuelle Faktoren wie Morphologie und Lokalisation der Läsion, Alter, Allgemeinzustand, Immunstatus, Begleiterkrankungen und Compliance der zu behandelnden Person und das Ergebnis eventueller Vorbehandlungen ausschlaggebend. Als grundsätzliche Therapiemaßnahmen stehen physikalische und chirurgische sowie pharmakologische Behandlungsformen zur Verfügung.

### 1.1.6.1 Physikalische und chirurgische Behandlungsformen

#### Kryotherapie

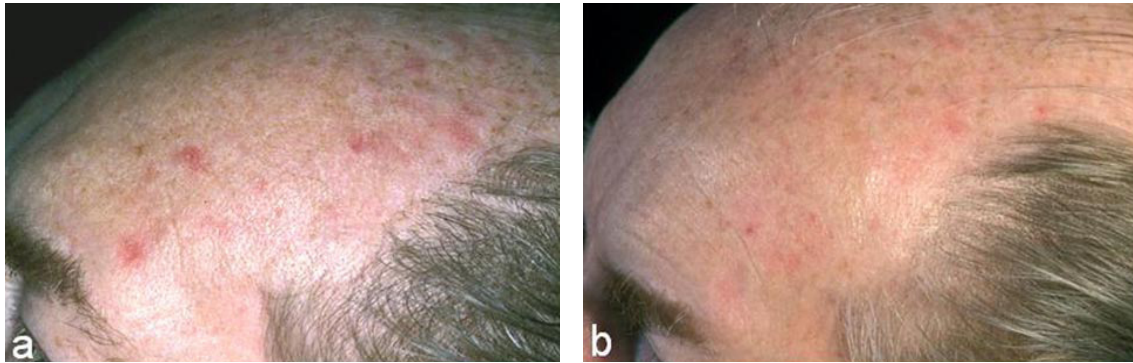
Bei der Kryotherapie handelt es sich um das international am häufigsten eingesetzte ablativ Verfahren zur Behandlung von aktinischen Keratosen. Üblicherweise wird je nach erwünschter Wirkungstiefe im Gewebe Stickoxydul oder flüssiger Stickstoff mit einer Temperatur von  $-170^{\circ}\text{C}$  bis  $-195,8^{\circ}\text{C}$  verwendet, der zu einer unspezifischen Destruktion sowohl der Tumor- als auch der normalen Zellen der Umgebung führt. [42] Die Kryotherapie im geschlossenen Kontaktverfahren mit einfachem Gefrierauftauzyklus ist besonders für die Therapie von wenigen, gut demarkierten AK geeignet, das offene Sprayverfahren und das Cryo-peeling können bei multiplen, flächenhaften Läsionen eingesetzt werden (*Abb. 22*).



**Abbildung 22: Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff (Sprayverfahren)**

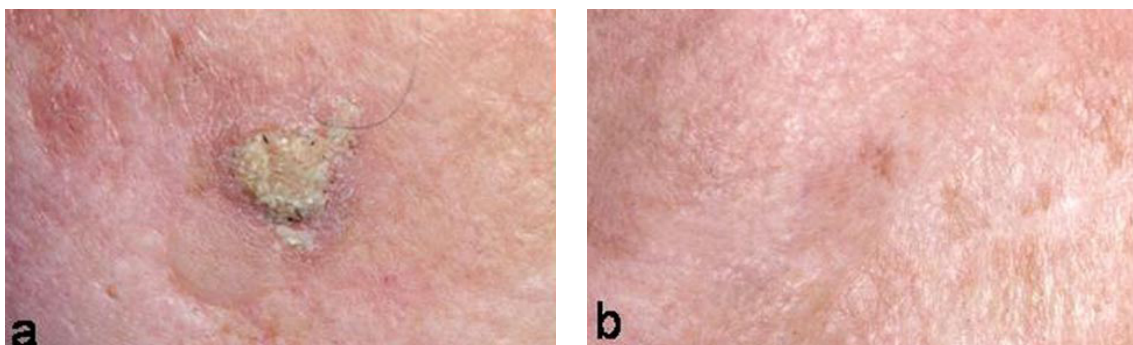
In Studien führte die Kryotherapie in 70-75% der AK zu einer kompletten Remission (*Abb. 23, 24*). Es wurde auch gezeigt, dass die Kältetherapie bei dünnen Läsionen mit 80% Heilungsrate effektiver ist. Die Rezidivraten lagen

zwischen 1,2 und 12% innerhalb eines einjährigen Nachbeobachtungszeitraumes. Die Erfolgsrate der Behandlungen war in allen Untersuchungen abhängig von der Zeitdauer der Applikation des flüssigen Stickstoffs, der Dicke und der Lokalisation der AK. [43-45]



**Abbildung 23: Disseminierte AK am Kapillitium**

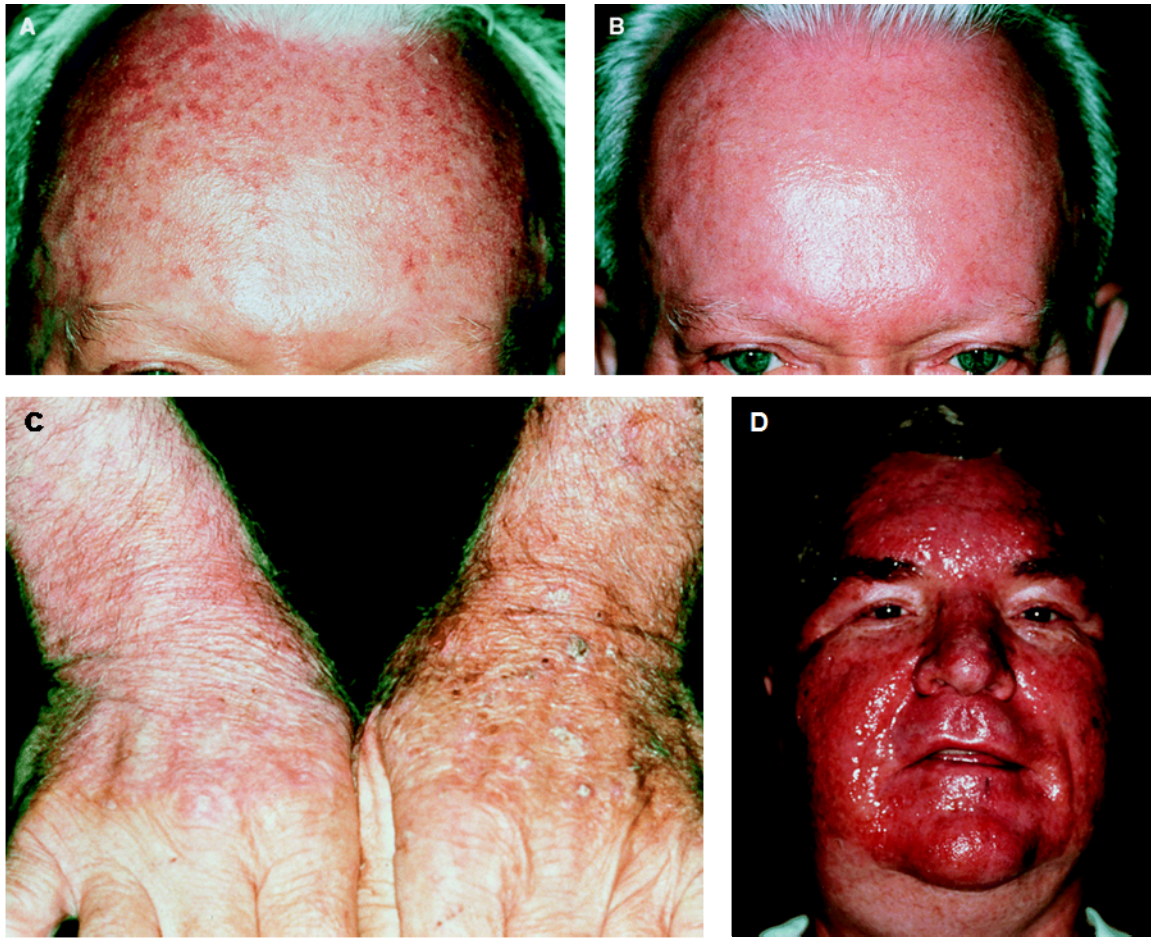
a) vor und b) einen Monat nach Kryotherapie mittels Stickoxydul im Kontaktverfahren (30s pro Läsion), vollständige Rückbildung aller Läsionen



**Abbildung 24: AK an der linken Wange**

a) vor und b) 6 Monate nach Kryotherapie mittels flüssigem Stickstoff im Kontaktverfahren (30s). Leichte Atrophie der Haut.

Für eine großflächige Anwendung schlagen manche Autoren eine ausgedehnte Behandlung mittels Cryopeeling vor. Dabei wird flüssiger Stickstoff durch die Spraymethode großflächig auf die geschädigten Areale nach einer initialen individuellen Behandlung der sichtbaren aktinischen Keratosen angewandt (Abb. 25). Ziel dieser Methode ist ein weiteres Auftreten aktinischer Keratosen hinauszuzögern bzw. zu verhindern. [46]



**Abbildung 25: Cryopeeling.**

A) Zustand vor und B) sechs Wochen nach Therapie  
 C) Rechte Hand mit Z.n. Cryopeeling, linke Hand ohne Therapie D) 1 Tag nach Cryopeeling

Vorteile der Kryotherapie sind die hohe Effektivität und das gute kosmetische Ergebnis vor allem bei nichtpigmentierter Haut, bei einfacher Anwendung und geringem Zeit- und Kostenaufwand.

Nachteile der Kältetherapie sind die Zerstörung von gesundem Gewebe, Schmerzen bei der Applikation sowie Ödeme, Erosionen und in manchen Fällen auch Blasenbildung der behandelten Areale. Auch Pigmentverschiebungen (Hypo- und Depigmentierungen) sowie Narbenbildungen wurden beobachtet. Die Kryotherapie ist bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und definitiver Spezifizierung der Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert, das Therapieergebnis hängt somit auch von der Erfahrung des Therapeuten ab. [47]

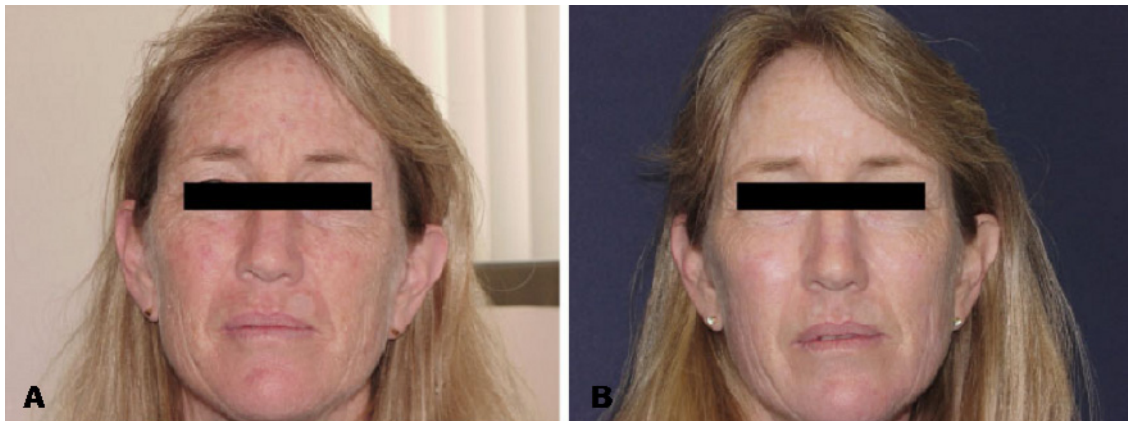
## Lasertherapie

Die in Lokalanästhesie durchgeführte Lasertherapie kann zur Therapie weniger Läsionen als auch im Rahmen eines so genannten „full-face skin resurfacing“, überwiegend in der Absicht, eine Hautverjüngung herbeizuführen, eingesetzt werden. Hierzu werden ablativ Lasersysteme wie der CO<sub>2</sub>-Laser und der Erbium-YAG-Laser verwendet (Abb. 26, 27). Die Wirkung der Laserstrahlung beruht auf der Absorption durch Gewebebestandteile, welche über thermische Effekte vaporisiert bzw. koaguliert werden. Eine retrospektive Untersuchung an 24 PatientInnen mit multiplen aktinischen Keratosen im Gesicht ergab eine 94%ige Reduktion der Läsionen, 87% blieben für ein Jahr frei von Rezidiven. [48]



**Abbildung 26: CO<sub>2</sub>-Lasertherapie**

- A) Nach der Entfernung von epidermalem Debris können die aktinischen Keratosen als diskrete erythematöse Patches mit punktförmigen Blutungen identifiziert werden. (Pfeile).  
B) Behandlung der aktinischen Keratosen mit einem CO<sub>2</sub>-Laser



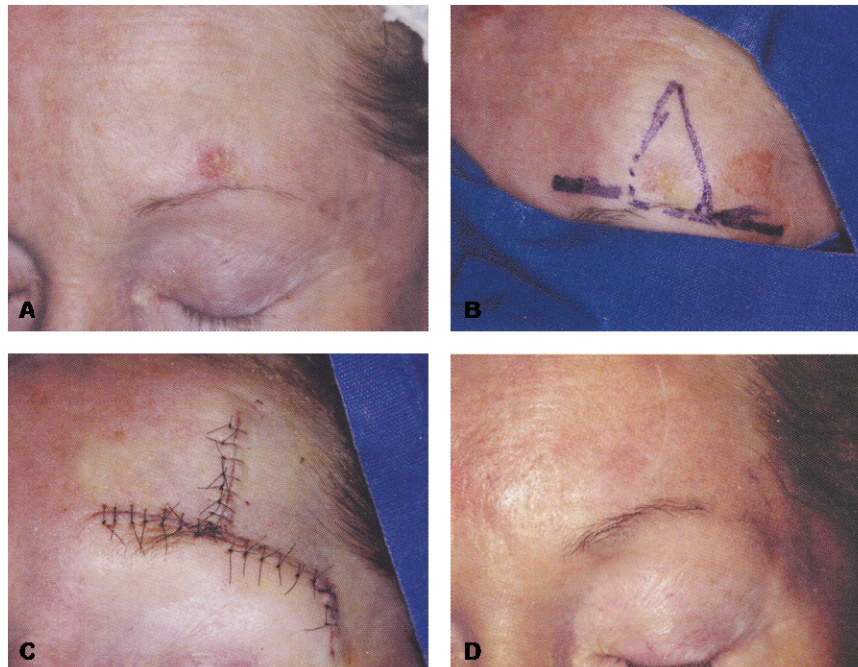
**Abbildung 27: A) Zustand vor und B) kosmetisches Resultat nach CO<sub>2</sub>-Lasertherapie**

Vorteilhaft sind die durch neue Technologien deutlich reduzierte Behandlungsdauer, die große Präzision und ein besser prognostizierbares kosmetisches Resultat.

Als Nebenwirkungen der Lasertherapie können wochenlang bestehende Erytheme, kurzzeitig anhaltende Schmerzen, Pigmentverschiebungen und selten auch Narbenbildungen, oft als Konsequenz einer örtlichen Infektion, auftreten. [49]

### Chirurgische Exzision

Die Exzision bietet den Vorteil einer histologischen Diagnose verbunden mit hohen Heilungsraten (Abb. 28). Sie empfiehlt sich vor allem bei einzelnen Läsionen, bei der flächenhaften Feldkanzerisierung sind komplette Exzisionen nur angezeigt, um invasiv wachsende Plattenepithelkarzinome in der histopathologischen Begutachtung auszuschließen. Bei großflächigen Läsionen wird in manchen Fällen auch die so genannte „Shave-Biopsie“, eine tangentielle oberflächliche Abtragung der Haut, durchgeführt. Nachteile der Exzision sind Invasivität und Nebenwirkungen wie Wunddehiszenz oder Narbenbildung. [50]



**Abbildung 28: Chirurgische Exzision**

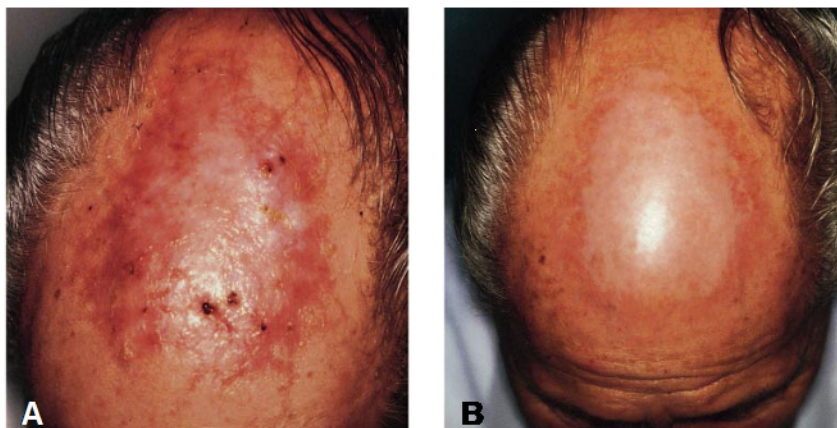
A) Rezidiv einer hypertrophen aktinischen Keratose vor Exzision, B) geplante Schnittführung (T-Plastik), C) Wundverschluss mit Ausgleichsdreieck an der lateralen linken Augenbraue, D) postoperatives Ergebnis zwei Jahre nach Exzision

### **Kürrettage und Elektrodesikkation**

Dieses vor allem bei oberflächlichen, low-risk Läsionen eingesetzte Verfahren beruht auf der mechanischen Abtragung der Hautveränderungen mit einem scharfen Löffel. Die Kürrettage setzt in der Regel eine Lokalanästhesie voraus. Die Behandlung kann mit einer Kauterisierung zur oberflächlichen Blutstillung kombiniert werden, jedoch ist wegen der schwierigen Abschätzung zur Tiefenwirkung der Elektrodesikkation eine Narbenbildung nicht auszuschließen. [51] Kontrollierte Studien zu Effektivität, möglichen Nebenwirkungen und Rezidivraten für diese Therapiemodalität liegen nicht vor.

### **Radiotherapie**

Die Radiotherapie ist nur in gut begründeten Ausnahmefällen indiziert, da bei dieser Methode bereits aktinisch geschädigte Haut zusätzlich ionisierenden Strahlen mit kanzerogenem Potential ausgesetzt wird. Bei alten PatientInnen in schlechtem Allgemeinzustand und großen aktinischen Keratosen, die weder operativ noch durch andere therapeutische Maßnahmen beherrscht werden können, kann die Radiotherapie fraktioniert als Intervalltherapie über eine Periode von Tagen oder Wochen als Behandlungsoption erwogen werden (*Abb. 29*). [52, 53]

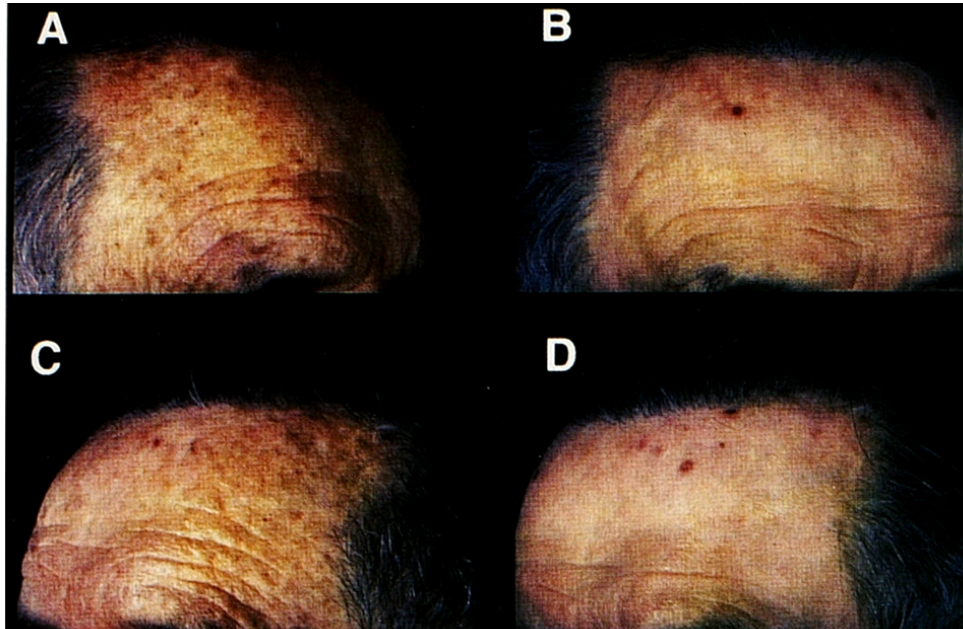


**Abbildung 29: Radiotherapie**  
Große aktinische Keratose an der Kopfhaut A) vor und B) nach Radiotherapie

### **Dermabrasion und chemische Peelingverfahren**

Dermabrasion kann zur Therapie von multiplen aktinischen Keratosen eingesetzt werden. Zu diesem Zweck werden Diamantschleifer oder Drahtbürsten mit 800 bis

33.000 Umdrehungen pro Minute verwendet, die die betroffenen Hautareale bis zur papillären Dermis abtragen. Eine dadurch erhöhte Typ-I-Kollagensynthese und eine gesteigerte Fibroblastenaktivität tragen zum Therapieerfolg bei (Abb. 30). [54]



**Abbildung 30: Dermabrasion**

A) und C) Vor Dermabrasion, B) und D) Kosmetisches Ergebnis nach Dermabrasion

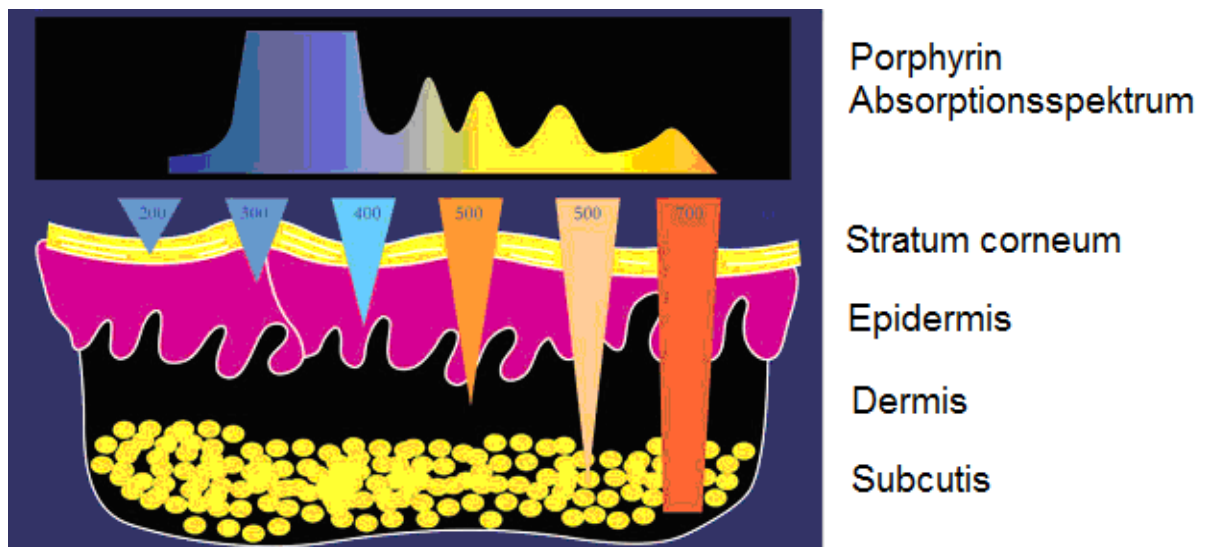
Das chemische Peeling ist eine gewebsdestruierende Methode, für die vor allem Chemikalien wie Trichloressigsäure (TCA), Jessner-Lösung (Salicylsäure 14g, Resorcin 14g, 85%ige Milchsäure 14g, 96%iges Ethanol 100ml), hochprozentige Alpha-Hydroxy-Säuren, Phenol und Zinkchlorid zum Einsatz kommen. Je nach Eindringtiefe der verwendeten Agenzien und Indikation haben die Peelings unterschiedliche Wirkungen auf Epidermis und Dermis. Die oberflächlichen Peels wirken epidermal und werden vor allem bei Hyperpigmentierungen wie Lentigin solaris oder Melasma sowie zur Rejuvenation der Haut eingesetzt. Für die Behandlung der aktinischen Keratose wird die Haut je nach Lokalbefund bis ins Stratum papillare oder Stratum reticulare abgetragen. Mittels Kombinationen der Agenzien kann der therapeutische Effekt verstärkt und Nebenwirkungen reduziert werden. Das chemische Peeling kann eine therapeutische Alternative bei ausgedehnten aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich sowie teilweise bei PatientInnen mit geringer Compliance sein. Häufig ist die Verwendung auch als Maßnahme zur Hautverjüngung durch Glättung der Falten angedacht. Größere prospektive Untersuchungen zur Wirksamkeit des chemischen Peelings bei

aktinischen Keratosen existieren nicht, kleinere Studien zeigten eine ca. 75%ige Reduktion der aktinischen Keratosen durch das Peeling, die Rezidivraten innerhalb eines Jahres sind mit 25 bis 50% aber relativ hoch. Kurzfristig nach und während der Behandlung können Erytheme und Vesikulationen auftreten. Nachteile sind die möglichen Pigmentverschiebungen (Hypo- und Hyperpigmentierungen, insbesondere bei dunklen Hauttypen) sowie eine mögliche Narbenbildung beim tiefen Peeling. Das klinische und kosmetische Ergebnis ist dabei vom Hauttyp, der Hautdicke, Peelsubstanz, deren Konzentration und Galenik, Volumen, Druck und Häufigkeit der Applikation sowie Vorbehandlung und Nachbehandlung abhängig. Wegen des Risikos von bakteriellen und Herpes-simplex-Infektionen werden antiseptische Maßnahmen nach der Anwendung von Peelingverfahren obligat als Prophylaxe notwendig, bei tiefen Peelings peritherapeutische Antibiose und antivirale Therapie. [55]

### **Photodynamische Therapie**

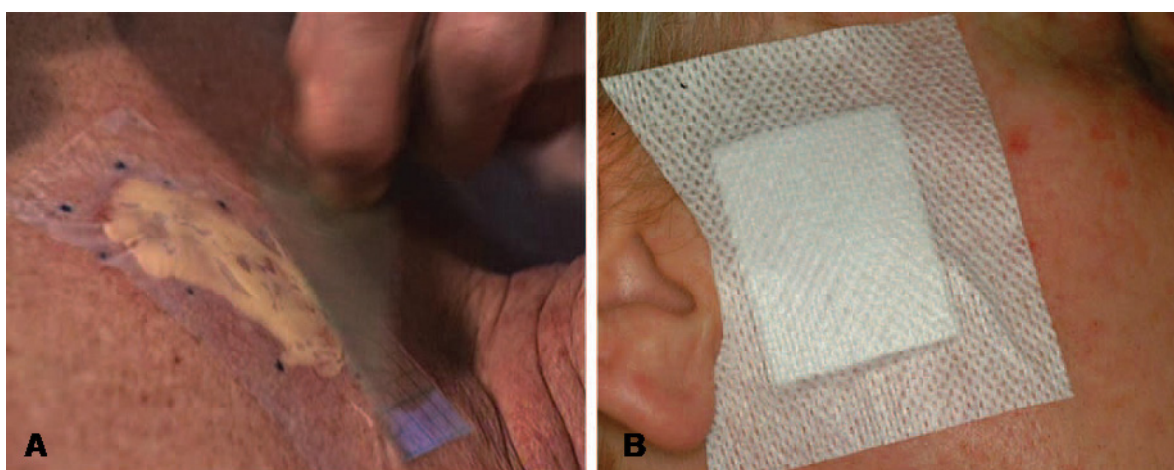
Die photodynamische Therapie (PDT) basiert auf dem Zusammenspiel einer photosensibilisierenden Substanz mit Licht geeigneter Wellenlänge bei Anwesenheit von Sauerstoff. Der Photosensibilisator absorbiert Licht, wobei freiwerdende Energie auf im Gewebe vorhandenen Sauerstoff übertragen wird. Tumorzellen akkumulieren aufgrund eines erhöhten Metabolismus vermehrt photosensibilisierende Stoffe bzw. deren Vorläuferderivate. Die durch PDT entstehenden Sauerstoffspezies führen zu einer Zerstörung von Kohlenstoffdoppelbindungen und damit zu selektiver Destruktion von epidermal und dermal gelegenen Hauttumorzellen (Tiefenwirkung 3-4mm). Die am häufigsten eingesetzten photosensibilisierenden Substanzen sind Vorläufer von Protoporphyrin IX, 5-Aminolävulinsäure (ALA) und deren Derivate wie das lipophile Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAOP), welche die Bildung von endogenen Porphyrinen induzieren. Die gute Penetrationsfähigkeit und die möglichst selektive Anreicherung werden durch die Verwendung des Methylesters noch gesteigert. Außerdem erreichen die Esterderivate in einer kürzeren Okklusionszeit (3 Stunden versus 4-6 Stunden bei ALA) ihr Maximum der intrazellulären Protoporphyrinkonzentration. 2004 wurde die Substanz MAOP in Kombination mit einer geeigneten Lichtquelle für die Indikation aktinische Keratose von der European Medical Evaluation Agency (EMA) für Europa zugelassen. Als

geeignete Lichtquellen kommen inkohärente Breitbandlichtquellen wie auch langgepulste Farbstofflaser, LED-Systeme (Leuchtdioden) oder auch Blitzlampen in Frage. Das emittierte Licht muss dabei das Absorptionsspektrum der Porphyrinmoleküle in einem Maximum (405nm [UV bis blau], 505nm [blau], 540 nm [grün], 580nm [gelb] und 635 [rot]) treffen (Abb. 31).



**Abbildung 31: Die Eindringtiefe von Licht verschiedener Wellenlänge in die Haut**

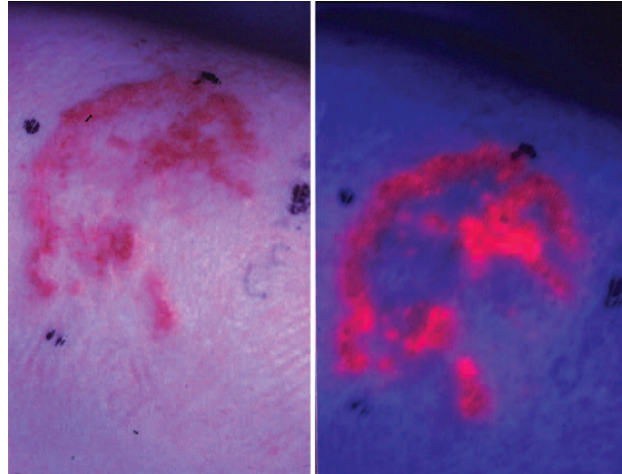
Der Photosensitizer wird nach gründlicher Reinigung der betroffenen Region und Anrauhung der Läsion auf die Exkoriation und deren Umgebung aufgetragen sowie nach einer Okklusionszeit von 3-6 Stunden bestrahlt (Abb. 32, 33). [56]



**Abbildung 32: Die Anwendung von MAOP (Metvix®)**  
 A) Applikation der Substanz auf die Läsion und 5-10mm der Umgebung.  
 B) Okklusion mittels Pflaster für 3 Stunden



**Abbildung 33: Photodynamische Therapie von AK nach MAOP-Inkubation mit einer inkohärenten Lichtquelle**



**Abbildung 34: Detektion von Oberflächenfluoreszenz geschädigten Gewebes mittels MAOP-PDT**



**Abbildung 35: Kosmetisches Resultat nach MAOP-PDT**  
 A) Aktinische Keratose (22mm vertikaler DM) im Gesicht vor der Behandlung  
 B) Kosmetisches Ergebnis 3 Monate nach MAOP-PDT.

Diverse Studien verglichen MAOP in Kombination mit sichtbarem Licht mit einer Placebo-Vehikel-Applikation mit der gleichen Lichtquelle bzw. Kryotherapie. 89-91% der MAOP-PatientInnen zeigten ein komplettes Verschwinden aller aktinischen Keratosen im Vergleich zu 68% der Kryotherapie-PatientInnen und 30-38% in der Placebo-Gruppe. [43, 57] Weitere Untersuchungen verglichen Effizienz, Nebenwirkungen und das kosmetische Ergebnis von MAOP-PDT mit der Kryotherapie. In einer Studie zeigte sich eine Rate kompletter Abheilungen nach 3 Monaten von 69% für die PDT und vergleichbaren 75% für die Kryotherapie. Insbesondere dünne Läsionen sprachen sehr gut auf die Therapie an. In der Auswertung der Nebenwirkungen und kosmetischen Ergebnisse zeigten sich

signifikante Vorteile für die PDT im Vergleich zur Kryotherapie (Abb. 35). Die Heilungsrate konnte bei wiederholter PDT noch gesteigert werden. [44] In einer anderen Studie wurde eine 1-malige PDT (ALA) mit der topischen Applikation von 5-Fluorouracil 2x täglich für 3 Wochen verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Effektivität, die PDT wurde aber von den PatientInnen wegen des nur kurzen Schmerzintervalls im Vergleich zur 3-wöchigen Behandlung mit 5-Fluorouracil bevorzugt. [58] In einer neuen multizentrischen randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von verschiedenen Einwirkzeiten eines ALA-Patches (PD P 506 A) getestet. 86% der aktinischen Keratosen zeigten vollständige Remission nach 4h Einwirkzeit im Gegensatz zu 73% (2h), 72% (1h) und 51% (0,5h). [59] Bekannte Nebenwirkungen der PDT sind kurzzeitige Schmerzentwicklung während der Applikation des Lichts, das Risiko der Photosensitivität sowie nachfolgend entzündliche Reaktionen im Applikationsareal, welche zu Krustenbildung und Brennen führen können. Gezieltes Schmerzmanagement ist besonders bei der Behandlung von größeren Flächen mittels PDT erforderlich. [57]

#### **1.1.6.2 Pharmakologische Therapie**

##### **Retinoide**

Die Wirkung von synthetischen Retinoiden auf Keratinozyten der Haut ist insbesondere aus Untersuchungen zur Akne seit Langem bekannt. Verschiedene Studien belegen, dass Retinoide auch bei aktinischen Keratosen wirksam sind. Retinaldehyd ist ein natürliches Derivat von Vitamin A und hat ähnliche Effekte wie Retinsäuren, die aus Retinaldehyd entstehen. [60] Topisches Retinaldehyd besitzt neben dem Ausgleich der UV-induzierten epidermalen Vitamin-A-Defizienz antioxidative Effekte. Es bewirkt die Induktion von zellulären Retinsäuren-Bindungsproteinen, eine Zunahme der epidermalen Proliferation (Steigerung der DNA-Synthese) und weist zudem metaplastische Effekte auf (Induktion von Orthokeratose, Zunahme von Filaggrin und Loricrin). [61]

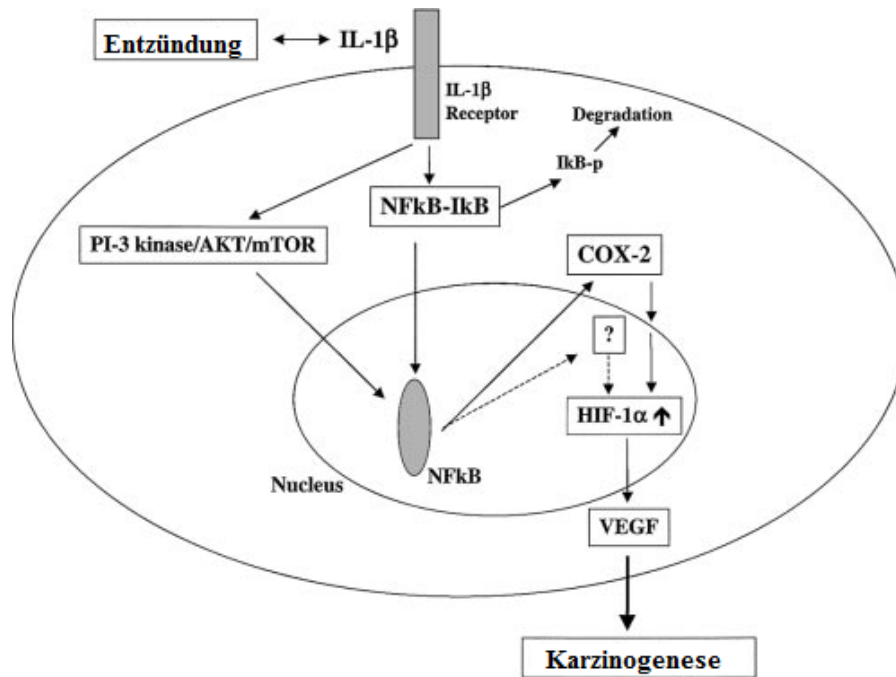
In einer placebokontrollierten randomisierten Studie mit systemischem Etretinat kam es bei etwa 85% der PatientInnen zu einer kompletten oder zumindest partiellen (50%igen) Rückbildung der aktinischen Keratosen. [62] In einer weiteren Studie wurden PatientInnen mit disseminierten aktinischen Keratosen mit topischem 5-Fluorouracil (5%) 2x täglich parallel mit oralem Isotretinoin 20mg 1x

täglich über 21 Tage behandelt. Bei allen PatientInnen kam es zu einer Reduktion der aktinischen Keratosen, eine komplette Abheilung zeigte sich bei fast 82%. [63] Andere Publikationen zeigen, dass topisch appliziertes Retinaldehyd, zum Teil in Kombination mit 40%igem TCA-Peeling, 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. [64-66] In einer prospektiven randomisierten Parallelgruppen-Studie führte das topisch zu applizierende synthetische Retinoid Adapalen zu einer Aufhellung, aber nicht zur Abheilung der aktinischen Keratosen. [67] Bei Organtransplantatempfängern mit multiplen oder rezidivierenden Hauttumoren kann die Anwendung von systemischen Retinoiden im Sinne einer Chemoprävention hemmende Effekte auf aktinische Keratosen, aber auch auf andere nicht-melanozytäre Hauttumoren haben. Die immunsuppressive Therapie sollte dabei möglichst niedrig dosiert werden. [68, 69] Bekannte Nebenwirkungen der systemischen Retinoide wie Xerodermie, Lebertransaminasenanstieg, der sich meist nach Beendigung der Therapie wieder egalisiert, Anstieg von Serum-Cholesterol und Triglyceriden finden sich relativ häufig. Retinoide sind Morphogene, die eine wichtige Rolle in der Kontrolle von einigen Aspekten der fetalen Entwicklung spielen. Deshalb dürfen Retinoide als potentielle Teratogene in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. [68]

### **Diclofenac in Hyaluronsäure**

Diclofenac ist ein Arylsäurederivat, welches durch die Hemmung der Enzyme Cyclooxygenase 1 und Cyclooxygenase 2 (COX-1 bzw. COX-2) antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Wirkungen aufweist.

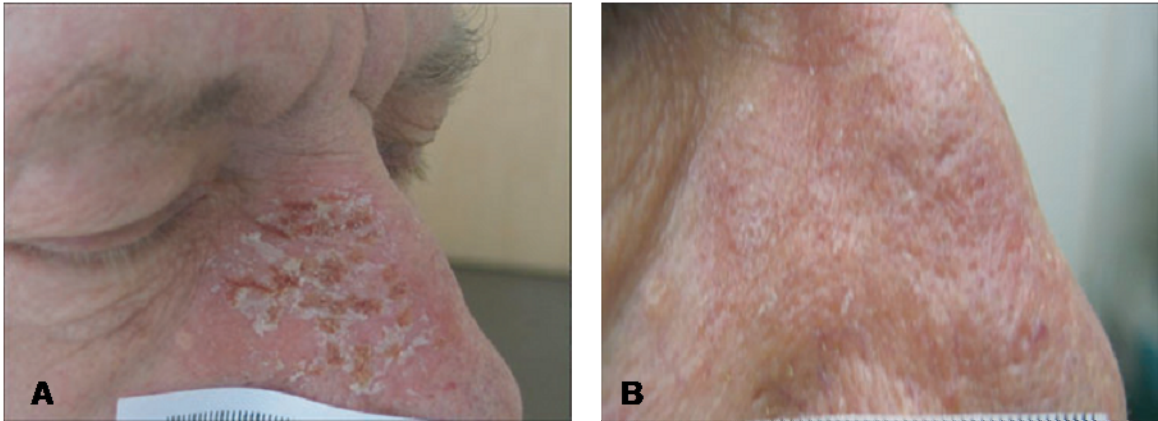
Untersuchungen zur Pathogenese epithelialer, maligner Tumoren einschließlich der Haut zeigten, dass die induzierbare COX-2 durch Förderung der Proliferation und Neoangiogenese sowie Hemmung der Apoptose die Karzinogenese fördern kann. [70] Sowohl nach UV-Exposition in normaler Haut als auch in Basalzellkarzinomen ließ sich eine verstärkte COX-2-Expression nachweisen. Diclofenac unterdrückt sowohl durch Blockade der Prostaglandin-E2-Synthese als auch als COX-2-Hemmer die Bildung des heterodimeren Transkriptionsfaktors HIF-1, der als ein Bindeglied zwischen Entzündung und Karzinogenese gilt (*Abb. 36*). [71]



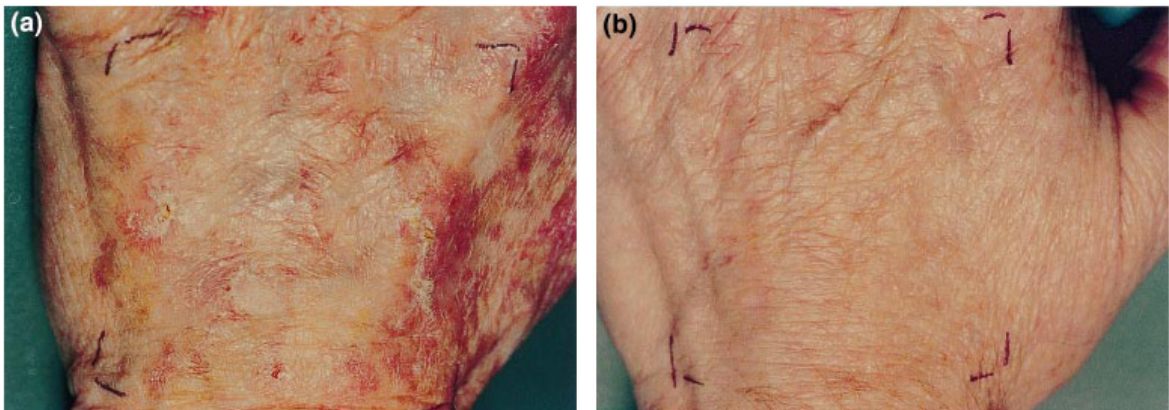
**Abbildung 36: Intrazelluläre Signalmechanismen für IL-1-mediierte HIF-1 $\alpha$ -Upregulation**  
 Ein proinflammatorisches Signal (IL-1-NF $\kappa$ B-COX-2) wird durch HIF-1 $\alpha$ -Upregulation in ein onkogenetisches Signal umgewandelt (VEGF-Stimulation)

Zur topischen Anwendung bei aktinischen Keratosen steht Diclofenac als 3%iges Gel mit 2,5%iger Hyaluronsäure zur Verfügung. Die Bedeutung der Hyaluronsäure in diesem Präparat ist nicht endgültig geklärt, die Hyaluronsäure wird jedoch als Trägerstoff angesehen, der es ermöglicht, den Wirkstoff zielgerichtet an die maligne transformierten Zielzellen zu bringen. Hyaluronsäure besitzt im wässrigen Medium eine Struktur vergleichbar mit der eines Wollknäuels, in das sich andere Wirkstoffe gut einschließen lassen. Durch die Bindung von Wasser weicht es das Stratum corneum auf und erleichtert die Penetration des Wirkstoffes. In der Epidermis bilden die Hyaluronsäure und Diclofenac ein Depot, aus dem Diclofenac sukzessive freigesetzt wird („slow release effect“). Dieser Umstand führt vermutlich zu einer adäquaten Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes. [72]

In einer großen placebokontrollierten Studie an 195 PatientInnen mit mindestens fünf aktinischen Keratosen lag die Ansprechrate in der Diclofenac-Gruppe nach Applikationsende bei 79% der PatientInnen versus 45% in der Placebogruppe, die Abheilungsraten waren mit 50% in der Diclofenac-Gruppe ebenfalls deutlich höher als in der Placebogruppe mit 20%. [73]

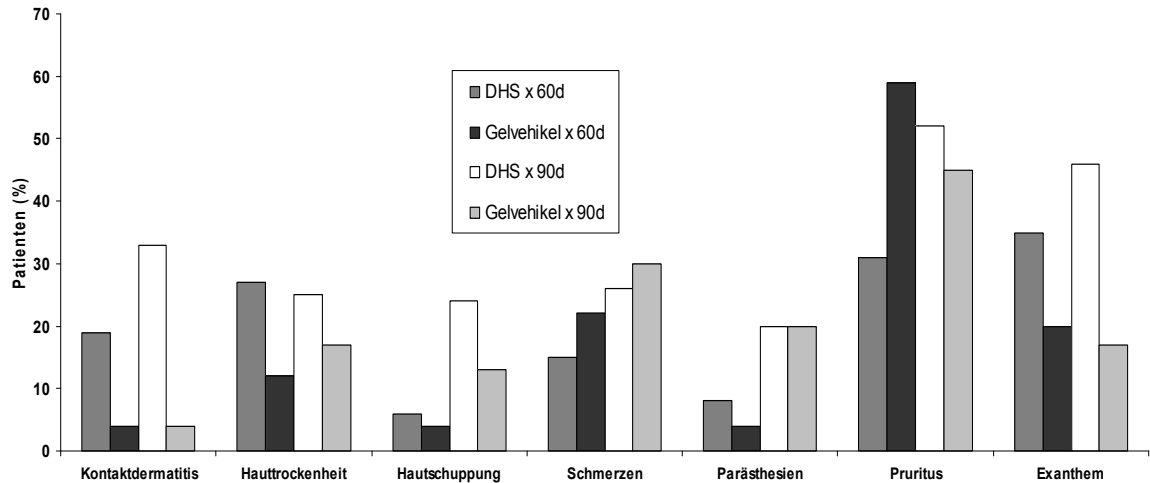


**Abbildung 37: Therapie von multiplen AK bei Organtransplantierten mit Diclofenac 3%**  
A) vor und B) nach der topischen Behandlung über 16 Wochen / 2x täglich



**Abbildung 38: Der Effekt topischer Applikation von 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure über 30 Tage / 2x täglich**  
a) vor der Therapie und b) Follow-up (30 Tage nach Therapieende)

Vergleichbare Studien zeigten ähnliche Wirksamkeit. In diesen Studien wurde die topische Behandlung mit Diclofenac und Hyaluronsäure gut vertragen. Als am häufigsten auftretende unerwünschte Wirkungen wurden Pruritus, Erytheme, trockene Haut, Hyp- und Parästhesien, Schmerzen sowie Kontaktekzeme (Typ-IV-Hautreaktionen) dokumentiert (Abb. 39). [74, 75]



**Abbildung 39: Lokale Nebenwirkungen von Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure**  
 Zusammenfassung von klinischen Phase-III-Studien  
 DHS: Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure – Gel

Diclofenac kann auch in Kombination mit anderen Therapieformen eingesetzt werden: In einer retrospektiven Studie wurden multiple therapierefraktäre AK sequentiell mit topischem Diclofenac und anschließend mit Kryotherapie behandelt. Nach 12 Wochen Diclofenac-Therapie kam es zu einer kompletten Abheilung der Läsionen in 71%, die persistierenden Läsionen heilten nach darauf folgender Kryotherapie in allen Fällen vollständig ab. [76]

### 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidin-Analogon, das die DNA-Synthese in schnell wachsenden Tumorzellen durch Beeinflussung der Thymidylat-Synthese hemmt. [77, 78] 5-FU wird zur lokal zytostatischen Behandlung aktinischer Keratosen, aber auch des M. Bowen und superfizieller Basalzellkarzinome angewandt. Mit der seit den 60er-Jahren verwendeten Substanz zur Therapie von aktinischen Keratosen ist eine Behandlung auch bei multiplen Läsionen möglich. Der Einsatz einer 5-prozentigen 5-FU-Salbe bei aktinischen Keratosen ist seit vielen Jahren etabliert, weitere Studien zeigten, dass eine 0,5-prozentige Zubereitung von 5-FU zur topischen Anwendung zu vergleichbaren Ergebnissen bei besserer lokaler Verträglichkeit führt wie die 5-prozentigen Präparate. [79, 80] Die topische Behandlung mit 5-FU ist in verschiedenen Zubereitungsformen (Propylenglykol und Creme) sowie verschiedenen Dosierungen in zahlreichen klinischen Studien mit zumeist kleinen PatientInnenzahlen untersucht worden. Dabei konnte eine

durchschnittliche Reduktion der mittleren Anzahl von Läsionen von 79,5% beim Einsatz von 5%igem 5-FU und 86,1% mit 0,5% 5-FU erreicht werden. Im Durchschnitt zeigten 49,0% der PatientInnen, die mit 5%igem 5-FU behandelt wurden versus 34,8% der PatientInnen, die mit 0,5%igem 5-FU therapiert wurden, eine Totalremission. (Übersicht bei [81]) Die Zeitdauer bis zur Remission korreliert mit der Anwendungshäufigkeit, eine reduzierte Anwendungshäufigkeit verlängert die Zeitdauer bis zum therapeutischen Effekt. [82] Der Effekt der Behandlung kann durch Kombination mit anderen Therapieformen wie Kryotherapie oder PDT gesteigert werden. [83, 84]

Der Wirkstoff wird in Form 5%iger 5-FU-Creme (Efudix®) unter Folienokklusion einmal täglich oder ohne Okklusion 2-mal täglich, üblicherweise über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen, angewandt. Die Therapie erfordert jedoch wegen der teilweise starken inflammatorischen Lokalreaktion eine hohe Compliance der/des Patient(in)/en, die Ausprägung von Nebenwirkungen wie Erythemen, Trockenheit, Juckreiz, Brennen, Schmerzen sowie Erosion und Ulzeration korreliert mit dem Grad der aktinischen Schädigung.[81]



**Abbildung 40: Kosmetisches Ergebnis nach 5-FU-Therapie (Efudix®-Salbe)**  
Aktinische Keratosen A) vor, B) 14 Tage nach Beginn und C) klinisches Ergebnis 21 Tage nach Beendigung einer 14-tägigen 5-FU-Therapie mit 2x täglicher Applikation

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) degradiert im Pyrimidinkatabolismus beim Menschen 80-90% einer applizierten Dosis von 5-FU. Bei ca. 5-10% der Bevölkerung besteht ein Polymorphismus der DPD, was bei einzelnen PatientInnen eine Defizienz dieses Enzyms zur Folge hat und in seltenen Fällen bei großflächiger topischer Anwendung von 5-FU zu teils lebensgefährlichen Komplikationen wie Diarrhoe, Stomatitis, Mucositis, Neurotoxizität oder der toxischen Agranulozytose führen kann. Aus diesem Grund werden Blutbildkontrollen auch bei der topischen Applikation empfohlen. [85]

### 1.1.7 Prävention

UV-Exposition ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung von aktinischen Keratosen. Ziel eines konsequenten UV-Schutzes ist die Verhinderung von akuter Lichtschädigung der Haut, der frühzeitigen Hautalterung sowie einer Minimierung des Erkrankungsrisikos für UV-induzierte Hautkrebformen. Neben der Expositionsprophylaxe insbesondere zu den UV-intensiven Tageszeiten zwischen 11:00 und 15:00 Uhr stellen textile Sonnenschutzmaßnahmen und der Gebrauch von Sonnenschutzmitteln mit breitem UV-A- und UV-B-Absorptionsspektrum die wichtigsten Maßnahmen dar. Textilien sind als UV-Schutz besonders geeignet, da sie bei Verwendung geeigneter Materialien und Konstruktionen einen guten Schutz vor zu intensiver Bestrahlung bieten. Dabei ist die UV-Hemmung durch das Gewebe für die Schutzwirkung maßgebend und hängt von Dichte, Bindungsart, Fasermaterial und Farbe (Farbstoff und -tiefe) der Kleidung ab. Durch das Ein- oder Aufbringen von UV-absorbierenden oder –reflektierenden Agenzien wie Pigmenten oder Keramikpartikeln, die gezielt während des Herstellungsprozesses in die Faser eingebaut werden, kann das Eindringen der UV-Strahlen zum größten Teil verhindert werden. Die Mikropigmente mit UV-absorbierendem Charakter werden bei der Polymerherstellung fest in die Polymermatrix verankert. Dadurch bleibt die Schutzfunktion der Kleidung über dessen gesamte Lebensdauer erhalten. Als Pigment findet in erster Linie Titandioxid Verwendung, das in seiner Funktion als Schutzpigment in Sonnencreme bekannt ist, sowie Oxalanilid, Benzotriazol und Chlorotriazin. [86]

Eine vergleichsweise neue Möglichkeit des UV-Schutzes durch Kleidung bietet sich über das Tragen von geprüfter Schutzkleidung. Zur Zertifizierung von UV-Schutzbekleidung ist 1996 der "Australian/New Zealand Standard 4399:1996 for sun protecting clothing evaluation and classification" (AS/NZS4399: 1996) entwickelt worden. Dabei wird die UV-Filterwirkung von Kleidern mittels Transmissionsspektrometrie gemessen. Als Maßeinheit dient der Schutzfaktor UPF (Ultraviolet Protection Factor), der mit dem Lichtschutzfaktor (LSF) von Sonnenschutzmitteln vergleichbar ist.

Entsprechend zum australischen Standard haben das deutsche bekleidungsphysiologische Institut Hohenstein, das österreichische Textil-

Forschungsinstitut und das schweizerische Textilprüfinstitut Testex gemeinsam das Prüf- und Zertifizierungssystem UV-Standard 801 entwickelt. Dabei werden zusätzlich die Abnahme des UV-Schutzes durch alltäglichen Gebrauch, wie zum Beispiel Dehnung des Stoffes, Abnutzung aber auch Nässe berücksichtigt. Bei dieser Prüfung wird die Durchlässigkeit der Textilien für UV-Strahlen der Wellenlänge 290 bis 400 nm gemessen. Berechnet werden dabei die ungünstigsten Bedingungen, das heißt höchste UV-Strahlenbelastung und empfindlichster menschlicher Hauttyp. Der endgültige Schutzfaktor, der auf der Kleidung ausgewiesen ist, ergibt sich schließlich aus dem niedrigsten, während der Gebrauchsprüfung gemessenen Wert. [87]

Bei einem weiteren, dem Europäischen Standard (EN 13758-1999), der von dem Comité Européen de Normalisation (CEN) erarbeitet worden ist, wird wiederum nicht unter Gebrauchsbedingungen, sondern am Neutextil gemessen. Zudem muss die Bekleidung durch ihren Schnitt als Sonnenschutz geeignet sein. [88]

Als ebenso wichtiger Präventionsfaktor gilt die Verwendung eines geeigneten Lichtschutzmittels. Der LSF sollte nach der Sonnensituation und der individuellen Empfindlichkeit/Eigenschutzzeit des jeweiligen Hauttyps (*Tab. 1*) gewählt werden. Der LSF, multipliziert mit der Eigenschutzzeit, ergibt die maximale Expositionsdauer gegenüber der Sonne. Wiederholtes Auftragen von Lichtschutzmitteln verlängert diese Dauer nicht, kann aber wegen Abrieb, Schwitzen und Wasserkontakt erforderlich sein. Ferner ist zu beachten, dass der deklarierte LSF sich primär auf den sonnenbrandwirksamen UV-B Anteil der Sonnenstrahlung bezieht, da die standardisierte Ermittlung des LSF über Bestimmungen der minimalen Erythemdosis erfolgt. Zur Vermeidung von Hautschäden ist aber auch Schutz im UV-A Bereich wichtig, Deklarationen dazu wie „IPD“ (Immediate Pigment Darkening) oder „PPD“ (Persistent Pigmentation Darkening) werden immer häufiger zusätzlich zum LSF angegeben. [87]

In einer Studie wurden 60 organtransplantierte PatientInnen mit täglicher Applikation von hochprotektivem, liposomalen Sonnenschutz mit einer Kontrollgruppe verglichen. Im Lauf der Studiendauer von 24 Monaten entwickelten 42 von 120 PatientInnen 83 neue aktinische Keratosen, alle betroffenen PatientInnen stammten aus der Kontrollgruppe. In der Gruppe der PatientInnen, die Sonnenschutz verwendeten, bildeten sich 102 Läsionen aktinischer Keratosen

spontan zurück. Sonnenschutzmaßnahmen haben also vor allem in der Hochrisikogruppe von Organtransplantierten einen positiven Einfluss. [89]

## 1.2 Imiquimod

Das synthetisch hergestellte Imidazoquinolin-Derivat Imiquimod [1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo{4,5-c}quinolin-4-amin] (Abb. 41) gehört zur Substanzklasse der so genannten „Immune Response Modifiers“ (IRMs). Als erste Substanz dieser Gruppe wurde Imiquimod (Aldara®) zunächst für Condylomata acuminata, später für die Therapie von Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen zugelassen.

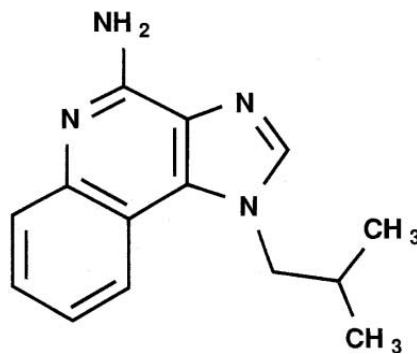


Abbildung 41: Chemische Struktur von Imiquimod

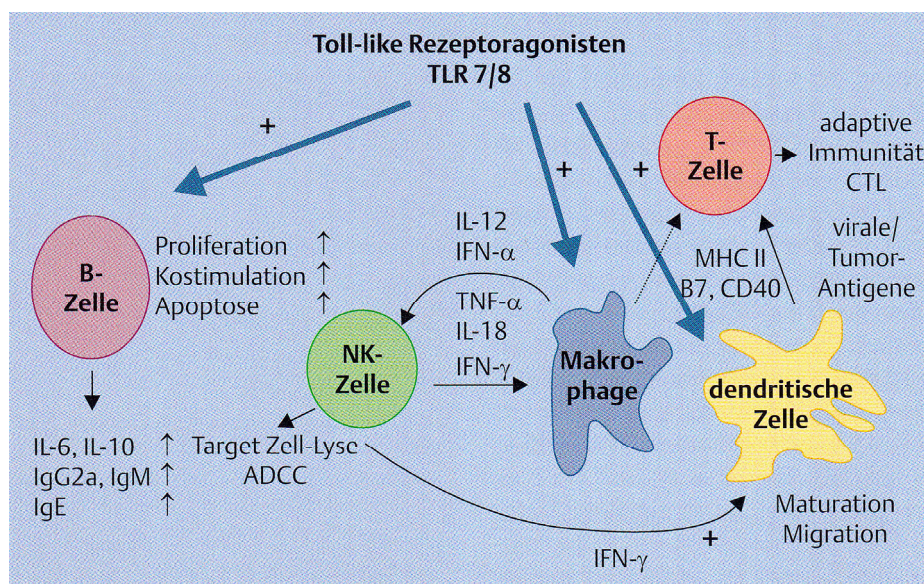
Die antivirale und antineoplastische Wirkung von Imiquimod resultiert nicht aus der direkten Interaktion mit Keratinozyten, sondern aus einer Veränderung der lokalen Immunität im Bereich der Applikation durch Stimulation der angeborenen und erworbenen Immunität. Nach heutigem Verständnis werden verschiedene Effektoren der Immunität moduliert, mit möglicher Deaktivierung zellulärer oder humoraler Reaktionen. [90]

### 1.2.1 Wirkmechanismus topischer Immune Response Modifiers

Imiquimod hat sich zunächst im Tiermodell als potenter Induktor von Zytokinen erwiesen. Aus Monozyten im peripheren Blut (peripheral blood mononuclear cells [PBMCs]) wird in vitro in Gegenwart von Imiquimod die Freisetzung von einer Reihe von Zytokinen induziert. Hierzu gehören IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1-RA, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p40, G-CSF (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor), GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierende Faktor), MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$

(Makrophagen-inflammatorisches Protein) und MCP-1 (Makrophagen-chemotaktisches Protein). [91, 92] Keratinozyten und andere epidermale Zelllinien reagieren auf Imiquimod ebenfalls mit erhöhter Produktion von mRNA für IFN- $\alpha$ , IL-6 und IL-8. Als weitere Komponenten der angeborenen Immunität werden die Stimulation der natürlichen Killerzell-Aktivität und die Sekretion von Zytokinen und Stickstoffmonoxid durch Makrophagen beeinflusst. [93]

Neben den angeborenen Abwehrmechanismen moduliert Imiquimod auch adaptive Komponenten der Immunität. Hier kommt es vor allem durch indirekte Effekte zu einer Stimulation der zellulären Immunantwort. Insbesondere IFN- $\alpha$  mit seinen über 20 verschiedenen Varianten hat neben den direkten antiviralen und antiproliferativen Effekten einen wichtigen regulativen Einfluss auf zytotoxische T-Lymphozyten. [94] So kann IFN- $\alpha$  die IL-12-p40-Rezeptoruntereinheit von Th1-Zellen beeinflussen. Diese T-Zellen produzieren daraufhin mithilfe von IL-12 als Trigger IFN- $\gamma$ . [95, 96] Neben IFN- $\gamma$  wird sekundär auch die Produktion anderer T-Helfer-Zytokine wie IL-2 durch Imiquimod stimuliert bzw. die TH2-Zytokine IL-4 und IL-5 supprimiert, welche die Formierung der zellulären Immunität unterstützen. [97]



**Abbildung 42: Aktivierung immunkompetenter Zellen durch Imiquimod**

Des weiteren fungiert Imiquimod durch Erhöhung der Spiegel von einer Reihe von Proliferationsmarkern als potenter Aktivator von B-Lymphozyten und vermag deren Differenzierung und die Produktion von Immunglobulinen zu beeinflussen.

[98] Imiquimod bewirkt ebenfalls eine Verstärkung der Antigenpräsentation und Reifung von Langerhans-Zellen sowie eine verstärkte Migration zu regionalen Lymphknoten. [99, 100] Die darauf folgende Stimulation der spezifischen Immunabwehr resultiert in einer Zunahme von aktivierten MHC II-positiven Zellen als auch einem signifikanten Anstieg von T-Zellen (CD3+). Zytotoxische T-Zellen (CD4+) und T-Helfer-Zellen (CD8+) zeigen nach zweiwöchiger Behandlung erhöhte Spiegel. Dieser Anstieg geht mit einer Zunahme von aktivierten dendritischen Zellen und erhöhten Biomarkern für Makrophagen einher. [101] Insgesamt verändert sich unter der Einwirkung von Imiquimod das Verhältnis der TH2-vermittelten Immunreaktionen zugunsten der TH1-Reaktion. [102]

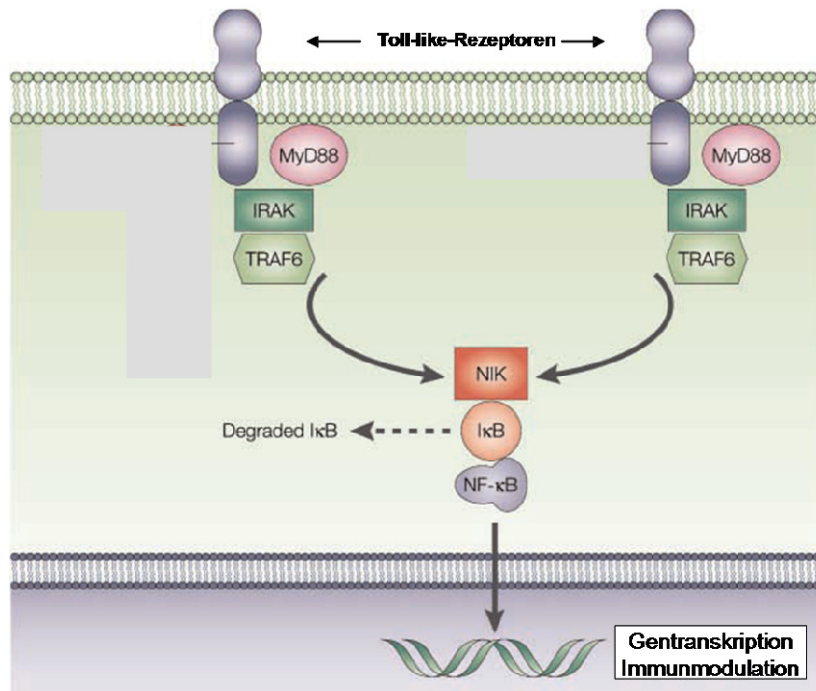
### **1.2.2 Imiquimod, ein Toll-like-Rezeptor-Agonist**

Die Imidazoquinolone, zu denen Imiquimod, aber auch Resiquimod (R-848) und Sotirimod gehören, aktivieren Immunzellen über so genannte „Toll-like-receptors“, eine evolutionär konservierte Rezeptorfamilie, die eine zentrale Rolle in der angeborenen Immunität einnimmt. Das Toll-Gen wurde ursprünglich als Modulator in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* entdeckt, wo es über die Produktion von antimikrobiellen Peptiden eine Schlüsselrolle in der antifungalen Abwehr spielt. Fruchtfliegen haben keine B- oder T-Zellen und sind deshalb auf das angeborene Immunsystem angewiesen. So erkrankten Fliegen mit einem mangelnden Toll-Gen leichter an Pilzinfektionen als Artgenossen mit intaktem Toll-Gen. [103] Die bei Säugetieren identifizierten Homologe von diesem Oberflächenrezeptor werden als Toll-like-receptors (TLRs) bezeichnet. [104] Als wichtige Rolle der angeborenen Immunabwehr binden TLRs an spezifische mikrobielle Produkte, sogenannte PAMPs (pathogen associated molecular patterns) und führen über Induktion einer Kaskade von Zytokinen zur Zerstörung des auslösenden Agens. Durch die Interaktion wird die Transkription von multiplen proinflammatorischen Genen aktiviert. Die Oberflächenproteine besitzen eine extrazelluläre Domäne, welche an PAMPs bindet. Die zytoplasmatische Domäne leitet Signale über Transkriptionsfaktoren an den Zellkern weiter. Bisher konnten 10 Subgruppen (TLR1 bis TLR10) beim Menschen identifiziert werden, wobei jeder TLR oder jedes TLR-Heterodimer als Detektor für ein spezifisches Pathogen oder Gruppe von Pathogenen fungiert (Tab. 3). Die intrazelluläre Domäne entspricht dem Typ 1 IL-1-Rezeptor.

<b>TLR-1</b>	Lipopeptide von Bakterien und Mykobakterien
<b>TLR-2</b>	Lipoproteine und Peptidoglykane von grampositiven Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus oder Streptococcus pneumoniae) bzw. Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien (z.B. Hämophilus influenzae oder Neisseria sp.)
<b>TLR-3</b>	Virale Doppelstrang-RNA
<b>TLR-4</b>	Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien (z.B. Salmonella typhimurium)
<b>TLR-5</b>	Mikrobielles Flagellin grampositiver und –negativer Bakterien
<b>TLR-6</b>	Mycoplasma Peptidoglykane und Lipopeptide (mit TLR-2 assoziiert)
<b>TLR-7</b>	Einzelsträngige RNA (z.B. Influenza)
<b>TLR-8</b>	Einzelsträngige RNA (z.B. Influenza)
<b>TLR-9</b>	CpG-Motive bakterieller DNA
<b>TLR-10</b>	Unbekannt
<b>TLR-11</b>	Profilin uropathogener E. coli oder Toxoplasma gondii

**Tabelle 3: Natürliche Agonisten der TLRs**

Die Zytokininduktion durch Imiquimod konnte über eine Bindung an den Toll-like-Rezeptor 7 (TLR7) an der Oberfläche der Immunzellen nachgewiesen werden. Versuche mit TLR-7-defizienten Makrophagen zeigten unter Imiquimod und Resiquimod keine nachweisbaren Mengen an TNF- $\alpha$  und IL-12-p40, im Gegensatz zu Wildtyp-Makrophagen, welche deutlich erhöhte Werte dieser Zytokine freisetzten. Dendritische Zellen aus dem Knochenmark von Mäusen zeigten nach Stimulation mit Resiquimod einen Anstieg der kostimulatorischen Moleküle CD40, CD80 und CD86, während der TLR-7-defiziente Typ nicht reagierte. Mikrobielle Strukturen binden an die extrazelluläre Domäne des TLR-7, über das Adapterprotein MyD88 und unter anderem die Interleukin-1-Rezeptor assoziierte Kinase (IRAK) und den Tumor-Nekrose-Faktor-assoziiierter-Faktor 6 (TRAF-6) wird letztendlich der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktiviert. Dieser induziert in der zellulären DNA die Synthese von mRNA, die für eine Reihe von proinflammatorischen Zytokinen kodiert (*Abb. 43*). [105] Mit dieser Aktivierung der TLR nimmt Imiquimod somit Einfluss auf eine wesentliche Schaltstelle der adaptiven Immunität.



**Abbildung 43: Signalkaskade der TLRs**

MyD88 Adapterprotein, Interleukin-1-assoziierte Kinase (IRAK), Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiierter-Faktor 6 (TRAF6), NF-κB induzierende Kinase (NIK), Inhibitor von NFκB (IκB), nuclear factor κB (NF-κB)

Neuere Untersuchungen demonstrieren die Bedeutung plasmazytoider dendritischer Zellen (pDC) für die Wirkung der Imiquimod-Therapie. In verschiedenen humanen Tumoren konnte im inflammatorischen Infiltrat nach Imiquimod-Therapie sowohl ein Anstieg von pDC als auch von myeloiden dendritischen Zellen (mDC) nachgewiesen werden. Die Autoren zeigten zusätzlich eine Hochregulation von TRAIL auf der Oberfläche von pDC nach Exposition gegenüber TLR-7-Agonisten. Insgesamt scheinen mDC und pDC nicht nur in der Initiierungsphase einer T-zellulären Immunantwort eine wichtige Rolle zu spielen, sondern vielmehr auch direkte Effektorfunktionen mit Antitumorwirkung auszuüben. [106]

Neben den immunologischen Wirkungen von TLR-Agonisten lässt sich noch ein weiterer Wirkmechanismus erkennen. Imiquimod vermag in vitro und in vivo direkte Apoptose auszulösen. Die Apoptose-Wirkung ist dabei unabhängig von Membran-gebundenen CD95-Rezeptoren bzw. von TNF- oder TRAIL-Rezeptoren. Die intrinsische Apoptose scheint durch mitochondriale Freisetzung von Cytochrom C, Aktivierung der Bcl-2-Familie mit Verschiebung der Bcl/Bax-Ratio sowie die Caspase-Aktivierung vermittelt zu werden (Abb. 44). [107, 108]

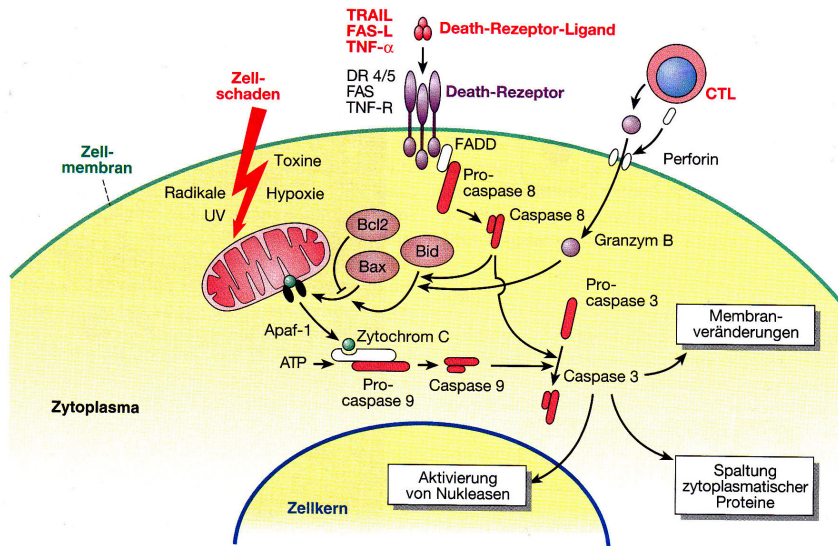


Abbildung 44: Vorgänge bei der Apoptose

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Ziele der Studie**

Die konventionellen und auch die innovativen aktuellen Therapiemethoden der aktinischen Keratose haben das vorrangige Ziel, das Wachstum invasiver Plattenepithelkarzinome und somit eine prinzipielle Metastasierungsmöglichkeit zu verhindern. Bei vorangegangenen Studien mit Imiquimod-Creme (Aldara®) wurde gezeigt, dass sich die in Kapitel 1.2 beschriebenen Reaktionen nicht auf die makroskopisch sichtbaren, klinisch evidenten Läsionen beschränken, sondern auch deren Umgebung im Sinne der „field cancerisation“ miteinbeziehen. Dies impliziert, dass aktinische Keratosen möglicherweise in einer frühen, nicht sichtbaren Form existieren, noch bevor sie klinisch diagnostiziert werden können. Das Ziel dieser Pilotstudie ist es, die Wirksamkeit von topischem Imiquimod zu bewerten, um präklinische aktinische Keratosen bei PatientInnen mit chronisch lichtgeschädigter Haut zu identifizieren und mit der Testsubstanz zu behandeln.

### **2.2 Studiendesign**

Die Studie wurde als monozentrische, prospektive observierende Untersuchung geplant. Die Effektivität von Imiquimod sollte an 15 älteren Personen mit UV-geschädigter Haut überprüft werden. Ein definiertes Areal im Gesicht, der Stirn oder am haarlosen Capillitium sollte mit 5% Imiquimod-Creme 3x wöchentlich über 4 Wochen behandelt werden.

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

- Die ProbandInnen sollten an Nase, Stirn, dem haarlosen Capillitium oder den Wangen chronisch lichtexponierte Haut ohne sichtbare Veränderungen aufweisen.
- Alter  $\geq$  60 Jahre
- Postmenopausale Frauen und Männer
- Hauttyp I oder II nach Fitzpatrick

## 2.2.2 Ausschlusskriterien

- Bekannte allergische Reaktionen auf Imiquimod, verwandte Substanzen oder einen Hilfsstoff
- Sichtbare AK oder NMSC (Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom) oder andere maligne Tumoren
- Bekannte dermatologische Erkrankung oder Kondition im Behandlungsareal, die die Studienergebnisse beeinträchtigen könnte (z.B. Ekzeme, Psoriasis vulgaris, atopische Dermatitis etc.)
- Medizinische Behandlung im Behandlungsareal während der letzten zwei Monate
- Systemische immunsuppressive Medikation wie Cyclosporine oder Cortikosteroide
- Lokale immunsuppressive Medikation wie Cortikosteroide im Gesicht
- HIV-Infektion
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, welche eine adäquate Beendigung der Studie anhand des Studienprotokolls beeinträchtigen würden
- Jeglicher bekannter maligner Hauttumor in der Krankengeschichte, der zum Zeitpunkt der Studie aktiv chemotherapeutisch oder mit Retinoiden behandelt wird
- Bekannte schwerwiegende kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische, renale, gastrointestinale, hämatologische, endokrinologische, metabolische, mentale, neurologische sowie andere Erkrankungen während der letzten zwei Jahre
- St. p. Organtransplantation
- Wundheilungsstörung
- Bekannter Alkohol- oder Drogemissbrauch innerhalb der letzten drei Jahre
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten drei Monate
- Kognitive Defizienz
- Mangel an der Bereitschaft, der Sammlung, Dokumentation, Archivierung oder Veröffentlichung der persönlichen studienrelevanten Daten entsprechend dem Studienprotokoll zuzustimmen
- Fehlende Möglichkeit, an Studienvisiten oder -untersuchungen teilzunehmen

## 2.3 Studienablauf

Nach Rekrutierung und Aufklärung der ProbandInnen im Sinne des “informed consent” konnten demographische und medizinische Basisdaten erhoben, der Hauttyp nach Fitzpatrick bestimmt sowie die Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert werden. Je nach definierter Behandlungsfläche wurden 1-3 Sachets der Studienmedikation/Behandlungstag ausgehändigt und die ProbandInnen in der Anwendung unterwiesen. Tagsüber sollte das Behandlungsareal mit Sonnenschutzmaßnahmen geschützt werden. Die spezifischen Hautareale der StudienteilnehmerInnen wurden zu Beginn der Studie, am Tag 7-10 der Behandlung und 8 Wochen nach Behandlungsbeginn fotodokumentiert, um die Zahl der demaskierten präklinischen aktinische Keratosen zu bestimmen sowie eine Veränderung bzw. Verbesserung des Hautbildes und potentielle Nebenwirkungen zu dokumentieren. Das kosmetische Erscheinungsbild wurde mittels eines modifizierten Glogau-Scores bewertet. Zur histologischen Untersuchung und Befundung wurde eine Stanzbiopsie im Bereich des späteren Behandlungsareals entnommen, welche am Tag 7-10 und 8 Wochen nach Behandlungsbeginn wiederholt werden sollte. Die Rücknahme der Restmedikation und ein abschließendes Gespräch erfolgten am Tag 30 bzw. zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes (Tab. 4).

Arbeitschritte	Zeit (Tage)	Screening	Behandlungsbeginn D 1	Behandlung		Nachbeobachtung 8 Wochen nach Behandlungsbeginn
				D 7-10	D 30	
Schriftliche Einverständniserklärung		•				
Demographische Datenaufnahme		•	•			
Anamnese		•				
Bestimmung des Hauttypes		•				
Best. der Ein-/Ausschlusskriterien		•				
Aufklärungsgespräch		•				
Schriftliche Einverständniserklärung		•				
Bestimmung der Behandlungsfläche			•			
Kosmetisches Erscheinungsbild			•	•		•
Fotodokumentation			•	•		•
Stanzbiopsie			•	•		•
Unterweisung zur Anwendung			•			
Aushändigung der Studienmedikation			•			
Erfassung von Nebenwirkungen				•	•	•
Bestimmung der Läsionen				•	•	•
Rücknahme der Restmedikation					•	
Abschlussgespräch						•

Tabelle 4: Studienablauf

## **2.4 Therapie**

Das Behandlungsareal wurde im Bereich der Nase, der Stirn, des haarlosen Capillitiums, den Wangen oder des Dekolletés festgelegt. 1-3 Sachets Imiquimod wurden je nach Größe der zu behandelnden Fläche (1 Sachet für ca. 25cm<sup>2</sup>) einmal täglich 3x wöchentlich, jeweils montags, mittwochs und freitags, über 4 Wochen auf das ausgewählte Gebiet aufgetragen. Die abendliche Anwendung sollte eine mindestens 8 Stunden lange Einwirkzeit über Nacht gewährleisten.

## **2.5 Studienmedikation**

Als Studienmedikation wurde 5% Imiquimod in 250mg-Sachets mit 12,5mg Wirkstoff / Packung in Form einer Creme verwendet. Die Cremegrundlage enthält weiters Isostearinsäure, Cetylalkohol, Stearylalkohol, weißes Vaseline, Polysorbat 60, Sorbitanmonostearat, Glycerin, Xanthangummi, gereinigtes Wasser, Benzylalkohol sowie Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat).

## **2.6 Endpunkte der Studie**

### **2.6.1 Primäre Endpunkte**

Das primäre Endziel wurde mit der Demaskierung von präklinischen (d.h. vorher klinisch nicht erkennbaren) aktinischen Keratosen festgelegt, mit der Erwartung, dass die spezifischen Reaktionen nur in den lichtgeschädigten Hautarealen auftreten würden. Die Inzidenz und Intensität von spezifischen Lokalreaktionen und Nebenwirkungen (Erythem, Ödem, Erosion/Ulzeration, Schorf-/Krustenbildung, Exsudation, Bläschenbildung sowie Schuppenbildung und Hauttrockenheit) wurden bei jedem Besuch dokumentiert und entsprechend der Intensität wie folgt eingeteilt:

- 0 = keine Reaktion
- 1= milde Reaktion
- 2 = moderate Reaktion
- 3 = starke Reaktion

### **2.6.2 Sekundäre Endpunkte**

- Erfassung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen sowie systemischen Nebenwirkungen während der Therapie
- Beurteilung und Vergleich des kosmetischen Erscheinungsbildes der Haut mittels modifiziertem Glogau-Score
- Stanzbiopsien im Behandlungsareal am Tag 1, 7 und am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes für histologische Analyse

### **2.7 Sicherheitsevaluation**

Bei starken Nebenwirkungen während des Studienablaufes sollten die ProbandInnen diese wie auch die z. T. erwarteten, bekannten Nebenwirkungen dokumentieren und umgehend Kontakt mit dem Studienzentrum aufnehmen, um zu entscheiden, ob ein kurzfristiges Absetzen der Medikation im Rahmen einer Therapiepause oder ein Abbruch der Studie notwendig ist.

### **2.8 Ethikkommission**

Die Studie wurde durch Ethikkommission und erforderliche Zulassungsbehörden genehmigt und entsprechend der „Guideline for Good clinical practice“ durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Demographische Eigenschaften

Insgesamt wurden 15 Personen kaukasischer Herkunft (13 Männer, 2 Frauen) in die Studie aufgenommen. Im Durchschnitt lag das Alter der ProbandInnen bei 71,5 (60–86) Jahren, der mittlere BMI betrug 24,76 kg/m<sup>2</sup>. 80% der ProbandInnen entsprachen dem Hauttyp II nach Fitzpatrick, die restlichen 20% dem Hauttyp I. Das kosmetische Erscheinungsbild bzw. der Grad der Fotoalterung wurde mittels eines modifizierten Glogau-Scores (Fotoalterung: mild – 0-3 Punkte, moderat – 4-6 Punkte, stark – 7-9 Punkte) anhand der drei Kategorien Falten, Hautfarbe und Keratosen bewertet. Zu Beginn der Studie wiesen 60% der Personen eine milde und 40% eine moderate Fotoalterung der Haut auf, Personen mit starker Fotoalterung waren nicht Teil der Studienpopulation (Abb.45).

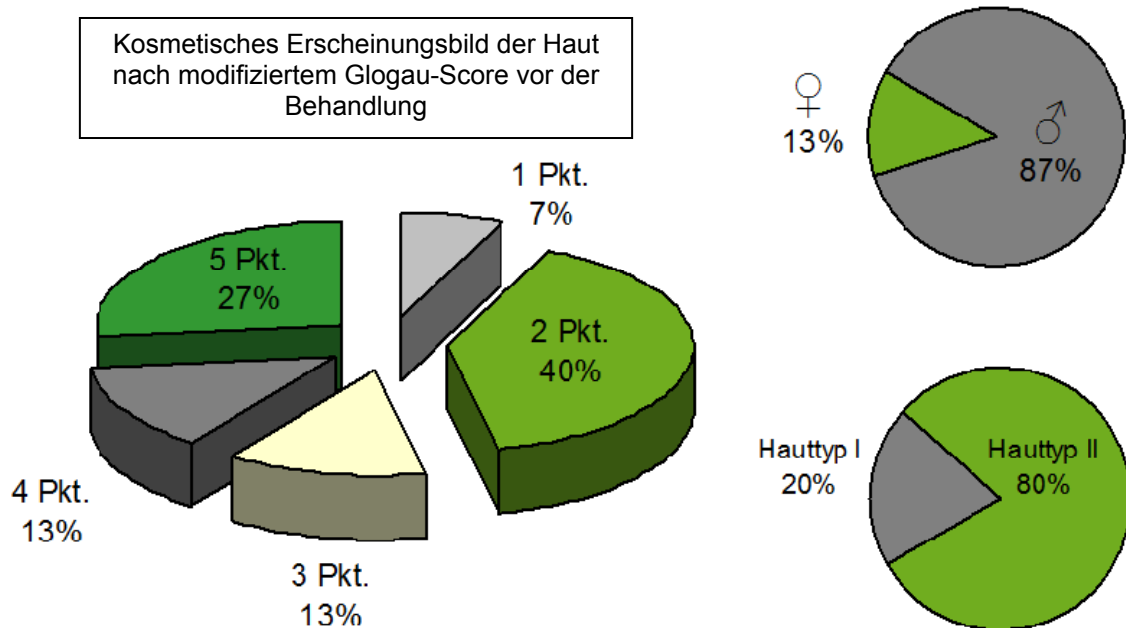


Abbildung 45: Demographische Eigenschaften

#### 3.2 Behandlungsareal

Das Behandlungsareal umfasste im Durchschnitt 58,6cm<sup>2</sup>, wobei 80% im Bereich der Stirn mit einer Fläche von ca. 50cm<sup>2</sup> behandelt wurden. Bei einzelnen StudienteilnehmerInnen konnten am Tag 7 bis zu 100 Läsionen erfasst werden,

der Durchschnitt lag bei 25,5 Foci am Tag 7 und 19,5 am Tag 30 der Studie. Zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes waren bei sämtlichen ProbandInnen alle Läsionen komplett abgeheilt. Bei 2 ProbandInnen konnten keine fokalen Läsionen sondern lediglich ein diskretes Erythem abgegrenzt werden. Eine/r der StudienteilnehmerInnen zeigte keine Reaktion auf die Behandlung.

### 3.3 Lokale Hautreaktionen

Die lokalen Hautreaktionen im Behandlungsareal wurden während des gesamten Studienzeitraumes dokumentiert. Die folgenden Abbildungen zeigen die Intensität und Häufigkeit der jeweiligen Lokalreaktionen zum Tag 7 und Tag 30 (Abb. 46, 47). Auffallend war, dass die Entzündungsreaktionen bei PatientInnen vom Hauttyp I nach Fitzpatrick ausgeprägter waren als bei ProbandInnen vom Hauttyp II. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes waren keine lokalen Nebenwirkungen mehr erfassbar.

Bei eine(r)/m der StudienteilnehmerInnen war es zu keinem Zeitpunkt zu einer Hautreaktion gekommen, sodass die/der TeilnehmerIn als „non-responder“ klassifiziert und die Studienteilnahme zum Tag 30 abgebrochen wurde.

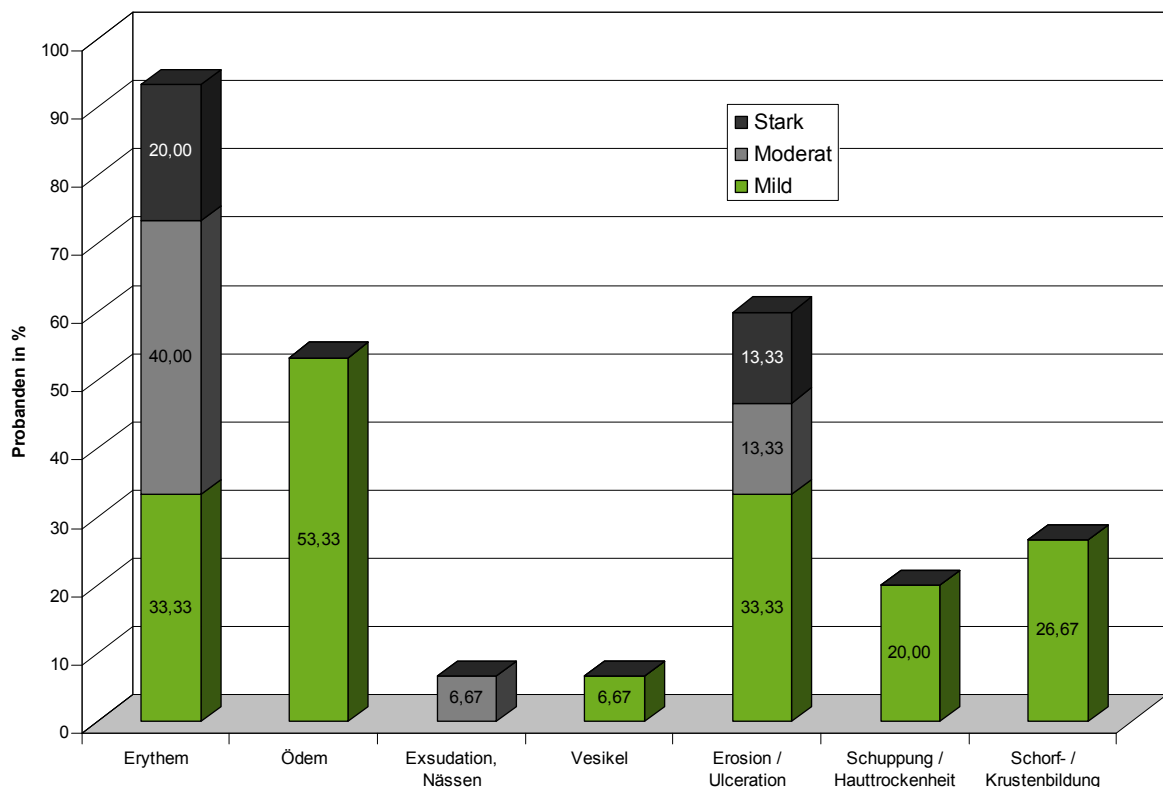


Abbildung 46: Lokale Hautveränderungen am Tag 7-10 nach Behandlungsbeginn

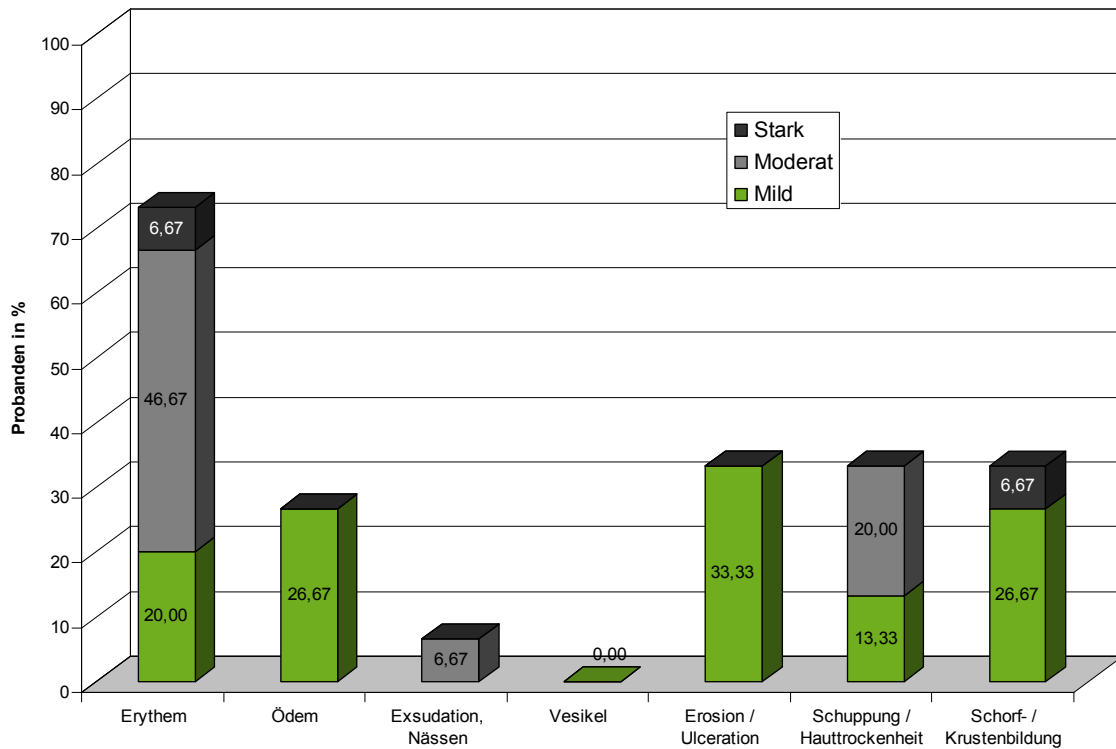


Abbildung 47: Lokale Nebenwirkungen am Tag 30 nach Behandlungsbeginn

### 3.4 Kosmetisches Ergebnis

Das kosmetische Erscheinungsbild der Haut wurde zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes reevaluiert (Abb. 49). Dabei fand sich eine durchschnittliche Verbesserung des Glogau-Scores von 3,13 Punkten zu Beginn auf 2,5 Punkte zum Ende der Studie (Abb. 48). Alle Verbesserungen konnten in der Kategorie "Hautfarbe" erzielt werden. Bei keinem der TeilnehmerInnen kam es zu einer Verschlechterung des ursprünglichen Hautbildes. Pigmentverschiebungen, Hautatrophien sowie Narbenbildungen oder sonstige Hautveränderungen wurden nicht beobachtet.

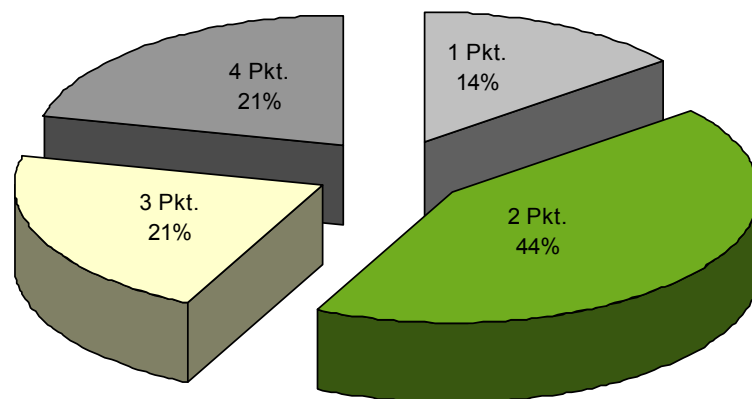
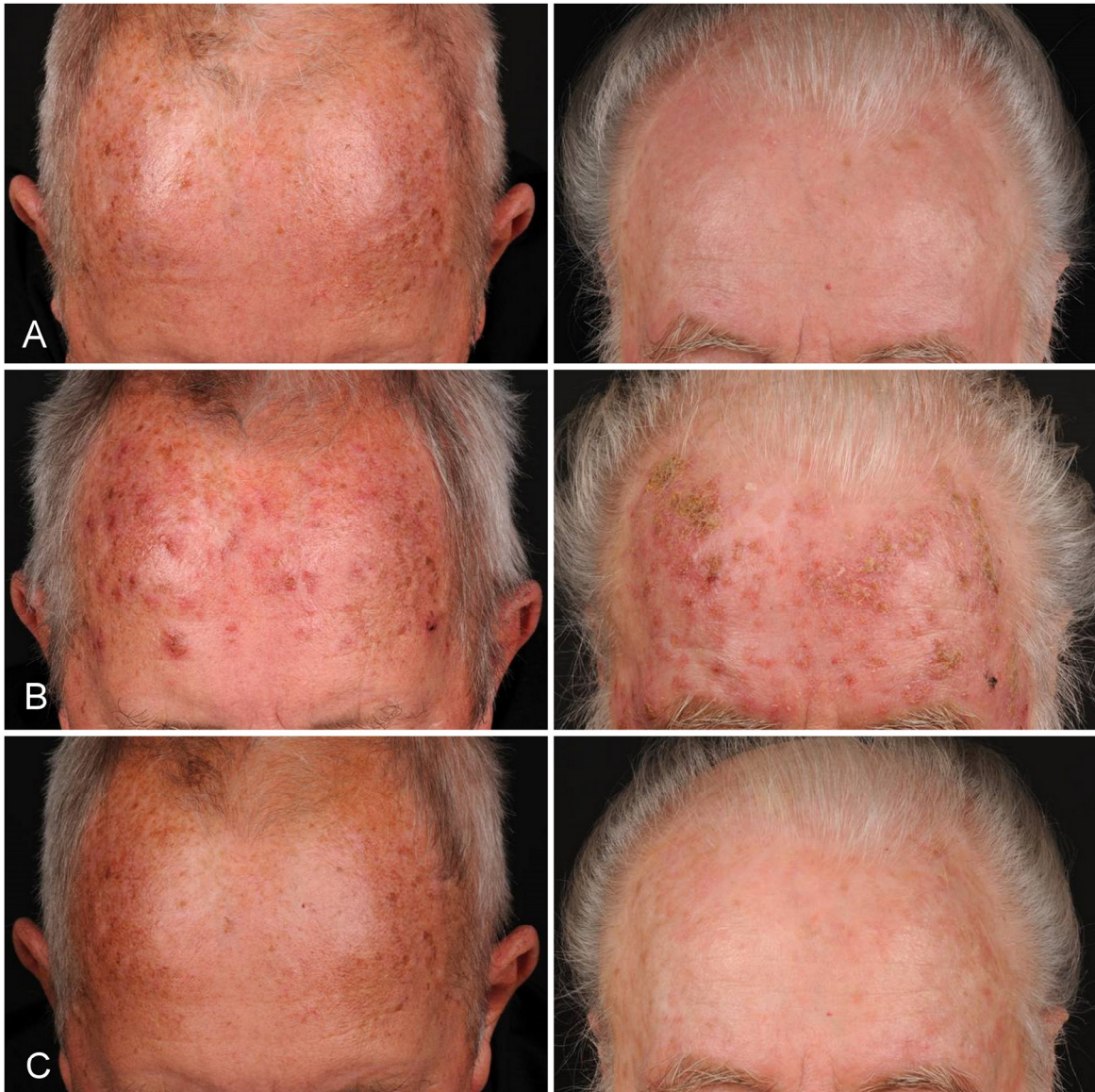


Abbildung 48: Kosmetisches Erscheinungsbild am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes



**Abbildung 49: Hautveränderungen im Rahmen des Behandlungszeitraumes**  
 A) vor, B) während und C) nach Ende der Studie

### 3.5 Histologische Ergebnisse

Die entnommenen Stanzbiopsien wurden von Herrn Prof. Dr. Helmut Kerl, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz, histologisch begutachtet und entsprechend dem Grad der aktinischen Schädigung klassifiziert (AK 0-3).

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die histologischen Ergebnisse der Stanzbiopsien (Tab. 5). Aufgrund des eindrucksvollen klinischen Erscheinungsbildes oder auf PatientInnenwunsch hin wurden die Stanzbiopsien in einigen Fällen nicht wiederholt (Abb. 46, 47).

Pat.	Tag 1	Tag 7-10	8 Wo nach Beginn
1	AK0		
2	AK0		
3	AK3		
4	AK0		
5	AK0	AK1+Infiltrat	AK0
6	AK0		
7	AK0	AK1+Infiltrat	AK0
8			
9	AK0		
10	AK0		
11	AK1		
12	AK0	AK0 + Infiltrat	
13	AK0	AK0 + Infiltrat	
14			
15	AK0		

Tabelle 5: Histologische Ergebnisse der Stanzbiopsien

### 3.6 Subjektive Zufriedenheit der StudienteilnehmerInnen

Alle der verbliebenen 14 ProbandInnen zeigten sich mit der Behandlung zufrieden. Die Haut fühlte sich in 7 Fällen glatter und besser als vorher an, 3 der TeilnehmerInnen gaben an, dass das kosmetische Erscheinungsbild der Haut weniger fleckig und gesprenkelt sei, den restlichen ProbandInnen waren keine Veränderungen aufgefallen. 50% hatten keine Beschwerden während der Behandlung, 3 gaben als unangenehmste Nebenwirkung Juckreiz in der Abheilungsphase an. Von je eine(r)/m TeilnehmerIn wurde ein diskretes Brennen bzw. die Entstellung während der Behandlung durch die Verkrustung als störend wahrgenommen. In zwei Fällen traten leicht bzw. mittelgradig beeinträchtigende grippeähnliche Symptome auf, die sich jedoch auf die Dauer der Behandlung beschränkten und durch das Ende der Studie limitiert waren.

## 4. DISKUSSION

Wie unter Punkt 1.1 beschrieben, kann der kumulative Effekt von UV-Strahlung und diverser anderer Risikofaktoren in Abhängigkeit von der individuellen Fähigkeit eines Organismus, neoplastisch veränderte Keratinozyten zu erkennen und zu eliminieren, zur Entwicklung von nicht-melanozytären Hauttumoren führen. In den letzten Jahren wurde eine signifikante Verkürzung der durchschnittlichen Entstehungszeit sowie ein Inzidenzanstieg von AK vermerkt. Das Bild der aktinischen Keratose ist lediglich als klinisch fassbare Manifestation einer ausgeprägten UV-bedingten Karzinogenese zu sehen, die sich nicht auf einzelne Herde beschränkt, sondern zunehmend als flächige Erkrankung des chronisch lichtexponierten Hautareals gewertet wird. Neben den genetischen Veränderungen durch UV-Strahlung, die vor allem Tumorsuppressor- und Regulatorgene betreffen, sind Störungen weiterer Kontrollmechanismen wie Defekte der Wachstumskontrolle durch Zell-Zell-Interaktionen, Expression von Retinoidrezeptoren und Matrix-Metalloproteinasen sowie Regulationsstörungen der immunologischen Tumorüberwachung am Prozess der Entstehung einer aktinischen Keratose beteiligt. Die Behandlung einzelner sichtbarer Läsionen mittels der konventionellen Methoden wie Kryotherapie, Lasertherapie oder Chirurgischer Exzision vermag zwar diese spezifischen Herde punktuell zu sanieren, hat aber im Sinne der „field cancerisation“ nur kurzfristigen Erfolg und dementsprechend häufige Wiedervorstellungen der PatientInnen aufgrund neu aufgetretener Herde zur Folge. Vor diesem Hintergrund und durch die in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegene Lebenserwartung gewinnen Prävention und Früherkennung dieser Hauttumoren zunehmend an Bedeutung.

### 4.1 Klinische Studien zur Therapie mit Imiquimod

Bisher wurden keine vergleichbaren Studien publiziert, die die Wirksamkeit von Imiquimod zur Behandlung von präklinischen aktinischen Keratosen untersuchten. Die vorangegangenen Studien mit Aldara<sup>®</sup> zeigten jedoch, dass der Grad der Entzündungsreaktion abhängig von der Ausprägung der UV-Schädigung der Haut ist. Bei der Behandlung beschränkte sich daher die Hautreaktion nicht auf die makroskopisch sichtbaren Läsionen, sondern bezog auch deren Umgebung im

Sinne von frühen, klinisch nicht evidenten Formen der aktinischen Keratose mit ein. Zur Therapie von klinischen aktinischen Keratosen hat sich die Behandlung mit immunmodulierenden Substanzen wie Imiquimod 5% (Aldara®) als großflächig und langfristig wirksame und zugleich risikoarme Therapie bewährt. Nach ersten viel versprechenden Studienergebnissen kleiner Fallserien [109, 110] wurden randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit insgesamt über 1700 PatientInnen durchgeführt, die eine histologisch belegte aktinische Keratose aufwiesen. Die Behandlung mit Imiquimod erfolgte zwischen 4 und maximal 16 Wochen, die Applikationsfrequenz betrug 3x bzw. 2x wöchentlich. Die vollständige Abheilung der AK in diesen Studien betrug zwischen 45% und 57% (Tab. 6).

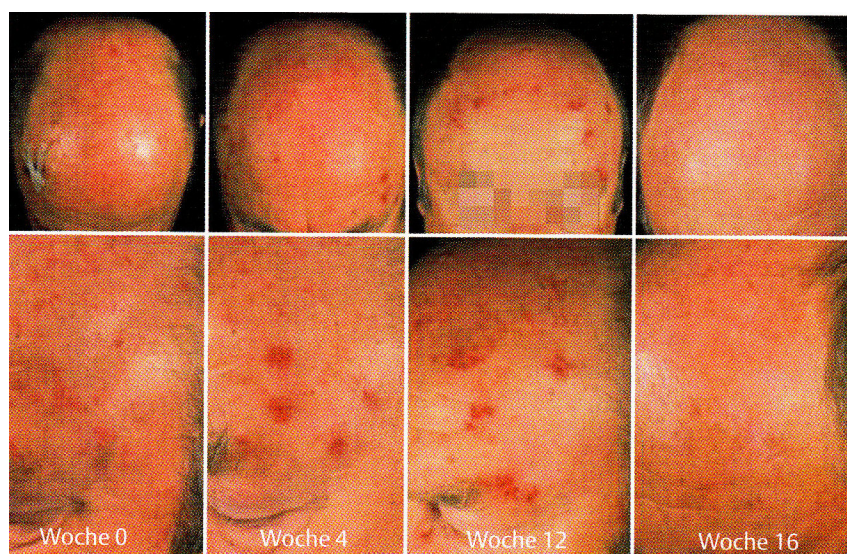
Studie	Behandlungsdauer / Design (Wo.)	PatientInnen-zahl	CR (%)	% PatientInnen mit 75% Reduktion
Alomar et al., 2007	Imiquimod 5% 3x/Woche (4 oder 8) <sup>a</sup>	129	55**	66**
	Placebo	130	2	4
Jorizzo et al., 2007	Imiquimod 5% 3x/Woche (4 oder 8) <sup>a</sup>	123	54**	61**
	Placebo	123	15	25
Korman et al., 2005b	Imiquimod 5% 3x/Woche (16)	242	48*c	64*
	Placebo	250	7	14
Lebwohl et al., 2004	Imiquimod 5% 2x/Woche (16)	215	45*c	59*
	Placebo	221	3	12
Szeimies et al., 2004	Imiquimod 5% 3x/Woche (16)	147	57*c	72*
	Placebo	139	2	4

**Tabelle 6: Randomisierte, doppelblinde, placebo-/vehikelkontrollierte Studien zur Behandlung von AK mit Imiquimod**

<sup>a</sup> 4 Wochen Behandlung, dann 4 Wochen Pause und ggf. nochmals 4 Wochen Therapie  
<sup>b</sup> Gepoolte Daten aus 2 identischen Studien, <sup>c</sup> Beurteilung der CR 8 Wochen nach Therapieende  
 \* p<0,001, \*\* p<0,0001 vs. Placebo; CR= complete response

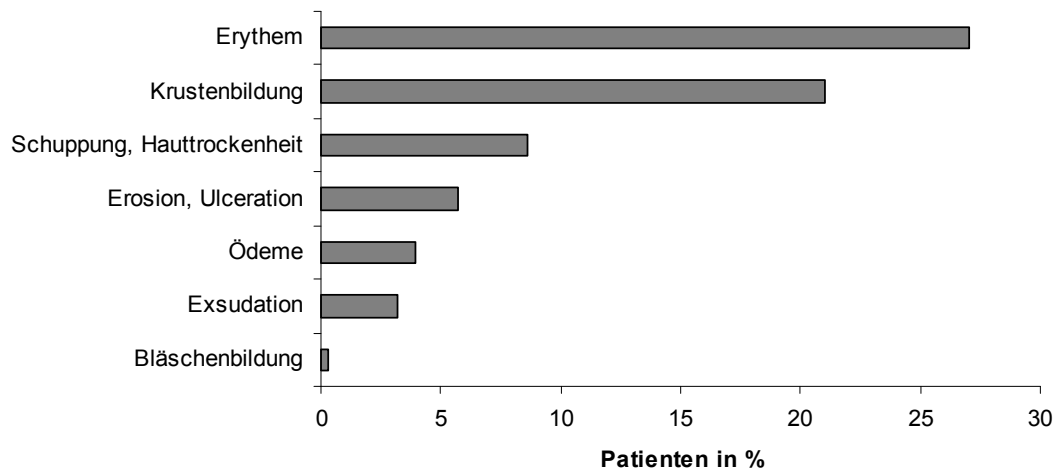
Auch bei immunsupprimierten OrgantransplantationspatientInnen können AK effektiv mit Imiquimod behandelt werden. Von insgesamt 43 PatientInnen mit mindestens 4-10 AK wurden 29 zur Imiquimod-Behandlung randomisiert. 62% der mit Imiquimod therapierten AK waren nach 16 Wochen Therapie (3x/Woche) klinisch abgeheilt. Dabei traten keine zusätzlichen Nebenwirkungen bei den transplantierten PatientInnen, insbesondere keine Auswirkung auf die Funktion des transplantierten Organs, auf. [111] Die Langzeitdaten zur Rezidivneigung

nach erfolgreicher Behandlung von AK an 146 PatientInnen, die in Phase-III-Studien mit Imiquimod behandelt wurden, ergaben, dass nach 16 Monaten Nachbeobachtungszeit 75,3% der 3x pro Woche behandelten PatientInnen nach wie vor frei von AK waren, während 57,4% der PatientInnen, die initial 2x pro Woche behandelt wurden, kein AK-Rezidiv aufwiesen. [112] In zwei systematischen Cochrane-Metaanalysen wurden die Ergebnisse von 5 randomisierten, doppelblinden Imiquimod-Studien mit insgesamt 1293 PatientInnen zusammengefasst. In beiden Analysen wurde eine komplette klinische Abheilung in 50% der behandelten PatientInnen festgestellt im Vergleich zu 5% in der Vehikelgruppe. [113, 114] In einer Metaanalyse von 10 Studien zur Behandlung der AK wurde der Behandlungserfolg von Imiquimod mit 5-FU verglichen. In der Gesamtschau zeigte sich eine Effizienzrate von  $70 \pm 1\%$  (95% CI) für die 4 vorhandenen Imiquimod-Studien bzw. von  $52 \pm 18\%$  (95% CI) für die 6 publizierten 5-FU-Studien. Die Autoren schlussfolgerten, dass sowohl Imiquimod als auch 5-FU effektive Methoden zur Behandlung von AK darstellen und eine wesentliche Alternative zur Kryotherapie offerieren. [115] Eine weitere randomisierte Studie verglich 5% Imiquimod vs. 0,5% 5-FU vs. Kryotherapie zur Behandlung von AK bei 75 PatientInnen. Es zeigte sich eine vergleichbare klinische Wirkung von Imiquimod und 5-FU. Während die histologischen Resultate der Imiquimod-Therapie in 73% eine komplette Abheilung zeigten, trat diese bei 66% der 5-FU- bzw. 32% der Kryotherapie-behandelten PatientInnen auf. [84]



**Abbildung 50: Klinisches Ergebnis bei Imiquimod-Behandlung über 12 Wochen**  
Vier Wochen nach Behandlung Demaskierung subklinischer Läsionen, Abheilung der Entzündung und Sistieren des Erythems bis zur 16. Woche

Unerwünschte Wirkungen im Rahmen einer Behandlung mit Imiquimod treten vor allem lokal an der Applikationsstelle auf (*Abb. 51*). In einer Metaanalyse von fünf randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien zur Behandlung von aktinischen Keratosen mit 5% Imiquimod 2-3x wöchentlich über 12-16 Wochen wurden als am häufigsten auftretende Nebenwirkungen Erytheme, Ödeme, Erosionen, Krusten- und Schuppenbildung und Ulzerationen dokumentiert. [114]



**Abbildung 51: Lokale Nebenwirkungen von Imiquimod**

Vor allem im Gesicht und am Rumpf kann das Erythem auch noch mehrere Wochen nach Ende der Imiquimod-Therapie persistieren. Narbenbildung und Pigmentverschiebungen traten in seltenen Fällen auf. Weitere Nebenwirkungen wie Vitiligo-artige Hypopigmentierung, Hyperpigmentierung, Keratoakanthome, Aphtöse Ulcera, Psoriasis-artige Dermatitis, Pemphigus foliaceus und Ekzeme wurden dagegen nur sehr selten beobachtet. [116-122]

Häufige unerwünschte systemische Wirkungen umfassten Allgemeinreaktionen wie Fieber, grippeähnliche Symptome, Arthralgien und Myalgien. Das Auftreten dieser unerwünschten Effekte korrelierte meist mit der Frequenz der Imiquimod-Anwendung. Wenige Tage nach der Therapie waren diese Beschwerden in aller Regel wieder verschwunden. [90]

<b>Infektion und parasitäre Erkrankungen</b>		Arthralgie	Häufig
Infektion	Gelegentlich	Gliederschmerzen	Gelegentlich
Pusteln	Gelegentlich	<b>Symptome am Applikationsort</b>	
Rhinitis	Gelegentlich	Pruritus	Sehr häufig
Grippe	Gelegentlich	Schmerzen	Häufig
<b>Erkrankungen Blut- und Lymphsystem</b>		Brennen	Häufig
Lymphadenopathie	Gelegentlich	Reizung	Häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Erythem	Häufig
Anorexie	Häufig	Reaktion	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Blutung	Gelegentlich
Depression	Gelegentlich	Papeln	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Parästhesie	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Häufig	Dermatitis	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Auges</b>		Exsudation	Gelegentlich
Bindehautreizungen	Gelegentlich	Hyperästhesie	Gelegentlich
Ödem am Augenlid	Gelegentlich	Ödem	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege</b>		Schorfbildung	Gelegentlich
Verstopfte Nase	Gelegentlich	Narbenbildung	Gelegentlich
Pharyngolaryngealschmerzen	Gelegentlich	Schwellung	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>		Ulkus	Gelegentlich
Brechreiz	Häufig	Bläschen	Gelegentlich
Diarrhoe	Gelegentlich	Wärme	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Haut</b>		<b>Allgemeine Beschwerden</b>	
Aktinische Keratose	Gelegentlich	Müdigkeit	Häufig
Erythem	Gelegentlich	Pyrexie	Gelegentlich
Gesichtsödem	Gelegentlich	Asthenie	Gelegentlich
Hautulkus	Gelegentlich	Rigor	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur/Bindegewebe/Knochen</b>		Unbehagen	Gelegentlich
Muskelschmerzen	Häufig	Entzündung	Gelegentlich

Tabelle 7: Nebenwirkungsprofil von Imiquimod bei der Therapie der aktinischen Keratose

## 4.2 Beurteilung der Studienergebnisse

Mit der Identifizierung von präklinischen aktinischen Keratosen vor allem in lichtgeschädigten Bereichen der Haut konnte das primäre Endziel der Studie erreicht werden. Lediglich bei eine(r)/m der StudienteilnehmerInnen kam es zu keiner Entzündungsreaktion während der Therapie, sodass dieser als Non-responder klassifiziert und die Studienteilnahme abgebrochen wurde. Als häufigste lokale Nebenwirkung im Bereich der Applikation trat sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Behandlung ein Erythem auf. In den ersten Behandlungstagen herrschten Ödeme und Erosionen als Nebenwirkung vor, während zum Ende der Studie vermehrt Schuppen- und Krusten- bzw. Schorfbildung auftraten. Vesikel und Exsudation wurden dagegen nur selten beobachtet. Die Lokalreaktionen korrelierten dabei nicht immer mit dem

makroskopischen Eindruck des Grades der Lichtschädigung – so war die Entzündungsreaktion bei ProbandInnen mit milder Fotoalterung nach dem Glogau-Score oft ausgeprägter als bei ProbandInnen mit klinisch moderater Fotoalterung. Auffallend war, dass die Lokalreaktion an der Applikationsstelle bei StudienteilnehmerInnen vom Hauttyp I nach Fitzpatrick ausgeprägter waren als bei ProbandInnen vom Hauttyp II. Systemische Nebenwirkungen in Form von milden grippeähnlichen Symptomen wurden nur in 2 Fällen dokumentiert, diese Begleiterscheinungen verschwanden mit Beendigung der Therapie jedoch zur Gänze. Eine Korrelation mit den demographischen Eigenschaften und den systemischen Nebenwirkungen konnte dabei nicht festgestellt werden, die Behandlung wurde ansonsten von allen ProbandInnen sehr gut toleriert. Insgesamt standen als unerwünschte Wirkungen die lokalen Entzündungsreaktionen und Juckreiz im Vordergrund, zu keinem Zeitpunkt traten weitere systemische Nebenwirkungen auf, die im Nebenwirkungsprofil von Imiquimod angeführt werden (*Tab. 7*). Das kosmetische Erscheinungsbild der Haut wurde durch die Behandlung in vielen Fällen verbessert, bei keinem der TeilnehmerInnen kam es zu einer Verschlechterung des Hautbildes nach Beendigung der Studie. Die StudienteilnehmerInnen zeigten sich sowohl mit der Studie als auch dem Ergebnis hoch zufrieden, die Beeinträchtigungen durch die Nebenwirkungen standen in keinem Verhältnis mit dem Ergebnis.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Aldara® eine wirksame und gut tolerierte Option zur Identifizierung und gleichzeitigen Behandlung von präklinischen aktinischen Keratosen darstellt. Mittels dieser frühzeitigen Therapie könnten – speziell in Hochrisikogruppen - operative Maßnahmen unnötig gemacht und damit funktionell-ästhetische Störungen vor allem im Gesichtsbereich vermieden werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackerman AB, Mones JM: Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2006. 155(1): p. 9-22.
2. Fu W, Cockerell CJ: The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol*, 2003. 139(1): p. 66-70.
3. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H: Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol*, 2007. 157 Suppl 2: p. 18-20.
4. Quatresooz P, Pierard-Franchimont C et al.: Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008. 18(1): p. 6-10.
5. Glogau RG: The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*, 2000. 42(1 Pt 2): p. 23-24.
6. Marks R, Rennie G, Selwood TS: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*, 1988. 1(8589): p. 795-797.
7. Braakhuis BJ, Tabor MP et al.: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 2003. 63(8): p. 1727-1730.
8. English DR, Krickler A et al.: Incidence of non-melanocytic skin cancer in Geraldton, Western Australia. *Int J Cancer*, 1997. 73(5): p. 629-633.
9. Memon AA, Tomenson JA et al.: Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*, 2000. 142(6): p. 1154-1159.
10. Schwartz RA, Bridges TM et al.: Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. 22(5): p. 606-615.
11. Franceschi S, Levi F et al.: Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer*, 1996. 67(1): p. 24-28.
12. Berking C, Takemoto R et al.: Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. *Carcinogenesis*, 2002. 23(1): p. 181-187.
13. Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2000. 42(1 Pt 2): p. 4-7.
14. Cockerell CJ: Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol*, 2003. 149 Suppl 66: p. 34-36.
15. Park WS, Lee HK et al.: p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol*, 1996. 27(11): p. 1180-1184.

16. Mortier L, Marchetti P et al.: Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett*, 2002. 176(2): p. 205-214.
17. Rivas JM, Ullrich SE: Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol*, 1992. 149(12): p. 3865-3871.
18. Grewe M, Trefzer U et al.: Analysis of the mechanism of ultraviolet (UV) B radiation-induced prostaglandin E2 synthesis by human epidermoid carcinoma cells. *J Invest Dermatol*, 1993. 101(4): p. 528-531.
19. Moloney FJ, Comber H et al.: A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*, 2006. 154(3): p. 498-504.
20. Glover MT, Deeks JJ et al.: Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet*, 1997. 349(9049): p. 398.
21. Hojo M, Morimoto T et al.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 1999. 397(6719): p. 530-534.
22. Karagas MR, Cushing GL, Jr. et al.: Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*, 2001. 85(5): p. 683-686.
23. Schumacher G, Oidtmann M et al.: Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes cell growth. *Transplant Proc*, 2002. 34(5): p. 1392-1393.
24. Frost CA, Green AC, Williams GM: The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*, 1998. 139(6): p. 1033-1039.
25. Stockfleth E, Nindl I et al.: Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg*, 2004. 30(4 Pt 2): p. 604-609.
26. Jackson S, Harwood C et al.: Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev*, 2000. 14(23): p. 3065-3073.
27. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR: Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol*, 2007. 156(2): p. 222-230.
28. Xu XC, Wong WY et al.: Progressive decreases in nuclear retinoid receptors during skin squamous carcinogenesis. *Cancer Res*, 2001. 61(11): p. 4306-4310.
29. Vaccariello M, Javaherian A et al.: Cell interactions control the fate of malignant keratinocytes in an organotypic model of early neoplasia. *J Invest Dermatol*, 1999. 113(3): p. 384-391.

30. Kerkela E, Ala-aho R et al.: Differential patterns of stromelysin-2 (MMP-10) and MT1-MMP (MMP-14) expression in epithelial skin cancers. *Br J Cancer*, 2001. 84(5): p. 659-669.
31. Eberle J, Fecker LF et al.: Apoptosis pathways as promising targets for skin cancer therapy. *Br J Dermatol*, 2007. 156 Suppl 3: p. 18-24.
32. Bachmann F, Buechner SA et al.: Ultraviolet light downregulates CD95 ligand and TRAIL receptor expression facilitating actinic keratosis and squamous cell carcinoma formation. *J Invest Dermatol*, 2001. 117(1): p. 59-66.
33. Filipowicz E, Adegboyega P et al.: Expression of CD95 (Fas) in sun-exposed human skin and cutaneous carcinomas. *Cancer*, 2002. 94(3): p. 814-819.
34. Satchell AC, Barnetson RS, Halliday GM: Increased Fas ligand expression by T cells and tumour cells in the progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2004. 151(1): p. 42-49.
35. Cockerell CJ: Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*, 2000. 42(1 Pt 2): p. 11-17.
36. Bolognia J, Jorizzo J et al., [Hrsg.]: *Dermatology*. 2nd ed, St. Louis, Mo [u.a.]. Elsevier Mosby, 2008. p. 1645-1648.
37. Guenther ST, Hurwitz RM et al.: Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 1999. 41(3 Pt 1): p. 443-448.
38. Mittelbronn MA, Mullins DL et al.: Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*, 1998. 37(9): p. 677-681.
39. Venna SS, Lee D et al.: Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol*, 2005. 141(4): p. 507-509.
40. Thompson SC, Jolley D, Marks R: Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*, 1993. 329(16): p. 1147-1151.
41. Ulrich M, Stockfleth E et al.: Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 2007. 157 Suppl 2: p. 56-58.
42. Zouboulis CC: Principles of cutaneous cryosurgery: an update. *Dermatology*, 1999. 198(2): p. 111-117.
43. Freeman M, Vinciullo C et al.: A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat*, 2003. 14(2): p. 99-106.

44. Szeimies RM, Karrer S et al.: Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 47(2): p. 258-262.
45. Thai KE, Fergin P et al.: A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*, 2004. 43(9): p. 687-692.
46. Chiarello SE: Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg*, 2000. 26(8): p. 728-732.
47. Zouboulis CC, Rohrs H: Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review. *Hautarzt*, 2005. 56(4): p. 353-358.
48. Iyer S, Friedli A et al.: Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med*, 2004. 34(2): p. 114-119.
49. Massey RA, Eliezri YD: A case report of laser resurfacing as a skin cancer prophylaxis. *Dermatol Surg*, 1999. 25(6): p. 513-516.
50. Breuninger H: Double butterfly suture for high tension: a broadly anchored, horizontal, buried interrupted suture. *Dermatol Surg*, 2000. 26(3): p. 215-218.
51. Feldman SR, Fleischer AB, Jr. et al.: Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*, 1999. 40(1): p. 43-47.
52. Barta U, Grafe T, Wollina U: Radiation therapy for extensive actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000. 14(4): p. 293-295.
53. Griep C, Davelaar J et al.: 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(5): p. 1347-1350.
54. Nelson BR, Metz RD et al.: A comparison of wire brush and diamond fraise superficial dermabrasion for photoaged skin. A clinical, immunohistologic, and biochemical study. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 34(2 Pt 1): p. 235-243.
55. Wiest L: Current peeling methods. *Akt Dermatol*, 2003. 29: p. 21-26.
56. Juzeniene A, Juzenas P et al.: Topical application of 5-aminolevulinic acid and its methylester, hexylester and octylester derivatives: considerations for dosimetry in mouse skin model. *Photochem Photobiol*, 2002. 76(3): p. 329-334.
57. Pariser DM, Lowe NJ 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(2): p. 227-232.

58. Kurwa HA, Yong-Gee SA 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(3 Pt 1): p. 414-418.
59. Hauschild A, Popp G et al.: Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Exp Dermatol*, 2009. 18(2): p. 116-121.
60. Sass JO, Didierjean L et al.: 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(5): p. 267-271.
61. Didierjean L, Tran C et al.: Biological activities of topical retinaldehyde. *Dermatology*, 1999. 199 Suppl 1: p. 19-24.
62. Moriarty M, Dunn J et al.: Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet*, 1982. 1(8268): p. 364-365.
63. Sander CA, Pfeiffer C et al.: Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 1997. 36(2 Pt 1): p. 236-238.
64. 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*, 2002. 205(2): p. 146-152.
65. Humphreys TR, Werth V et al.: Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 34(4): p. 638-644.
66. Smit JV, de Sevaux RG et al.: Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 50(2): p. 189-196.
67. Kang S, Goldfarb MT et al.: Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 49(1): p. 83-90.
68. DiGiovanna JJ: Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol*, 2001. 36(5): p. 564-567.
69. McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ: Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2002. 21(11): p. 1201-1205.
70. Marks F, Furstenberger G, Muller-Decker K: Arachidonic acid metabolism as a reporter of skin irritancy and target of cancer chemoprevention. *Toxicol Lett*, 1998. 96-97: p. 111-118.

71. Jung YJ, Isaacs JS et al.: 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(14): p. 2115-2117.
72. Brown MB, Jones SA: Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005. 19(3): p. 308-318.
73. Rivers JK, Arlette J et al.: Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*, 2002. 146(1): p. 94-100.
74. Gebauer K, Brown P, Varigos G: Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol*, 2003. 44(1): p. 40-43.
75. Wolf JE, Jr., Taylor JR et al.: Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*, 2001. 40(11): p. 709-713.
76. Mastrolonardo M: Topical diclofenac 3% gel plus cryotherapy for treatment of multiple and recurrent actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol*, 2009. 34(1): p. 33-35.
77. Heidelberger C, Ansfield FJ: Experimental and Clinical Use of Fluorinated Pyrimidines in Cancer Chemotherapy. *Cancer Res*, 1963. 23: p. 1226-1243.
78. Heidelberger C, Chaudhuri NK et al.: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 1957. 179(4561): p. 663-666.
79. Jorizzo J, Weiss J et al.: 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(7): p. 813-816.
80. Loven K, Stein L et al.: 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(6): p. 990-1000.
81. Askew DA, Mickan SM et al.: Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis--a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*, 2009. 48(5): p. 453-463.
82. Labandeira J, Pereiro M, Jr. et al.: Intermittent topical 5-fluorouracil is effective without significant irritation in the treatment of actinic keratoses but prolongs treatment duration. *Dermatol Surg*, 2004. 30(4 Pt 1): p. 517-520.
83. Gilbert DJ: Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-fluorouracil and photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol*, 2005. 4(2): p. 161-163.
84. 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: p. 34-40.

85. Johnson MR, Hageboutros A et al.: Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*, 1999. 5(8): p. 2006-2011.
86. Hoffmann K, Hoffmann A et al.: Sun protection by optimally designed fabrics. *Hautarzt*, 1998. 49(1): p. 10-16.
87. Steinmann A, Liebl B: Prevention and early detection of cancer of the skin. *Gesundheitswesen*, 2004. 66 Suppl 1: p. S37-42.
88. Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K: The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20(2): p. 125-130.
89. Ulrich C, Degen A et al.: Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. 23(6): p. 1805-1808.
90. Hengge U: Spezielle dermatologische Behandlungsoptionen mit Imiquimod. Stuttgart [u.a.]. Thieme, 2008. p. 50.
91. Gibson SJ, Imbertson LM et al.: Cellular requirements for cytokine production in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Interferon Cytokine Res*, 1995. 15(6): p. 537-545.
92. Reiter MJ, Testerman TL et al.: Cytokine induction in mice by the immunomodulator imiquimod. *J Leukoc Biol*, 1994. 55(2): p. 234-240.
93. Kono T, Kondo S et al.: Effects of a novel topical immunomodulator, imiquimod, on keratinocyte cytokine gene expression. *Lymphokine Cytokine Res*, 1994. 13(2): p. 71-76.
94. Imbertson LM, Beaurline JM et al.: Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol*, 1998. 110(5): p. 734-739.
95. Rogge L, Barberis-Maino L et al.: Selective expression of an interleukin-12 receptor component by human T helper 1 cells. *J Exp Med*, 1997. 185(5): p. 825-831.
96. Szabo SJ, Dighe AS et al.: Regulation of the interleukin (IL)-12R beta 2 subunit expression in developing T helper 1 (Th1) and Th2 cells. *J Exp Med*, 1997. 185(5): p. 817-824.
97. Wagner TL, Ahonen CL et al.: Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. *Cell Immunol*, 1999. 191(1): p. 10-19.

98. Tomai MA, Imbertson LM et al.: The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol*, 2000. 203(1): p. 55-65.
99. Burns RP, Jr., Ferbel B et al.: The imidazoquinolines, imiquimod and R-848, induce functional, but not phenotypic, maturation of human epidermal Langerhans' cells. *Clin Immunol*, 2000. 94(1): p. 13-23.
100. Suzuki H, Wang B et al.: Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol*, 2000. 114(1): p. 135-141.
101. Ooi T, Barnetson RS et al.: Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2006. 154(1): p. 72-78.
102. Ito T, Amakawa R et al.: Interferon-alpha and interleukin-12 are induced differentially by Toll-like receptor 7 ligands in human blood dendritic cell subsets. *J Exp Med*, 2002. 195(11): p. 1507-1512.
103. Lemaitre B, Nicolas E et al.: The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, 1996. 86(6): p. 973-983.
104. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA, Jr.: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997. 388(6640): p. 394-397.
105. Hemmi H, Kaisho T et al.: Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol*, 2002. 3(2): p. 196-200.
106. Stry G, Bangert C et al.: Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*, 2007. 204(6): p. 1441-1451.
107. Schon M, Bong AB et al.: Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(15): p. 1138-1149.
108. Schon MP, Wienrich BG et al.: Death receptor-independent apoptosis in malignant melanoma induced by the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Invest Dermatol*, 2004. 122(5): p. 1266-1276.
109. Persaud AN, Shamelova E et al.: Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 47(4): p. 553-556.
110. Stockfleth E, Meyer T et al.: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol*, 2002. 138(11): p. 1498-1502.

111. Ulrich C, Busch JO et al.: Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: a report of six cases. *Br J Dermatol*, 2006. 155(2): p. 451-454.
112. Lee PK, Harwell WB et al.: Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg*, 2005. 31(6): p. 659-664.
113. 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. 55(3): p. 537-538.
114. Hadley G, Derry S, Moore RA: Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2006. 126(6): p. 1251-1255.
115. 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(5): p. 209-214.
116. Berman B, Kaufman J: Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 47(4 Suppl): p. S209-211.
117. Brown T, Zirvi M et al.: Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. *J Am Acad Dermatol*, 2005. 52(4): p. 715-716.
118. Chakrabarty AK, Mraz S et al.: Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005. 52(2 Suppl 1): p. 35-37.
119. D'Addario S, Carrington PR: Multiple keratoacanthomas as an untoward response to imiquimod therapy for actinic keratoses. *Acta Derm Venereol*, 2006. 86(4): p. 366-367.
120. Gilliet M, Conrad C et al.: Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol*, 2004. 140(12): p. 1490-1495.
121. Lin R, Ladd DJ, Jr. et al.: Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol*, 2004. 140(7): p. 889-890.
122. Taylor CL, Maslen M, Kapembwa M: A case of severe eczema following use of imiquimod 5% cream. *Sex Transm Infect*, 2006. 82(3): p. 227-228.

# LEBENS LAUF

## MARTINA SEIDL

---

Geburtsdatum	11.06.1983
Geburtsort	Hallein, Salzburg
Staatsbürgerschaft	Österreich
Adresse	Weissenbachstraße 163, 5440 Golling a. d. Salzach
Email	seidl.martina@gmx.at

## SCHULBILDUNG

---

1989-1993	Volksschule Golling a. d. Salzach
1993-1997	Hauptschule Golling a. d. Salzach
1997-2002	Höhere Lehranstalt für Mode und Bekleidungstechnik Hallein, Ausbildungsschwerpunkt Modemarketing Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
2002-2009	Medizinstudium an der Med. Universität Graz

## FAMULATUREN

---

September 2008	KH Hallein, Salzburg Klinische Abteilung für Anästhesie
Juli 2008	KH Hallein, Salzburg Klinische Abteilung für Chirurgie
September 2007	KH Hallein, Salzburg Klinische Abteilung für Chirurgie
Juli 2006	KH Hallein, Salzburg Klinische Abteilung für Chirurgie
Juli 2005	LKH Univ.-Klinikum Graz Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie

## PRAKTIKA IM 6. STUDIENJAHR

---

April – Juni 2009	Klinikum Bogenhausen, München Innere Medizin Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie
Dez. - Feb. 2009	LKH Univ.-Klinikum Graz Klinik für Anästhesie Kardio-Transplant Intensivstation
November 2008	LKH Univ.-Klinikum Graz Klinik für Dermatologie und Venerologie Abteilung Allergologie und Umweltmedizin
Oktober 2008	Famulatur Allgemeinmedizin Dr. Viktor Schwab, Abtenau, Salzburg

## SPEZIELLE STUDIENMODULE

---

„Case-based Learning in Klinik und Praxis“

„Angewandte Physiologie“

„Neurophysiologie“

„Gesundheits- und Medizinökonomie“

„Metabolische Erkrankungen des Knochens – Pathophysiologie, Diagnose und  
Therapie“

„Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept“