

Diplomarbeit

**Gesundheitsökonomische Überlegungen zur frühzeitigen
Behandlung chronisch UV-Licht-geschädigter Haut**

eingereicht von

Tanja Daniela Schug

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daisy Kopera

Graz, am 21.04.2017

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 21.04.2017

Tanja Daniela Schug eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir während des Erstellens meiner Diplomarbeit zur Seite gestanden sind.

Zuerst möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daisy Kopera für ihre kompetente Betreuung bedanken. Sie stand mir durch ihr Fachwissen sowie auch in organisatorischen Belangen jederzeit zur Seite. Vielen Dank für die Geduld und Mühen.

Einen weiteren Dank möchte ich an meinen Zweitbetreuer Univ.-Prof. Mag. DDr. Stefan Thurner aussprechen.

Ein ganz besonders großes Dankeschön richtet sich an Herrn Mag. Peter Klimek, der mich sowohl bei der Datenextraktion in Wien, also auch bei der weiteren Auswertung der Daten tatkräftig unterstützte.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern für die Geduld und besonders für die emotionale Unterstützung beim Erstellen meiner Diplomarbeit bedanken. Auch meinem Bruder Alexander gilt ein großes Dankeschön, der mich in die grundlegenden Prinzipien von SQL und Excel einweihte.

Abschließend möchte ich mich noch bei allen meinen Freunden bedanken, die von Beginn meines Studiums an immer hinter mir gestanden sind und mich besonders in der jetzigen Abschlussphase durch ihre Ratschläge und motivierenden Worte unterstützten.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Inzidenz von aktinischer Keratose und dem Plattenepithelkarzinom hat in der letzten Zeit weltweit zugenommen. Die dadurch anfallenden Behandlungskosten stellen eine erhebliche Kostenbelastung des Gesundheitssystems dar. Das persönliche Leid, welches durch eine kosmetisch auffällige, symptomatisch belastende Hauterkrankung oder gar das Vollbild einer metastasierenden Krebserkrankung entsteht, stellt zudem eine große Belastung für den Patienten/die Patientin dar.

Der dominante kausale Zusammenhang der Krankheitsbilder mit der Hautschädigung durch UV-Strahlung gilt als erwiesen.

Material und Methoden

Die Fragestellung dieser Diplomarbeit lautet: „Welche Kosteneinsparungen können durch die Frühbehandlung von aktinischer Keratose mit topischen Therapiemöglichkeiten wie Aldara® (Imiquimod) und Solaraze® (Diclofenac) erwartet werden, insbesondere durch die Verhinderung von Spätfolgen wie das Plattenepithelkarzinom und den damit verbundenen kostenintensiven Operationen bzw. Krankenhausaufenthalten?“

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse anhand von Datenbanken des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger durchgeführt. Anhand der Daten wurde erstens eine rein deskriptive Statistik (Daten aus Österreich 2006/2007) erarbeitet und zweitens eine Kostenreduktionsanalyse unter Verwendung verschiedener Szenarien durchgeführt (Daten aus Niederösterreich 2006-2011).

Ergebnisse

Die durch die erhobenen Daten berechnete Ausgangslage umfasst Kosten von 2,8 Millionen Euro in Österreich pro Jahr, welche sich aus der topischen Behandlung mit Aldara® und Solaraze® sowie den operativen Kosten der Therapie des Plattenepithelkarzinoms zusammensetzt.

Die Kostenreduktionsanalyse ergibt im Kostenszenario 4, welches der Wirklichkeit am nächsten kommt, eine Kostenersparnis in Österreich von € 560 000 pro Jahr

durch die topische Frühbehandlung mit ausschließlich Aldara®. Szenario 1, welches das optimistische Früherkennungsszenario darstellt, ergibt eine Ersparnis von 2,1 Millionen Euro in Österreich pro Jahr. Beim sogenannten „pessimistischen Szenario“ (Kostenszenario 2) würde man sich € 70 000 in Österreich pro Jahr ersparen, wobei nur eine Behandlungsänderung berücksichtigt wird. Das Szenario 3, welches die Fallzahlreduktion trotz einer enormen Kostenzunahme beschreibt, wurde nicht weiter betrachtet.

Diskussion

Anhand des in den Ergebnissen aufgezeigten Einsparungspotenzials durch eine topische Frühbehandlung der aktinischen Keratose kann gesagt werden, dass die Vermeidung der Weiterentwicklung einer aktinischen Keratose in ein Plattenepithelkarzinom sowohl aus ethischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht eine notwendige und sinnvolle Handlungsweise ist. Topische Therapiemöglichkeiten, verstärkte Primärprävention sowie ein vermehrtes Augenmerk auf die Früherkennung der aktinischen Keratose sollte demnach in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Weitere Studien, auch bei anderen Bevölkerungsgruppen, könnten den Einfluss der Parameter weiter erklären.

Abstract

Introduction

In recent years, the incidence of actinic keratosis (AK) and squamous cell carcinoma (SCC) has increased worldwide. The costs resulting from medical treatment of AK and SCC constitute a severe burden on health care systems. Additionally, the personal suffering caused by a cosmetically unattractive and symptomatically stressing skin disease or even a metastatic cancer disease cannot be ignored. The predominant causal relationship between these kinds of diseases and UV radiation are regarded as scientifically proven.

Material and methods

This master thesis aims to respond to the following question: “Which cost reductions can be achieved by using an early treatment of actinic keratosis with topical medication by Aldara® (imiquimod) and Solaraze® (diclofenac) and especially by preventing late sequela such as the squamous cell carcinoma and the subsequent necessary surgeries and hospitalisation?”

A retrospective data analysis using databases of the *Austrian Health Management Organisation* (“Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger”) has been conducted. As a first step, the data was used for a descriptive statistic (data from Austria in 2006/2007). As a second step, a cost reduction analysis using various scenarios was conducted (data from Lower Austria between 2006-2011).

Results

The starting position calculated with the aforementioned data result in costs which amount to 2.8 million € in Austria/year. They are the sum of topical AK-medication costs resulting from the use of Aldara® and Solaraze® and the costs caused by surgical treatment of SCC. The cost reduction analysis for scenario 4, which is the most realistic one, reveals a cost reduction of 560.000 €/year for Austria, assuming exclusively Aldara® was used for the topical medication. Scenario 1, based on an optimistic early diagnosis concept, results in a cost reduction of 2.1 million €/year in Austria. The pessimistic assumption of scenario 2 results in a cost reduction of 70.000 €, assuming a change in treatment only. While scenario 3

results in fewer SCC cases, it also results in a tremendous cost increase and is therefore not treated further.

Discussion

As described in the chapter „Results“, the cost reduction potential resulting from a topical early treatment of AK shows that avoiding the progression from AK to SCC by using this medication is a reasonable and necessary step, seen from a health management as well as from an ethical perspective. Topical medication, increased primary prevention as well as early diagnosis screenings should be the focus of the upcoming years.

Further studies, which, for example, include other populations, could give further insight in the influence of the scenario parameters.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungsverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Die Haut – Aufbau und Funktion.....	3
2.1.1 Epidermis	3
2.1.2 Dermis.....	4
2.1.3 Subkutis	5
2.1.4 Funktionen der Haut	6
2.2 UV-Strahlung	7
2.2.1 Was ist UV-Strahlung?.....	7
2.2.2 Arten der UV-Strahlung.....	8
2.3 UV-induzierte Schäden der Haut	12
2.3.1 Photobiologische Reaktionen	12
2.3.2 Akute UV-Schäden	14
2.3.2.1 Sonnenbrand	14
2.3.2.2 Pigmentierung.....	15
2.3.2.3 Immunsuppression	16
2.3.3 Chronische UV-Schäden	18
2.3.3.1 Hautalterung	18
2.3.3.2 UV-Karzinogenese.....	19
2.4 Wie kann ich mich vor dem UV-Licht schützen?–Allgemeine Prophylaxe.	23
2.5 Aktinische Keratose	31
2.5.1 Epidemiologie	32
2.5.2 Ätiologie und Risikofaktoren	34
2.5.3 Pathogenese.....	35
2.5.4 Prognose.....	36

2.5.5	Histopathologie	37
2.5.6	Klinisches Bild	39
2.5.7	Therapie	40
2.6	Plattenepithelkarzinom	48
2.6.1	Definition	48
2.6.2	Epidemiologie	48
2.6.3	Risikofaktoren	49
2.6.4	Histopathologie	49
2.6.5	Klinisches Bild	49
2.6.6	Therapie	50
3	Material und Methoden	52
3.1	Methodik der Kostenreduktionsrechnung:	55
3.2	Limitationen:	58
4	Ergebnisse	60
4.1	Deskriptive Statistik	60
4.1.1	Rohdatentabelle 1	60
4.1.1.1	Häufigkeit der ICD-10 Diagnosen	60
4.1.1.2	Altersabhängige Inzidenz	61
4.1.1.3	Altersverteilung bei den einzelnen Diagnosen	61
4.1.1.4	Geschlechterverteilung	62
4.1.1.5	Inzidenz innerhalb der Datengruppe in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht	63
4.1.1.6	Krankenhausaufenthaltsdauer	64
4.1.2	Rohdatentabelle 2	65
4.1.2.1	Häufigkeit der Medikamentenabgabe	65
4.1.3	Rohdatentabelle 3	65
4.1.3.1	MEL Code basierte Kostenanalyse	65
4.2	Kostenreduktionsrechnung	67
4.2.1	Rohdatentabelle 4	67
4.2.1.1	Wirksamkeit von Solaraze® und Aldara®	67
4.2.1.2	Altersabhängige Wirksamkeit von Aldara® und Solaraze®	67
4.2.1.3	Altersabhängigkeit der relativen Reduzierung der Krebsdiagnosen unter Aldara® Therapie verglichen mit Solaraze® Therapie	68
4.2.1.4	Kostenszenarien mittels MEL – Kosten	69

4.2.1.5 Kostenszenarien mittels Tarifkosten.....	72
4.2.1.6 Varianten der Annahmeparameter	73
5 Diskussion.....	74
6 Literaturverzeichnis.....	77

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

NMSC	Non melanoma skin cancer
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
UV	ultraviolett
CPDs	Cyclobutan-Pyrimidin Dimere
IL-10	Interleukin-10
LSF	Lichtschutzfaktor
MED	minimale Erythemdosis
5-FU	5-Flouroucil
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
MEL	Medizinische Einzelleistungen
ATC	anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikationssystem
LKF	leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung
ICD	International Classification of Disease
PE-Ca	Plattenepithelkarzinom
AK	aktinische Keratose
Ö	Österreich
NÖ	Niederösterreich
ASVG	Allgemeines Sozialversicherungsgesetz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau der Haut (5)	6
Abbildung 2 69-jähriger Truckfahrer (12).....	10
Abbildung 3 Melanozyt in der Umgebung von Keratinozyten (19)	16
Abbildung 4 Hauttypen 1-6 (33).....	25
Abbildung 5 Entwicklung der aktinischen Keratose (46)	32
Abbildung 6 verschiedene Erscheinungsformen der aktinischen Keratose (5)	40
Abbildung 7 Behandlungsverlauf mit Imiquimod 5%: (a) Ausgangslage (b) nach 2 Wochen (c) 4 Wochen follow-up nach Beendigung der Therapie (46).....	43
Abbildung 8 NMSC	48
Abbildung 9 Plattenepithelkarzinom (5).....	50
Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der ICD-10 Codes gemäß Tabelle 3	60
Abbildung 11 Altersabhängigkeit der Inzidenz	61
Abbildung 12 Diagnoseabhängige Altersverteilung.....	62
Abbildung 13 Diagnoseaufgeschlüsselte Geschlechterverteilung.....	62
Abbildung 14 Alters- und geschlechtsabhängige Inzidenz	64
Abbildung 15 Aldara®- und Solaraze® Abgaben 2006/2007	65
Abbildung 16 Altersabhängige relative Reduzierung der Krebsdiagnose PE-Ca im Vergleich Aldara® zu Solaraze®.....	69
Abbildung 17 Wahrscheinlichkeitsparametrisierung.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Elektromagnetisches Spektrum (7).....	8
Tabelle 2 UV-Schutzmaßnahmen (35).....	26
Tabelle 3 relevante ICD-10 Codes (101).....	53
Tabelle 4 Mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer	64
Tabelle 5 Analysenrelevante MEL-Codes Österreich 2006/2007.....	66
Tabelle 6 Vergleich der Wirksamkeit von Aldara® und Solaraze®	67
Tabelle 7 Aldara® Wirksamkeit nach Alter aufgeschlüsselt	68
Tabelle 8 Solaraze® Wirksamkeit nach Alter aufgeschlüsselt	68
Tabelle 9 Kosteneinsparungen.....	72
Tabelle 10 Kosteneinsparungen (mittels Tarifkosten)	72

1 Einleitung

Statistische Berechnungen der Statistik Austria ergeben, dass im Jahre 2050 34,1% der österreichischen Bevölkerung über 60 Jahre alt sein soll (1). Das bedeutet, dass sich die Alterspyramide, bedingt durch höhere Lebenserwartung und weniger Geburten, zu einer größeren Anzahl älterer Menschen verschiebt und damit auch die Anzahl der durch langjährige UV-Exposition bedingten Hautmalignome ansteigen wird.

Der durch UV-Licht bedingte sogenannte „weiße Hautkrebs“ (Non melanoma skin cancer - NMSC), zu dem das Plattenepithelkarzinom sowie das Basalzellkarzinom gezählt werden, stellt die häufigste maligne Erkrankung in der hellhäutigen Bevölkerung dar (2).

Durch die kumulative Sonneneinstrahlung kann es zu DNA Schäden der Keratinozyten kommen, wodurch sich die sogenannte aktinische Keratose bilden kann, welche als Frühform des Plattenepithelkarzinoms gilt. Durch die stetig ansteigende Inzidenz der aktinischen Keratose wird es umso wichtiger, auf die Relevanz einer guten Prophylaxe durch konsequenten UV-Schutz sowie auf eine frühzeitige Behandlung der aktinischen Keratose zu achten. Denn dadurch können Spätfolgen wie das Plattenepithelkarzinom und die damit verbundenen kostenintensiven operativen Interventionen verhindert werden.

Für das Gesundheitssystem stellt die zunehmende Inzidenz an UV-bedingten Hautschäden und der damit verbundene hohe Anfall an Therapiekosten eine enorme Belastung dar. In den USA mit ungefähr 320 Millionen Einwohnern/Einwohnerinnen, fielen für das Gesundheitssystem in dem Zeitraum von 2007-2011 Behandlungskosten des NMSC von 4,8 Billionen US Dollar an, das ergibt ungefähr eine Milliarde Euro pro Jahr (3). In Australien kam es trotz der sehr viel kleineren Einwohnerzahl mit ungefähr 23 Millionen Einwohnern/Einwohnerinnen zu einem Betrag von 511 Millionen Dollar (=eine halbe Milliarde) allein im Jahr 2010 (4).

Bis dato gibt es wenig Informationen über die genaue Kosteneinsparung durch die frühzeitige Behandlung aktinischer Keratose mit topisch medikamentösen Therapien.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, durch die Kostenanalyse die Relevanz der Frühbehandlung von aktinischer Keratose mit topischen Therapiemöglichkeiten

wie Imiquimod (Aldara®) und Diclofenac in Hyaluronsäuregel (Solaraze®) zu verdeutlichen und somit Spätfolgen wie das Plattenepithelkarzinom und die damit verbundenen kostenintensiven Operationen bzw. Krankenhausaufenthalte zu verhindern. Im Folgenden werden zur besseren Lesbarkeit jeweils die Handelsnamen „Aldara®“ und „Solaraze®“ für den jeweiligen Wirkstoff zur Unterscheidung der Therapieform verwendet.


2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Haut – Aufbau und Funktion

Die Haut stellt mit einer Fläche von 1,5-2 m² und einem Gewicht von 3,5-10 kg eindeutig das größte Organ des Menschen dar.

Sie ist für zahlreiche Funktionen verantwortlich und weist einen komplexen Aufbau auf.

Von außen nach innen kann man die Haut in 3 Schichten einteilen:

- Epidermis (Oberhaut)
 - Dermis (Lederhaut)
 - Subkutis (Unterhaut)
- 
- A blue right-facing curly bracket groups the three bullet points above. To the right of the bracket is a rectangular box with the word 'Kutis' inside.

(5)

2.1.1 Epidermis

Die Epidermis bildet die äußerste Grenzschicht der Haut. Sie sitzt als ein verhornendes Plattenepithel der Basallamina auf und befindet sich in ständiger Erneuerung (6). Die Zellen, die sich in der Epidermis befinden, werden als Keratinozyten (Hornzellen) bezeichnet, da sie überwiegend aus Keratin bestehen (7).

Mit einem Anteil von 90% bilden die Keratinozyten die Hauptzellpopulation der Epidermis. Neben den Keratinozyten kommen auch Melanozyten, Langerhans-Zellen, Lymphozyten, Merkelzellen und Nervenfasern vor. Gefäße befinden sich hier keine, da die Versorgung ausschließlich durch Diffusion aus der Dermis erfolgt, welche mit zahlreichen Gefäßen versehen ist.

In der Epidermis unterscheidet man histologisch verschiedene Schichten voneinander:

Stratum basale: befindet sich ganz unten in der Epidermis und enthält eine Schicht der sogenannten Basalzellen (kubische Zellen).

Stratum spinosum: bildet die darauffolgende Schicht und besteht aus vielschichtigen, größeren nach oben hin flach werdenden Keratinozyten.

Stratum granulosum: hier befinden sich die sogenannten Körnerzellen (deutlich abgeflachte Zellen mit Auflösung des Zellkerns), diese bilden eine bis mehrere Schichten aus.

Stratum corneum: diese Schicht besteht aus kernlosen, flachen Hornlamellen und bildet die äußerste Schicht der Haut (5).

Die Grenze zwischen Epidermis und Dermis bildet die sogenannte dermoepidermale Junctionszone. Da sie eine Verbindung zwischen den zwei sehr unterschiedlichen Gewebeschichten darstellt, ist sie stets einer großen mechanischen Belastung ausgesetzt. Grob gegliedert besteht sie aus der Zellmembran, den basalen Keratinozyten, der Basallamina selbst und dem sublaminären Raum (6).

Die Epidermis unterliegt einem andauernden Erneuerungsprozess und kennzeichnet sich somit als klassisches Proliferationsgewebe aus. Die Zellteilungen erfolgen nur im Stratum basale, also in der untersten Schicht der Epidermis. Eine der beiden Tochterzellen verweilt als Stammzelle in der basalen Schicht, die andere Tochterzelle durchwandert die suprabasalen Schichten, verändert dabei ihre Form und wird schlussendlich an der Hautoberfläche als Hornzelle abgestoßen. Diesen Vorgang bezeichnet man als terminale epidermale Differenzierung und der Ablauf dauert normalerweise ca. vier Wochen (5).

2.1.2 Dermis

Das unter der Epidermis gelegene Bindegewebe, welches bis zum subkutanen Fett reicht, bildet die Dermis. Epidermis und Dermis sind durch epidermale Reteleisten, die in die Dermis ragen und dermale bindegewebige Papillen, die in die Epidermis ragen, dreidimensional miteinander verbunden. Dieser Komplex bildet die bereits erwähnte dermoepidermale Junctionszone.

Die Dermis besteht aus einer gelartigen Grundsubstanz, in die hauptsächlich Bindegewebsfasern und Zellen eingebettet sind (5). Bei den Fasern, welche die Dermis durchziehen, sind überwiegend die Kollagenfasern und die elastischen Fasern zu nennen. Diese werden von den dazwischenliegenden Fibroblasten gebildet (7). Erstere sorgen vor allem für die Dehnbarkeit und mechanische Stabilität der Dermis. Die elastischen Fasern sind für die Elastizität und Festigkeit der Dermis zuständig. Da diese ab dem 30. Lebensjahr reduziert werden, entsteht dadurch im weiteren Verlauf unter anderem die schlaffere Altershaut.

Die Kollagenfasern sind in der tiefen Dermis dichter gewebt als in den oberen Schichten, während sich die elastischen Fasern genau umgekehrt verhalten (6).

Die Zellen, die sich überwiegend in der Dermis befinden, sind die Fibroblasten. Sie kennzeichnen sich durch eine spindelförmige Form, die mit ihren langen Fortsätzen ein Netz bilden. Auch die Histozyten und die Mastzellen sind hier zahlreich vorhanden, ebenso kommen Melanozyten, Langerhans-Zellen und Lymphozyten vor (5). Versorgt wird die Dermis durch ein komplexes arterielles, venöses und lymphatisches Gefäßsystem (7).

Bei den soeben beschriebenen Strukturen kann man nun histologisch auch wieder mehrere Schichten voneinander unterscheiden:

Stratum papillare: bildet den schmalen oberflächlichen Teil der Dermis. Hier stehen Zellen, Matrix und Kapillare im Vordergrund, die Fasern spielen hier eine untergeordnete Rolle.

Stratum reticulare: in dieser breiten unteren Schicht der Dermis befinden sich reichlich Kollagenfaserbündel und elastische Fasern. Im Gegensatz zu dem oben genannten Stratum papillare sind hier fast keine Zellen und Gefäße zu finden. Ganz in der Tiefe dieser Schicht befinden sich die Haarfollikel und die Schweißdrüsen (5).

2.1.3 Subkutis

Als Subkutis wird das Unterhautfettgewebe bezeichnet, welches direkt an die Dermis anschließt (5). Das Gewebe ist läppchenartig aufgebaut und wird mit bindegewebigen Septen durchzogen. Diese sind für die Kommunikation mit der darüberliegenden Dermis zuständig, da sie als Träger der Nerven- und Gefäßversorgung fungieren (6).

Die Subkutis dient als Schutzpolster und Energiereserve, aber auch für die Wärmeisolierung spielt sie eine entscheidende Rolle. Auch von der kosmetischen Seite her betrachtet hat diese Schicht der Haut eine große Bedeutung, da durch das Fettgewebe die Konturen der Körpergestalt dargestellt werden.

Das Hormon Leptin wird in den Fettzellen, den sogenannten Adipozyten, sezerniert und reguliert über Feedback Mechanismen den Fettanteil. Ebenso scheint es eine wichtige Rolle bei der Fettverteilung zu spielen (8).

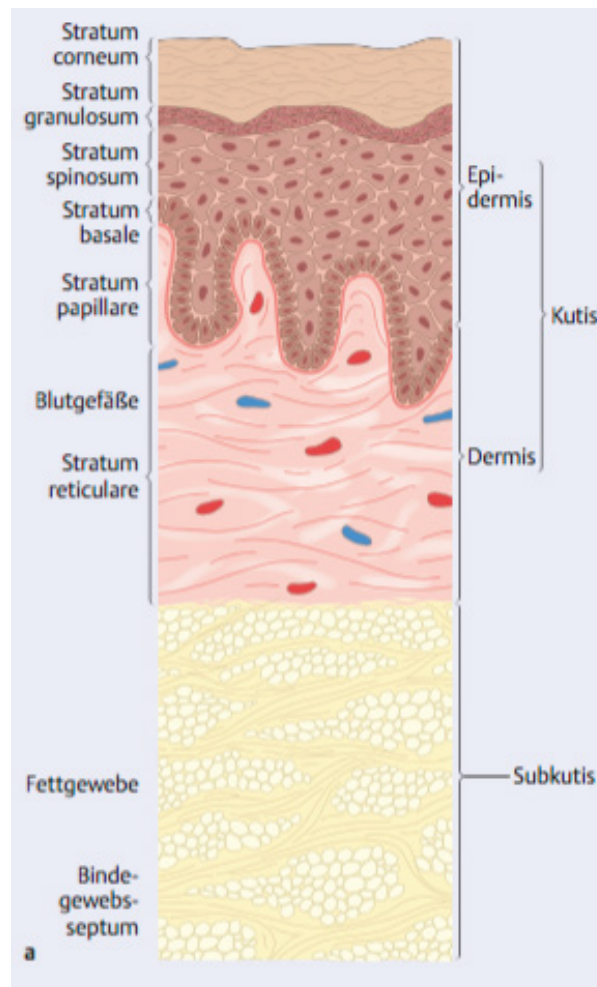


Abbildung 1 Aufbau der Haut (5)

2.1.4 Funktionen der Haut

Die Haut ist nicht nur die Grenzfläche zu unserer Umwelt, sondern zeichnet sich auch durch viele weitere Funktionen aus. Diese umfassen eine strukturelle Barriere, sowie auch eine Schutzfunktion im immunologischen und neuralen Bereich. Unter anderem besitzt die Haut die Fähigkeit sich vor dem UV-Licht durch die Bildung von Melanin sowie durch die Thermoregulation vor Kälte und Hitze zu schützen. Mit ihrer mechanischen Barriere hat sie einen Schutzmechanismus gegenüber Mikroorganismen entwickelt.

Doch die Haut ist nicht nur als wichtiges Schutzorgan unerlässlich, sondern auch als Sinnesorgan spielt sie eine wichtige Rolle. Durch verschiedene Sinnesrezeptoren kann man Schmerz, Wärme, Kälte und Berührungseize wahrnehmen (6, 7).

2.2 UV-Strahlung

2.2.1 Was ist UV-Strahlung?

Ein Teil der von der Sonne ausgesendeten Strahlen, nennt man ultraviolette Strahlung. Die Sonne strahlt elektromagnetische Strahlen und Teilchenstrahlen aus. Das elektromagnetische Spektrum reicht von den Gamma Strahlen mit einer Wellenlänge von 0,0001-0,14nm bis zu den Radiowellen mit einer Wellenlänge von 10^5 - 10^{15} nm (7).

Die sogenannte optische Strahlung ist ein Teilbereich der elektromagnetischen Strahlung und umfasst den Infrarotbereich, das sichtbare Licht und den ultravioletten Bereich (9).

Die UV-Strahlen befinden sich mit einer Wellenlänge von 40-400 nm relativ in der Mitte des elektromagnetischen Spektrums, sind aber energiereicher als die thermische Infrarotstrahlung und die sichtbare Strahlung. Mit einem Anteil von 10% macht das UV-Licht nur einen geringen Teil des Sonnenspektrums aus, das sichtbare Licht besitzt dagegen einen Anteil von ca. 50% und die Infrarotstrahlung von ca. 40%. Jedoch hängen diese Prozentanteile sehr stark von den atmosphärischen Bedingungen ab (7).

Die Strahlen kommen nicht so auf der Erde an, wie sie von der Sonne abgestrahlt werden. Denn auf dem Weg zu Erde werden die Strahlen durch Absorption an Sauerstoff, Ozon, Kohlendioxid und Wasserdampf verändert. Noch viele weitere Faktoren wie atmosphärische Bedingungen aber auch die geographische Breite, Jahreszeit, Höhenlage usw. beeinflussen die Intensität von der auf der Erde ankommenden Strahlung (9). Obwohl man die UV-Strahlen weder sehen noch fühlen kann, führen sie zu zahlreichen Reaktionen und biologischen Veränderungen in und auf unserem Körper, sogenannte photobiologische Reaktionen. Diese können zu erheblichen Schäden vor allem im Bereich der Haut und der Augen führen.

Strahlenart	Wellenlänge [nm]
Gammastrahlen	0,0001–0,14
Röntgenstrahlen	0,0005–20
Ultraviolette Strahlung:	
— UVC	— 40–280
— UVB	— 280–320
— UVA	— 320–400
— UVA2	— 320–340
— UVA1	— 340–400
Sichtbares Licht	400–800
Infrarotstrahlung	800–10 ⁵
Radiowellen	10 ⁵ –10 ¹⁵

Tabelle 1 Elektromagnetisches Spektrum (7)

2.2.2 Arten der UV-Strahlung

Man unterteilt die ultraviolette Strahlung in die kurzwellige UVC-Strahlung, in die mittelwellige UVB-Strahlung und in die langwellige UVA-Strahlung. Diese Einteilung beruht auf konventioneller Übereinkunft sowie biologisch-physikalischen Gesetzen (7).

UVC (40-280 nm)

Das sehr kurzwellige UVC Licht gelangt nicht auf die Erdoberfläche, da es vor allem durch die Ozonschicht absorbiert wird. Dennoch wird es in gewissen Bereichen, wie zum Beispiel bei Xenonlampen und Quecksilberverdampflampen künstlich hergestellt. Da UVC Strahlen einen besonders reizenden Effekt auf die Bindehaut haben, sind im Umgang mit dieser Art von Strahlung unbedingt Schutzbrillen zu tragen. Da jedoch in den meisten Weltgegenden nur Wellenlängen >285 nm auf unsere Erde gelangen und somit das UVC Licht es nicht bis zur Erde schafft, spielt es im gesundheitlichen Bereich eine sehr geringe bzw. so gut wie keine Rolle (7).

UVB (280-320nm)

Die UVB Strahlen werden ebenfalls durch die Ozonschicht gefiltert, dennoch treffen ca. 10% der Strahlung auf die Erde. Der Anteil, der schlussendlich auf der Erde ankommt, hängt von dem Zustand der Ozonschicht ab (10). Da die UVB Strahlen Teil des Tageslichts sind, ist man somit täglich den Auswirkungen der Strahlen ausgesetzt. In die Haut dringen die Strahlen nur bis in die Basalzellschicht der Epidermis, da sie von der Haut sehr stark absorbiert werden (11). Doch diese Eindringtiefe reicht schon aus um erhebliche Schäden verursachen zu können. UVB Licht kann sowohl zu akuten als auch zu chronischen Schädigungen führen und bewirkt eine Menge von biologischen Vorgängen im Körper. Zur akuten biologischen Wirkung zählt der uns allen bekannte Sonnenbrand, welcher 12h – 24h nach Einwirkung der Strahlung auftritt. Ebenfalls kommt es zur Stimulierung der Melanozyten und somit zur Pigmentierung unserer Haut. Dies geschieht ca. 48h-72h nach der Exposition und wird somit als Spätpigmentierung bezeichnet. UVB Licht spielt auch bei der Synthese der Vorstufen des Vitamin D3 eine entscheidende Rolle. Zusätzlich wird das Immunsystem durch die Einstrahlung geschwächt und es kommt zu einer lichtinduzierten Immunsuppression. Es kommt zu zahlreichen phototoxischen Veränderungen. UVB Licht kann vor allem durch mutagene Reaktionen an der DNA bis zur Entstehung von Hautkrebs führen (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Melanom). UVB Strahlung reizt nicht nur die Haut, sondern hat auch Auswirkungen auf das Auge, weil es die Binde- und Hornhaut irritiert. Deshalb ist das Tragen einer Sonnenbrille mit 100% UV-Schutz genauso wichtig wie das Benutzen von Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor (7).

UVB Strahlung besitzt nicht die Fähigkeit Glasfenster zu durchdringen, aber im Wasser kann es sehr wohl seine Wirkung entfalten. In einer Tiefe von 0,5 m ist noch immer 40% der UVB Strahlung von der Wasseroberfläche vorhanden. Dies sollte man auch beim Schwimmen bedenken und sich ausreichend schützen (10).

UVA (320-400nm)

UVA kommt mit einer höheren Intensität als UVB und UVC im Sonnenlicht vor, deshalb darf man es im Hinblick auf die Hautkrebsentstehung und die Hautalterung nicht unterschätzen. Das UVA Licht dringt tief bis ins Bindegewebe

der Dermis ein, da es von den oberen Hautschichten nur schwach absorbiert wird (11).

Es bewirkt vor allem die Sofortbräunung und in höheren Dosen kann es auch zu einem Soforterythem führen. Dies ist jedoch von einem Sonnenbrand zu unterscheiden, da keine Schädigungen der Keratinozyten entstehen. Neben der Bräunung, die gleich nach der Strahlenexposition auftritt, führt es durch die Stimulation der Melaninsynthese schließlich auch zur Spätpigmentierung. UVA Licht kann nochmals eingeteilt werden in UVA1 (340-400nm) und UVA2 (320-340nm). Davon kann UVA2 aufgrund der Wellenlänge ähnliche Effekte wie UVB erzeugen, wie zum Beispiel eine stärkere Erythemerzeugung. Im Gegensatz zu UVB, kann UVA Licht das Fensterglas durchdringen und kann somit auch hinter der Fensterscheibe zu Schädigungen der Zellen führen und Auslöser von UVA bedingten Photodermatosen sein (7). Als anschauliches Beispiel für die UVA bedingten Hautschäden eignet sich die Abbildung 2. Hier sieht man einen 69-jährigen Mann, der 28 Jahre lang als Truckfahrer in den USA tätig war. Während seine rechte Gesichtshälfte ein dem Alter entsprechendes Hautbild aufweist, zeigt seine linke Hälfte des Gesichtes, welche er während den Autofahrten ungeschützt der Sonne aussetzte, starke sonnenbedingte Hautschäden (12).



Abbildung 2 69-jähriger Truckfahrer (12)

Die zwei Hauptfaktoren, welche die Intensität der Sonnenstrahlung beeinflussen, sind der Breitengrad und der Sonnenstand. Ebenso wird sie durch die Höhenlage und die atmosphärischen Bedingungen, zum Beispiel ob es bewölkt ist oder nicht, stark beeinflusst. Verstärkt werden kann die Strahlung durch Umgebungen mit Schnee, Wasser oder auch mit weißem Sand, da dadurch die Strahlen reflektiert werden (10). Jedenfalls besitzt das Tageslicht, unabhängig ob die Sonne scheint oder nicht, einen zu beachtenden UV-Anteil.

2.3 UV-induzierte Schäden der Haut

Die ultraviolette Strahlung, der man sich manchmal vielleicht gar nicht so bewusst täglich aussetzt, löst eine Menge Mechanismen in dem menschlichen Körper aus. Man zählt sie nicht umsonst zu den wichtigsten Umwelttoxinen, welche die Haut schädigen können.

Den Sonnenbrand, so wie jeder/jede ihn kennt, zählt man zu den akuten UV-Schäden, da er schon kurze Zeit nach der Sonnenexposition auftritt. Weiters zählt man die Bräunung der Haut, die Immunsuppression, Lichtschäden, Mutationen sowie die Produktion von Vitamin D zu den akuten Reaktionen der Haut, die durch die UV-Strahlung auftreten. Davon sind die chronischen Lichtschäden zu unterscheiden, wie die Lichtalterung der Haut und die Krebsentstehung, die durch Mutationen und die UV-bedingte Schwächung des Immunsystems begünstigt werden. UV-Licht ist nicht nur im Stande, akute oder längerfristige Schädigungen hervorzurufen, sondern kann auch der Auslöser für eine Sonnenallergie, die sogenannte Lichtdermatose sein (6, 13).

2.3.1 Photobiologische Reaktionen

Setzt man sich dem (Tages-)Licht aus und die UV-Strahlen treffen auf die Haut, werden verschiedene Mechanismen in Gang gesetzt.

Durch die Absorption tritt die Haut in Wechselwirkung mit der Strahlung. Dies bedeutet, dass die Energie von den Photonen auf lichtabsorbierende Moleküle, die so genannten Chromophore übertragen wird. Nach einem kurzen angeregten Zustand, in dem sich die Elektronen in energiereicheren Bahnen befinden, erfolgt die Energieabgabe und es kommt unter anderem zur Bildung sogenannter Photoaddukte. Jedes dieser Chromophore hat ein eigenes Absorptionsspektrum und nimmt entweder UVA oder UVB oder beides auf, manche absorbieren noch zusätzlich das sichtbare Licht. Das Absorptionsspektrum der Chromophore hat einen Einfluss darauf, wie tief die Strahlung in die Haut dringen kann. Die Position der Moleküle spielt ebenfalls eine Rolle. Bei einem weiteren gleichzeitig auftretenden Prozess, der Streuung, wird die Strahlung geschwächt, dadurch dass die Intensität aus der ursprünglichen Richtung abgelenkt wird. Dies ist ebenfalls von der Wellenlänge der eintreffenden Strahlen abhängig (6, 14).

Durch die photochemischen Reaktionen in der Haut werden nun viele weitere Prozesse in Gang gesetzt. Einer davon betrifft die DNA und es kommt durch die Absorption von überwiegend UVB Strahlung zu Veränderungen. Eine einzelne Sonnenbestrahlung führt zur Bildung von Cylobutan-Pyrimidin Dimeren (CPDs) und Pyrimidin (6-4) Pyrimidon Photoprodukten, die in weiterer Folge zu Mutationen an der DNA führen können (15). Bei der Bildung solcher Photoprodukte unterscheidet man den direkten von dem indirekten Weg. Der bereits oben beschriebene Prozess, also die Absorption der Photonen durch die DNA, wird als direkter Weg bezeichnet. Der indirekte Weg beschreibt die Erregung anderer Chromophore, welche im darauffolgenden Schritt mit der DNA interagieren. Im Gegensatz zu dem UVB Anteil der ultravioletten Strahlung wird der UVA Anteil nur in geringen Maßen von der DNA absorbiert. Die UVA bedingten Schäden der DNA erfolgen meist indirekt über endo- und exogene Photosensibilatoren wie zum Beispiel Melanin. Über daraufhin folgende komplexe Reaktionen werden unter anderem reaktive Sauerstoffspezies (ROS) gebildet, die wiederum Schäden verursachen können. Es können aber auch direkte Schäden durch den UVA Anteil entstehen, jedoch wird durch die UVB Strahlung über tausendmal mehr CPDs gebildet als bei UVA Strahlenbelastung (16).

Damit es durch all diese UV-bedingten Mechanismen schlussendlich nicht zu Mutationen an der DNA kommt, gibt es eine Menge Reparaturvorgänge, die diese Schäden beheben können. Den wichtigsten Reparaturvorgang, der an der DNA abläuft, bezeichnet man als Exzisionsreparatur. Dies ist kein einfacher Vorgang und benötigt eine Menge an Enzymen, die ihre Arbeit verrichten müssen. Grob läuft dieser Vorgang in vier Schritten ab: den Defekt in der DNA erkennen („recognition“), in der Nähe des Defektes einschneiden („incision“), den beschädigten Teil enzymatisch hinausschneiden („excision“) und ein neusynthetisiertes Stück hineinfügen („unscheduled DNA-synthesis“).

Trotz dieser Reparaturfähigkeit der Zellen kommt es immer wieder zu Schäden an der DNA, die nicht repariert werden können und somit in der DNA bleiben. Doch auch hier weiß der Körper sich mit Mechanismen wie Apoptose und Wachstumshemmung zu helfen. Damit wird verhindert, dass die geschädigte Zelle sich ungehindert vermehren kann und somit zur Krebsentstehung beitragen kann.

Neben den Schädigungen an der DNA kommt es durch die UV-Strahlung zu vielen weiteren Reaktionen, wie zum Beispiel zur Bildung freier Radikale, Veränderungen von Membranmolekülen und Proteinen sowie zur Lipidperoxydation (6).

2.3.2 Akute UV-Schäden

2.3.2.1 Sonnenbrand

Ein/eine jeder/jede hat wahrscheinlich schon einmal in seinem Leben Bekanntschaft mit ihm gemacht – dem Sonnenbrand. Abhängig von vielen Faktoren, unter anderem unter Berücksichtigung des individuellen Hauttyps (siehe Abbildung 4), kann der Sonnenbrand in ganz unterschiedlichen Erscheinungsformen auftreten. Das Spektrum erstreckt sich von einer leichten Rötung, die am nächsten Tag wieder verschwunden ist, bis hin zu schmerzhaften Blasenbildungen. Unabhängig von der Ausprägung darf man den, in unserer Gesellschaft oft verharmlosten, Sonnenbrand vor allem mit seinen Spätfolgen nicht unterschätzen.

Wie schon erwähnt hängt die Neigung zu Sonnenbränden von der Genetik des jeweiligen Menschen ab. Je nachdem wie viel und welche Art von Melanin vorhanden ist, ergibt sich der individuelle endogene Schutz der Haut vor der Sonnenbestrahlung. Die meisten Sonnenbrände entwickelt man in der Kindheit, da man in diesem Alter eine reagiblere Haut besitzt und meist auch mehr Aktivitäten im Freien unternommen werden. Erzeugt wird die Rötung der Haut (Erythem) hauptsächlich durch den UVB Anteil der Sonnenstrahlung. Durch das UVA Licht kann ebenfalls ein Erythem erzeugt werden, jedoch benötigt man hier die tausendfache Dosis. Denn es kommt ab einer Wellenlänge von 320 nm zu einem steilen Abfall des Aktionsspektrums. Dennoch beträgt der UVA Anteil 15% des erythematischen Effektes, da er, wie im Kapitel 2.2 „UV Strahlung“ bereits besprochen wurde, einen viel höheren Anteil an der Gesamtheit der Sonnenstrahlung ausmacht (6).

Setzt man sich nun höheren UV-Dosen aus und die eigene Pigmentierung reicht als Schutz nicht aus, kommt es zur einer Entzündungsreaktion der Haut, die als Rötung sichtbar wird. Diese kommt durch die UV-Strahlen bedingte Weitstellung der Gefäße sowie die Steigerung der Durchblutung zustande. Durch die zu hohe

Einwirkung der Sonnenstrahlen auf die Haut kommt es zur Apoptose der Keratinozyten, welche man nun als „sunburn cells“ bezeichnet. Setzt man sich weiter der Sonnenbestrahlung aus, kann es sogar zur Blasenbildung bis hin zu Nekrosen der Haut kommen (17). Der zeitliche Verlauf beginnt mit einer Rötung ca. 6-8 Stunden nach Einwirkung der Sonnenstrahlung, der Höhepunkt erfolgt nach 24-36 Stunden und nach ein bis zwei Wochen klingt der Sonnenbrand unter Abschuppung und Pigmentierung der Haut ab (5).

2.3.2.2 Pigmentierung

Neben dem Sonnenbrand ist die Bräunung der Haut der zweite Effekt des UV-Lichtes, der akut nach der Exposition auftritt. Man unterscheidet die Sofortbräunung (**immediate pigment darkening –IPD**) von der Spätbräunung (**persistent pigment darkening-PPD**). Die Sofortbräunung, die durch UVA Strahlung induziert wird, tritt schon kurze Zeit nach der Sonnenexposition auf und entsteht durch die Umverteilung und Veränderung des bereits in der Haut vorhandenen Melanins. Diese Art der Pigmentierung verschwindet jedoch innerhalb weniger Tage wieder vollständig. Im Gegensatz dazu kommt es bei der verzögerten Spätbräunung, die durch die UVB Strahlung bedingt ist, bei einmaliger Exposition zu einem Anstieg der Aktivität, bei wiederholter Sonnenlichtaussetzung kommt es sogar zur Vermehrung der Melanozyten in der Epidermis. Diese Form der Bräunung bleibt nun länger bestehen (15).

Jeder Melanozyt der Haut befindet sich in der Umgebung von 36 Keratinozyten, denen er seine Melanosome überträgt (siehe Abbildung 3). Die Anzahl der Melanosome in den Keratinozyten ist ausschlaggebend für die individuelle Pigmentierung der Haut (18). Es kommt zu Interaktionen zwischen den Melanozyten und den Keratinozyten und es werden durch Dendriten die melaninenthaltenden Melanosome vermehrt in die Keratinozyten der oberen Hautschichten befördert. Somit ist die Bräunung von außen sichtbar. Der Vorgang der Pigmentierung der Haut ist ursprünglich als Schutzmechanismus gegenüber weiteren Strahleneinwirkungen gedacht, da sich das Pigment wie eine Kappe dem Zellkern aufsetzt. Eine gebräunte Haut ist für viele Menschen in der heutigen Gesellschaft ein Schönheitskriterium und viele streben vor allem im Sommer nach einer gleichmäßigen Bräune. Doch wissen die Wenigsten, dass der Auslöser des

Bräunungsvorganges die bereits geschädigte Haut ist. Demnach gibt es strenggenommen auch keine „gesunde“ Bräune, da die Pigmentierung der Haut Studien zufolge bereits mit einer Schädigung der DNA verbunden ist (16).

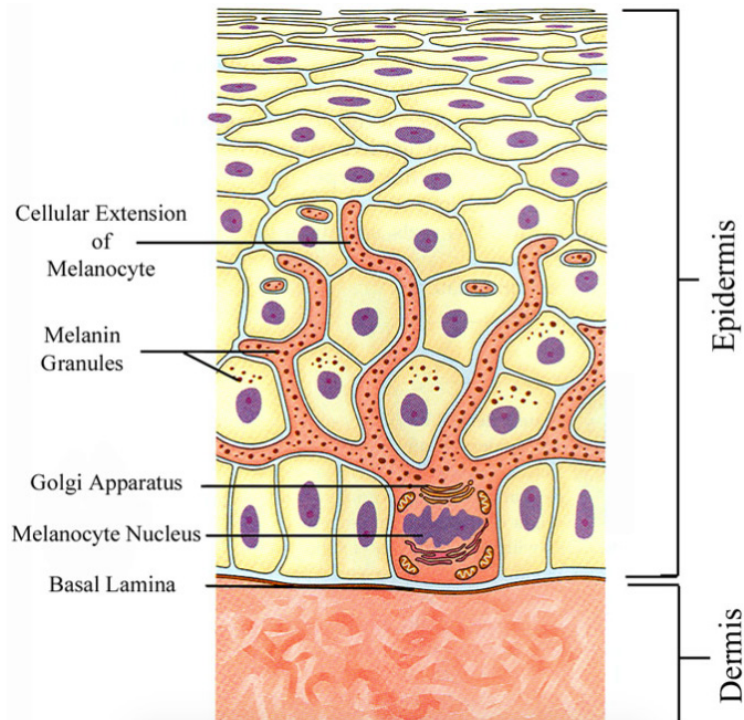


Abbildung 3 Melanozyt in der Umgebung von Keratinozyten (19)

2.3.2.3 Immunsuppression

UV-Strahlen können wesentliche Aspekte des Immunsystems unterdrücken. Diese Erkenntnis lässt sich gut am Beispiel der Herpes Simplex Virus Infektion, welche zum Herpes labialis (umgangssprachlich auch als Fieberblase bezeichnet) führen kann, veranschaulichen. Denn ein längerer Aufenthalt in der Sonne begünstigt das Auftreten einer neuen Herpesläsion an der Lippe. Dies ist auf die UV bedingte Immunsuppression, welche die Vermehrung der Viren fördert, zurückzuführen.

Sobald die Sonne auf die Haut trifft, kommt es zu verschiedenen molekularen Reaktionen, die an der Suppression des Immunsystems beteiligt sind. Es bewirkt die Bildung von immunsuppressiven Zytokinen wie zum Beispiel IL-10, zur Membran Lipid Peroxidation sowie zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies

(ROS). Es verursacht die Isomerisierung von der trans-Urocaninsäure in die immunsuppressive cis-Urocaninsäure, welche die Reparatur des Photoproduktes Cyclobutan Pyrimidin-Dimere (CPDs) hemmt. Weiters kommt es zur Aktivierung der Cyclooxygenase 2, die zur Produktion von hemmenden Prostaglandinen wie Prostaglandin E2 führt, und das Komplementsystem wird durch die UV-Strahlen ebenfalls aktiviert (20).

Welche Schäden die UV-Strahlen im Bereich der DNA verursachen können, wurde in den vorherigen Kapiteln schon ausführlich beschrieben. Solche Veränderungen an der DNA sind unter anderem der Auslöser für die, durch das UV-Licht verursachte, Immunsuppression. Dies geschieht meist über die Hochregulierung von immunmodulierenden Zytokinen. Die durch Isomerisierung gebildete cis-Urocaninsäure gilt seit 1987 als wesentliches Chromophor und Initiator der UV-induzierten Immunsuppression. Deshalb wird vermutet, dass die Menge der in der Haut vorkommenden cis-Urocaninsäure ein Maß für die Ausprägung der Immunsuppression sein kann. Die Langerhanszelle, bekannt als Antigenpräsentierende Zelle der Epidermis, wird in ihrer Funktion vorübergehend durch die UV-Strahlen unterbunden und zur Migration angetrieben. Dies bewirkt eine geringe Anzahl an Langerhanszellen in der Haut an Stellen wie im Gesicht, da es hier zu einer permanenten Einwirkung des Sonnenlichtes kommt. An bedeckten Stellen wie am Gesäß kommt es zu keinem Verlust der Langerhanszellen. Auch die natürlichen Killerzellen, die ein Teil des angeborenen Immunsystems sind und bei der Vernichtung von unerwünschten Zellen eine wichtige Rolle spielen, werden durch die ultraviolette Strahlung unterdrückt. Die Suppression der natürlichen Killerzellen ist von der Dosis der Strahlung abhängig, das heißt erst nach wiederholter UV-Exposition kommt es zu einer Verringerung der Zellaktivität der natürlichen Killerzellen. Die Monozyten tragen ebenfalls, durch die Produktion von immunsuppressiven Zytokinen wie IL-10, ihren Teil zur UV bedingten Immunsuppression bei (21).

Die Immunsuppression wirkt nicht nur lokal an den dem Sonnenlicht ausgesetzten Stellen, sondern wirkt auch systemisch auf den gesamten Organismus. Dies geschieht, da einige von den Keratinozyten produzierten Zytokinen ins Blut gelangen und Allgemeinsymptome wie Fieber auslösen können (6).

Da das Immunsystem der Haut bei der Erkennung von Krebszellen eine sehr wichtige Rolle spielt, begünstigt demnach eine Unterdrückung der Immunantwort

ebenfalls die Karzinogenese von Hautkrebs und hat somit auch chronische Auswirkungen. Die Krebszellen werden nun nicht mehr vom Immunsystem erkannt und können so ungehindert wachsen und sich vermehren (20).

2.3.3 Chronische UV-Schäden

2.3.3.1 Hautalterung

Durch die wiederholte UV-Exposition kommt es zur Zerstörung wichtiger Gewebselemente in der Dermis und Epidermis. Vor allem bedingt durch den UVA Anteil des Sonnenlichtes, aber auch durch geringe Teile des UVB Lichtes, kommt es zur sogenannten lichtinduzierten Alterung der Haut (Photoaging). Dies ist zu erklären durch die tiefere Eindringtiefe der UVA-Strahlen in die Dermis.

Allgemein kann man die Hautalterung in die intrinsische und die extrinsische Alterung (lichtbedingte Photoalterung) einteilen. Der intrinsische Alterungsvorgang beschreibt die natürliche Alterung der Haut, die mit fortschreitendem Alter stattfindet und altersabhängige Veränderungen mit sich bringt. Die sogenannte Photoalterung (extrinsische Alterung) ist am besten an Stellen wie im Gesicht und am Hals zu sehen, also an Stellen, die dauerhaft dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Dort zeigt sich im Vergleich zu kleidungsbedeckten Arealen eindeutig der Effekt des vorzeitigen Alterns durch die UV-Strahlung (22). Sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Hautalterung zeigen ähnliche klinische Merkmale, dennoch werden sie klar voneinander getrennt. Die Schwere, das Manifestationsalter und auch die Menge der Veränderungen werden durch die Wirkung der UV-Strahlen sehr verstärkt (23).

Wenn die Epidermis der Sonnenstrahlung ausgesetzt wird, kommt es zur Produktion von Enzymen, unter anderem werden Matrix-Metalloproteasen (MMPs) und Heparanasen produziert, welche zum Abbau von elastischen und kollagenen Fasern führen und somit zur Schlaffheit der Altershaut beitragen. Es führt zu Struktur und Funktionsveränderungen in der Epidermis, in der Basalmembran und der Dermis (22). In der UV-gealterten Haut findet man eine Verdickung der Epidermis, ein Anstieg der Matrix-Metalloproteinasen sowie eine dermale Elastose. Die Elastose gehört zu den Hauptmerkmalen von Licht geschädigter Haut und charakterisiert sich durch die Zunahme von Elastin in der gesamten Dermis. Sie präsentiert sich mit einer leicht gelblichen und vorgewölbten

Oberfläche. Die Photoalterung der Haut wird durch verschiedenste Mechanismen auf molekularer Ebene ausgelöst wie zum Beispiel durch mitochondriale Schädigung, Schäden an den Telomeren der DNA, Proteinoxidationen und Rezeptor getriggerte Signalwege (24).

Charakteristisch für das klinische Bild der lichtbedingten Hautalterung sind die tiefen Falten, Pigmentstörungen, erweiterte Äderchen (Telangiektasien) und immer schlaffer und rauer werdende Haut. Es entsteht eine lederartig aussehende Haut (22).

2.3.3.2 UV-Karzinogenese

Es besteht heutzutage kein Zweifel mehr, dass durch die UV-Exposition Krebs entstehen kann und somit die UV-Strahlung als karzinogen gilt.

Generell wird das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) von den Nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) unterschieden. Unter den Begriff NMSC fallen das Plattenepithelkarzinom sowie das Basalzellkarzinom.

Dass man durch zu starke bzw. zu lange Sonnenexposition einen Sonnenbrand bekommen kann, ist allen bekannt. Doch auch wenn es zu keiner Rötung der Haut kommt - man spricht von einer sogenannten suberythemalen Dosis - verursacht die Strahlenbelastung durch ihre chronische kumulative Wirkung erhebliche Schäden, was schlussendlich bis zur Krebsentstehung führen kann. Diese Gesamtdosis, die über Jahrzehnte erreicht wird, beeinflusst das Ausmaß der Hautschädigungen und die Krebsentstehung enorm (25). Das Basalzellkarzinom sowie das Plattenepithelkarzinom entstehen vor allem durch die kumulative Strahlenbelastung über Jahre hinweg an Stellen mit dauerhafter Sonneneinstrahlung wie den Handrücken, dem Nacken oder dem Gesicht. Im Gegensatz dazu betrifft das Melanom überwiegend Stellen des Körpers, die nur intermittierend aber dafür intensiver Strahlung ausgesetzt sind. Also jene Stellen, wie der Rücken bei Männern oder die Unterschenkel der Frau, die lange Zeit kein Sonnenlicht abbekommen und dann zum Beispiel im Urlaub auf Sonnenstrahlen mit hoher Intensität treffen. Deshalb betrifft das Melanom auch eher die Berufsgruppe, die sich nur für Urlaube oder am Wochenende der Sonne intensiv aussetzt und sich ansonsten in Büros aufhält. Daraus resultiert dann meist ein

schmerzhafter Sonnenbrand, der ein Risikofaktor für das Melanom darstellt. Die in der Kindheit erworbenen Sonnenbrände nehmen hier eine ganz besonders wichtige Stellung ein. Fünf oder mehr Sonnenbrände in der Jugend können das Risiko an einem Melanom zu erkranken verdoppeln (26).

Die ultraviolette Strahlung zählt zu den wichtigsten Karzinogenen in der heutigen Zeit (27). Vor allem der UVB Anteil wird direkt von der DNA absorbiert und gilt deshalb als besonders karzinogen. Aber auch der UVA Anteil trägt zur Karzinogenese bei (25).

Wie schon beschrieben kommt es durch die UV-Strahlung zu zahlreichen Veränderungen in der Zelle, unter anderem zu DNA Schäden wie Mutationen oder zur Bildung freier Radikale, welche ebenfalls schädlich auf das Erbgut wirken.

Diese Mutationen können schlussendlich über mehrere Mechanismen zur Entstehung von Krebs führen. Wenn man nun den Vorgang der Karzinogenese etwas genauer betrachtet, kann man 3 Phasen unterscheiden:

- Initiation
- Promotion
- Progression

Die erste Phase, die Initiation, wird durch die DNA Mutation ausgelöst. Diese bleibt nun so lange inaktiv, bis gewisse Wachstumsreize auf sie wirken. Wirken nun solche Wachstumsreize auf die mutierte Zelle und es kommt zur Vermehrung, ist bereits die zweite Phase, die Promotion eingetreten. Am Ende folgt nun die Progression, bei der es zu einer ungehinderten Vermehrung der mutierten Zellen kommt (28).

Wichtig ist noch zu erwähnen, dass bei der Karzinogenese die Mutationen meist bestimmte Gene betreffen, nämlich diejenigen, die für die Regulation des Zellzyklus bzw. des Zellwachstums zuständig sind, wie zum Beispiel Tumorsuppressorgene und Onkogene.

Ganz allgemein betrachtet kommt es bei der Krebsentstehung zu einer Inaktivierung der Tumorsuppressorgene, welche normalerweise das Wachstum der Zellen unterbinden und zu einer Aktivierung der Onkogene, die einen wachstumsstimulierenden Effekt auf die defekten Zellen ausüben. Bei den verschiedenen Hautkrebsarten sind vor allem das Tumorsuppressorgen TP53, das Patched Gen und das Ras-Onkogen H-Ras zu nennen, da in diesen vermehrt

Mutationen bei den verschiedenen Hautkrebsarten nachgewiesen wurden. Natürlich gibt es eine Reihe weiterer Gene, die ebenfalls betroffen sind.

Das Tumorsuppressorgen TP53 liegt auf dem Chromosom 17p13.1 und codiert für das Protein p53 (29). Dieses Protein hat die Aufgabe die DNA Reparaturmechanismen zu aktivieren oder falls nötig die Apoptose einzuleiten. Somit spielt es eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Durch die UV-Strahlung kommt es zu einer UV-charakteristischen Cytidin zu Thymidin Transition im TP53, welches zu einem Funktionsausfall des Proteins führt. Dies bewirkt eine unkontrollierte Proliferation der entarteten Zellen, was schlussendlich zur Krebsentstehung führt. Bei mehreren Hautkrebsarten wie dem Plattenepithelkarzinom und dem Basalzellkarzinom ist das Tumorsuppressorgen TP53 mit Mutationen betroffen und somit ein wichtiger Teil des Reparaturmechanismus nicht mehr funktionsfähig (15).

Das Patched Tumorsuppressorgen ist für die Zellregulierung sowie für die Zelldifferenzierung zuständig. Auch hier gilt, kommt es zu Mutationen, kann Krebs ungehindert entstehen (28). Dieses Tumorsuppressorgen ,welches sich auf Chromosom 9q befindet, spielt überwiegend bei der Entstehung des Basalzellkarzinoms eine wichtige Rolle (30).

Als letztes ist noch das wachstumsfördernde Ras-Onkogen H-Ras zu nennen, das ebenfalls in der UV-induzierten Karzinogenese eine Rolle spielt. Durch die UV-Strahlung kommt es zu einer aktivierenden Mutation des Onkogens was zu einer erhöhten Zellproliferation führt (29).

Aber auch die Schädigung des Immunsystems trägt seinen Teil zur Krebsentstehung bei. Durch die UV-Strahlung kann das Immunsystem nicht mehr so funktionieren wie es eigentlich sollte und somit wird auch die Tumorüberwachung dadurch beeinflusst. Dies begünstigt nun wiederum die Tumorentstehung (25).

Natürlich besitzt die Zelle auch viele Schutzmechanismen um solch eine Vermehrung der geschädigten Zellen und somit die Tumorentstehung verhindern zu können. Hier sind vor allem einmal der Wachstumsstillstand („growth arrest“) der Zelle und die anschließende DNA Reparatur zu nennen. Wenn dies nicht möglich ist, kommt es zum Tod der Zelle durch die Apoptose. Doch leider laufen diese Reparaturmechanismen nicht immer fehlerfrei ab und somit ist die korrekte Wiederherstellung nicht garantiert. Bei der Karzinogenese sind genau solche

Gene, die bei den Reparaturmechanismen beteiligt sind, von Mutationen betroffen und können deshalb die mutierten Zellen nicht mehr aufhalten sich zu vermehren (28). Daraus resultiert schlussendlich die Entstehung eines malignen Tumors.

2.4 Wie kann ich mich vor dem UV-Licht schützen? – Allgemeine Prophylaxe

Jeder Mensch setzt sich täglich mehr oder weniger stark dem Sonnenlicht und somit der UV-Strahlung aus. Dennoch wissen die wenigsten, wie man sich vor den kurzzeitigen und besonders vor den langfristigen Folgen der UV-Belastung richtig schützen kann. Durch die zunehmende Inzidenz von Hautkrebs nimmt die Prävention eine immer wichtigere Rolle ein. Durch einen bewussten Umgang mit der UV-Strahlung und die korrekte Durchführung der Prävention können schwerwiegende Folgen sowohl für die Person selbst als auch für das gesamte Gesundheitssystem verhindert werden. Die konsequente Anwendung von Sonnenschutzpräparaten ist der erste Schritt in Richtung Prophylaxe von lichtinduzierter Hautalterung bzw. UV-induzierten bösartigen Tumorerkrankungen. Jedoch darf die Anwendung von Sonnenschutzpräparaten nicht dazu verleiten, den Aufenthalt in der Sonne auf ein Vielfaches des Nötigen auszudehnen und dabei insbesondere die Schutzwirkung der Präparate zu überschätzen.

Demnach ist die Aufklärung über die Wichtigkeit solcher Präventionsmaßnahmen ein wesentlicher Schritt, um der steigenden Inzidenz entgegenzuwirken.

Natürlich hat unser Körper auch hier Wege gefunden, sich vor der Sonneneinstrahlung selbst zu schützen. Somit sind wir nicht restlos auf externe Schutzmittel angewiesen, denn die Mechanismen unseres Körpers tragen einen wesentlichen Teil zum Schutz bei.

Diese körpereigenen Schutzmechanismen werden als endogene Photoprotektion bezeichnet. Im Gegensatz dazu werden alle externen Maßnahmen, die man als Sonnenschutz verwenden kann, als exogene Photoprotektion bezeichnet. Wobei man darauf hinweisen muss, dass der endogene Schutzmechanismus alleine nicht ausreichend vor der Intensität der Sonneneinstrahlung mit all ihren Auswirkungen schützen würde (31). Denn der Eigenschutz der Haut wird nach kürzester Zeit direkter Sonneneinstrahlung unwirksam. Eine nicht vorgebräunte Haut verliert nach 10-40 min Sonnenbestrahlung an Eigenschutz, deshalb ist für längere Aufenthalte in der Sonne der Einsatz von Sonnenschutzmitteln dringend erforderlich (11).

Endogene Photoprotektion:

Die Bildung von Melanin in der Haut stellt einen der wichtigsten Schutzmechanismen des Körpers vor der UV-Einstrahlung dar. Durch Absorption, Reflexion und Streuung schützt es die Haut vor der Sonneneinstrahlung. Außerdem wirkt es photoprotektiv, indem es als Radikalfänger fungiert.

Bei der dunkelhäutigen Bevölkerung weist die Haut von Natur aus ein LSF (Lichtschutzfaktor) von 13,4 auf. Dies ist durch den erhöhten Gehalt von Melanin in der Epidermis zu erklären. Aus diesem Grund zählt in dieser Bevölkerungsgruppe der Hautkrebs (NMSC und das Melanom) auch eher zu den selten vorkommenden Hautkrebsarten. Die MED (=minimale Erythemdosis; jene Strahlendosis, die notwendig ist um eine Rötung auszulösen) ist um 6-33 Mal größer als bei den überwiegend hellhäutigen Europäern (32).

Eine weitere Schutzreaktion des Körpers ist die Bildung der sogenannten Lichtschwiele. Darunter versteht man eine Verdickung der Hornschicht (Stratum corneum), die durch die UV-induzierte Zunahme der Teilung der Basalzellen entsteht. Auch verschiedene Enzyme wie die Superperoxidase, die Glutathionperoxidase oder die Urokinase sind Teil des endogenen Schutzes und wirken photoprotektiv.

Sind alle diese Mechanismen als Schutz nicht ausreichend und kommt es trotzdem zu Schäden der DNA, wird auf die enzymatisch gesteuerten Reparaturmechanismen der Zelle zurückgegriffen. Diese können dann die DNA Schäden ausschneiden und somit entfernen. Versagen auch diese, kann der Körper die Apoptose einleiten und somit stark geschädigte Zellen zerstören und die Proliferation dieser verhindern. Trotzdem kommt es bei Überschreitung der Kapazität der Schutzmechanismen zur Bildung von Hautkrebs (31).

Zusammengefasst stellen die Bräunung der Haut, die Lichtschwiele und der Reparaturvorgang der Zelle die drei natürlichen Schutzmechanismen des Körpers vor der UV-Strahlung dar.

Exogene Photoprotektion:

Unter den Begriff exogene Photoprotektion fallen nun alle Maßnahmen, die man setzt, um sich vor der Sonneneinstrahlung zu schützen. Dazu gehören der textile Sonnenschutz durch das Tragen von lichtdichter Kleidung, der bewusste Umgang

mit der Sonne, sprich das Meiden der Mittagssonne und natürlich das Verwenden von Lichtschutzpräparaten.

Bevor man sich die Frage stellt, welches Sonnenschutzmittel man nun verwenden muss, sollte man zunächst die aktuelle UV-Belastung beurteilen. Dabei ist es auch wichtig auf die geographische Höhenlage, sowie auf Aspekte wie den derzeitigen Sonnenstand und die Luftverschmutzung zu achten. So nimmt die UV-Energie um 15-20% pro 1000 Höhenmeter zu. Dies ist vor allem beim Wintersport zu berücksichtigen. Die individuelle Lichtempfindlichkeit der Haut darf dabei auch nicht außer Acht gelassen werden (31).

Aufgrund der genetisch festgelegten Pigmentierung der Haut, der individuellen Neigung zu Sonnenbränden sowie der unterschiedlichen Fähigkeit Melanin zu bilden, kann man nach Fitzpatrick sechs Hauttypen unterscheiden:

Typ	1	2	3	4	5	6
						
Merkmale	helle Haut Sommersprossen blonde oder rote Haare blaue oder grüne Augen	helle Haut blonde Haare blaue oder grüne Augen	dunkle Haare braune Augen	dunkle Haut dunkle oder schwarze Haare braune Augen	dunkle Haut schwarze Haare dunkle Augen	schwarze Haut schwarze Haare schwarze Augen
Reaktion der ungeschützten Haut auf 30 Min. Besonnung im Juni	immer Sonnenbrand, niemals Bräunung	immer Sonnenbrand, schwache Bräunung	leichter Sonnenbrand, gute Bräunung	kein Sonnenbrand, immer Bräunung	kein Sonnenbrand	kein Sonnenbrand
Eigenschutzzeit der Haut	5-10 Minuten	10-20 Minuten	20-30 Minuten	ca. 45 Minuten	ca. 60 Minuten	ca. 90 Minuten

Abbildung 4 Hauttypen 1-6 (33)

Hier nun die wichtigsten Maßnahmen um sich ausreichend vor der UV-Strahlung zu schützen:

➤ Vermeiden der Mittagssonne:

Der effektivste und wichtigste Schutz stellt den richtigen Umgang mit der Sonne dar. Hiermit ist das Meiden der Mittagssonne (zwischen 11 Uhr bis 16 Uhr) gemeint. Denn in dieser Zeit ist die UV-Einstrahlung auf die Erdoberfläche am höchsten, da zu dieser Zeit die Strahlung die kürzeste Distanz durch die Atmosphäre durchdringen muss. Am Morgen und am Abend hingegen strahlt relativ mehr langwelliges Licht mit einer geringeren Intensität ein, das deshalb weniger schädlich ist (32, 34).

➤ Textiler Sonnenschutz:

Ebenso wichtig wie das Vermeiden der Mittagssonne ist das Tragen von lichtdichten Textilien, sowie Hüten mit breiter Krempe und Sonnenbrillen mit 100% UV-Schutz. Bei den Textilien gilt: je dichter ein Stoff gewebt ist und je dunkler seine Farbe ist, desto besser schützt er vor den Sonnenstrahlen (34).

UV-Schutzmaßnahme	UV- oder Lichtschutzfaktor
UV-Schutzkleidung (nach UV Standard 801)	20 – 80
Dichte Baumwollkleidung (nach UV Standard 801)	ca. 20
Sonnenschutzcreme bei richtiger Anwendung (LSF)	1 – 30
Leichte Baumwollkleidung (nach UV Standard 801)	ca. 2 – 10
Schatten unter einem Baum	ca. 5 – 15
Schatten unter einem Sonnenschirm (ohne speziellen UV-Schutz)	ca. 15
Sonnenschirm (mit UV-Schutz)	40 – 80

Tabelle 2 UV-Schutzmaßnahmen (35)

➤ Sonnenschutzmittel:

An allen Körperstellen, die nicht durch Kleidung vor der UV-Strahlung geschützt werden, ist das tägliche Auftragen von Lichtschutzpräparaten mit einem LSF von mindestens 15 nötig. Der Notwendigkeit der täglichen

Nutzung von Sonnenschutzmitteln wird oft zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Dies ist vor allem für die kumulative Wirkung der UV-Strahlung wichtig, denn auch eine geringe UV-Strahlenbelastung unterhalb der MED kann zur kumulativen Schädigung der Haut beitragen (34).

Sonnenschutzmittel – worauf muss man achten?

Wie oben bereits erwähnt, ist das Verwenden von Sonnenschutzpräparaten bei der Präventionsarbeit bezüglich der UV-Strahlung unverzichtbar.

Die meisten Lichtschutzmittel der heutigen Zeit bestehen aus einer galenischen Grundlage und aus spezifischen Lichtschutzsubstanzen, deren Konzentration zwischen 4 und 40% liegen kann (34).

Man unterscheidet bei diesen aktiven Lichtschutzsubstanzen zwischen chemischen und physikalischen Filtern:

- Chemische Filter: gewährleisten den Schutz vor der ultravioletten Strahlung durch Absorption, das heißt energiereiche Strahlung wird absorbiert und als energieärmere Strahlung abgegeben. Hier kann es gelegentlich durch die Lichtschutzpräparate oder ihre Derivate zu allergischen oder phototoxischen Reaktionen kommen.
- Physikalische Filter: schützen, indem sie die UV-Strahlung reflektieren, streuen sowie absorbieren und damit abschwächen. Im Gegensatz zu den oben genannten chemischen Filtern, kommt es hier zu keinen Unverträglichkeitsreaktionen (31).

LSF (Lichtschutzfaktor); SPF (sun protection factor):

Der Lichtschutzfaktor (LSF) gibt an wie viel länger man sich mit durch Sonnenschutzmittel geschützter Haut in der Sonne aufhalten kann bis ein Sonnenbrand im Vergleich zur ungeschützten Haut entsteht. Er dient somit als Orientierung beim Kauf eines Sonnenschutzpräparates. Der LSF wird durch folgende Methode festgelegt:

Durch Bestimmung der MED vor und nach dem Auftragen des Sonnenschutzmittels ergibt sich folgende Formel:

$$LSF = \frac{MED \text{ mit Lichtschutzmittel}}{MED \text{ ohne Lichtschutzmittel}}$$

Unter der MED versteht man jene Dosis an UVB Strahlung, die eine gerade erkennbare Rötung induziert. Diese Dosis ist individuell verschieden und ergibt sich aus dem individuell festgelegten Hauttyp, dem bereits vorhandenen Eigenschutz der Haut und der Intensität der Sonneneinstrahlung.

Um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Sonnenschutzmittel zu ermöglichen, entwickelte die Arbeitsgruppe COLIPA eine standardisierte Vorschrift zur UVB-Lichtschutzfaktor Bestimmung. Doch auch trotz standardisierten Vorgaben darf der LSF nicht überbewertet werden. Denn die vorgeschriebene Menge von $2\text{mg}/\text{cm}^2$ ist wesentlich höher als die im Alltag tatsächlich von den Anwendern/Anwenderinnen verwendete Menge. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Regel nicht mehr als $0,5\text{mg}-1,0\text{mg}/\text{cm}^2$ Sonnenschutzmittel verwendet wird. Da der angegebene LSF sich aber auf die geforderte Menge von $2\text{mg}/\text{cm}^2$ bezieht, bedeutet dies, dass die Schutzwirkung stark reduziert wird. Durch die meist zu sparsame Anwendung kann der LSF um den Faktor 2-4 sinken. Das heißt also, verwendet man ein Präparat mit dem LSF 50, kann es durch Verwendung von einer unzureichenden Menge auf den LSF 12,5 sinken. Dies ist auch ein Grund warum empfohlen wird, eher Präparate mit höherem Lichtschutzfaktor zu bevorzugen. Schaut man sich die Reduktion der UVB Strahlung in Abhängigkeit vom LSF an, werden bei einem LSF von 20 ca. 95% absorbiert, bei einem LSF von 50 ca. 98% (31).

Ebenfalls zu beachten ist, dass der LSF lediglich die Schutzwirkung gegen den UVB Anteil der UV-Strahlung angibt. Seit den 1980er Jahren weiß man, dass nicht nur der UVB Anteil der ultravioletten Strahlung, sondern auch der UVA Anteil Schäden in der Haut verursachen kann. Deshalb beinhalten seit diesem Zeitpunkt Sonnenschutzpräparate nicht nur UVB-Filter sondern auch UVA-Filter (36).

Laut den Empfehlungen der EU Kommission von 2006, soll der UVA-Schutzfaktor mindestens ein Drittel von dem angegebenen LSF betragen. Das heißt, wenn der LSF 30 beträgt, muss der UVA Schutzfaktor 10 betragen. Wenn ein Präparat diese Vorgabe einhält und es den entsprechenden UVA Schutz enthält, ist es mit dem UVA Siegel gekennzeichnet (37).

Auch die Wasserfestigkeit eines Sonnenschutzmittels ist von großer Bedeutung und man sollte gewisse Punkte beachten. Generell gilt ein Produkt als wasserfest, wenn der LSF nach zwei mal 20 min Wasserkontakt noch 50% des Ausgangwertes beträgt. Es ist darauf hinzuweisen, dass es ein vollkommen wasserfestes Sonnenschutzmittel nicht gibt. Deshalb sollte man Versprechungen aus Werbungen wie „wasserfeste Sonnenschutzmittel“ mit Vorsicht bewerten. Alleine durch das Abtrocknen nach dem Schwimmen, geht ein erheblicher Teil der Sonnenschutzmittel verloren. Somit wird nach jedem Wasserkontakt ein erneutes Auftragen des Sonnenschutzmittels empfohlen um den entsprechenden LSF wieder zu erreichen (11).

Natürlich kann es aber bei Sonnenschutzpräparaten, wie bei jeder Substanz, auch zu unerwünschten Wirkungen kommen. Jedoch handelt es sich hier stets um das mögliche Auftreten von Irritationen der Haut bzw. allergischen Reaktionen auf gewisse Inhaltsstoffe, die sich zusätzlich in den Lichtschutzmitteln befinden (Duftstoffe, Konservierungsmittel etc.) (38).

Weiters besteht bis heute eine noch nicht vollständig abgeklungene Meinungsverschiedenheit, die sich mit dem negativen Einfluss von Sonnenschutzpräparaten auf den Vitamin D Spiegel und folglich auf den Kalziumhaushalt beschäftigt. Klinische Untersuchungen geben dafür jedoch keinerlei Anhalt. Eine Studie aus Australien zeigt, dass die Personen, die regelmäßig ein Sonnenschutzmittel verwendet haben, keinen niedrigeren Vitamin D Haushalt haben im Vergleich zu den Personen, die keine Sonnenschutzpräparate benutzt haben (39).

Einige Studien berichten auch über ein erhöhtes Melanomrisiko bei der Verwendung von Sonnenschutzmitteln. Doch in einer durchgeführten Metaanalyse von 18 Studien konnte dieser Zusammenhang nicht belegt werden (40). Vermutlich ist diese Annahme auf das trügerische Gefühl der Sicherheit, das durch das Verwenden von Sonnenschutzmitteln ausgelöst wird, zurückzuführen. Denn das Auftragen von Sonnencreme verleitet viele Leute dazu, längere Zeit in der Sonne zu bleiben. Zudem erfolgt die Anwendung von Sonnenschutzmitteln meist inadäquat und so besteht durch die längeren Sonnenliegenzeiten und dem inadäquaten Schutz eine intensivere Einwirkung des UV-Lichtes (34).

Zusammengefasst sollte man bei der Wahl des Sonnenschutzmittels folgende Punkte beachten:

- Man sollte ein Sonnenschutzpräparat mit einem LSF von mind. 15 wählen.
- Die Auftragung des Sonnenschutzpräparates sollte 30 min vor der Sonnenexposition erfolgen.
- Da Wasser kein UV-Schutz aufweist, sollte man sofern ein Bad vorgesehen ist ein wasserfestes Präparat wählen und dies nach dem Baden sofort erneut auftragen, damit der Schutz wieder gegeben ist.
- Das Präparat soll sowohl einen Schutz gegen UVA, also auch gegen UVB Strahlung aufweisen (41).

2.5 Aktinische Keratose

(=solare Keratose, aktinische Präkanzerose, senile Keratose)

Obwohl der Begriff der „aktinischen Keratose“ in der Bevölkerung nicht weit verbreitet ist und die wenigsten Leute sich unter dieser Bezeichnung etwas vorstellen können, macht ein großer Teil der Menschheit im Laufe seines Lebens Bekanntschaft mit dieser Hautveränderung. Dies betrifft vor allem diejenigen, die viel Zeit ihres Lebens im Freien verbracht haben und somit lange und intensiv der Sonnenstrahlung ausgesetzt waren.

1.1.1 Definition

Als aktinische Keratose (von griechisch „aktis“ = Strahl und „keras“ = Horn) bezeichnet man kutane Läsionen, die als Reaktion auf kumulative Exposition gegenüber der UV-Strahlung entstehen. Dabei kommt es zur Proliferation von atypischen epidermalen Keratinozyten (29).

1926 wurde erstmals das Erscheinungsbild der aktinischen Keratose durch den deutschen Dermatologen Freudenthal beschrieben (42). 1958 wurde der Begriff „aktinische Keratose“ von Pinkus eingeführt (43). Eine Zeit lang wurde die aktinische Keratose als Präkanzerose bzw. schlichtweg als ein kosmetisches Problem angesehen. Demnach wurde dem Krankheitsbild der aktinischen Keratose nur geringe Aufmerksamkeit geschenkt, das in keiner Behandlung der aktinischen Keratose resultierte (44).

Über die exakte Definition der aktinischen Keratose war man sich lange nicht einig. Von den einen wurde sie als intraepitheliale keratinozytische Dysplasie definiert, welche in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann. Von den anderen wurde sie als In-situ Plattenepithelkarzinom angesehen, welches in ein invasives Stadium übergehen kann (siehe Abbildung 6).

Durch intensive Beobachtungen und daraus resultierenden neuen Erkenntnissen in Bezug auf die Histopathologie, hat sich die zweite Definition durchgesetzt und die aktinische Keratose wird heutzutage ausschließlich als Frühform des Plattenepithelkarzinoms der Haut (In-situ Plattenepithelkarzinom) definiert (45).

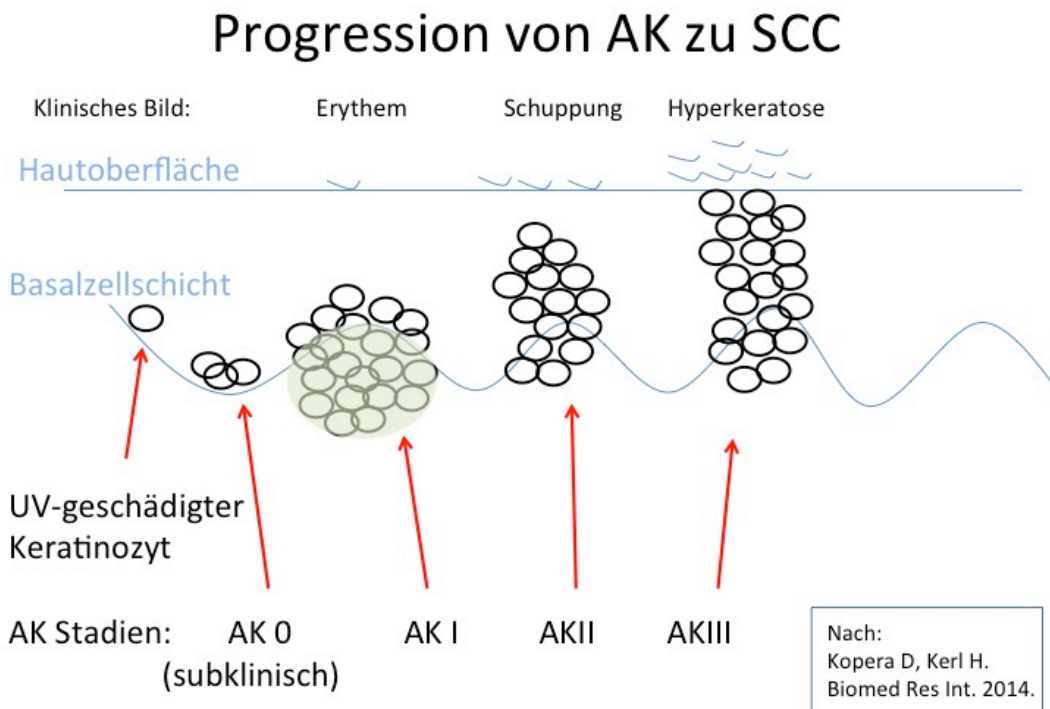


Abbildung 5 Entwicklung der aktinischen Keratose (46)

2.5.1 Epidemiologie

Die genaue Zahl der weltweiten Prävalenz der aktinischen Keratose ist weiterhin unbekannt. Der Grund dafür ist, dass die wenigstens Länder diese Diagnose im Krebsregister erfassen und somit keine präzisen Studien bezüglich der Epidemiologie veröffentlicht werden können. Zusätzlich ist es weiterhin so, dass nur ein geringer Teil der Bevölkerung, aufgrund der oft fälschlicherweise als harmlos angesehenen Hautveränderung der aktinischen Keratose, einen/eine Arzt/Ärztin aufsucht. Somit geht man von einer hohen Dunkelziffer aus. Jedoch kann man generell sagen, dass die aktinische Keratose in Ländern mit sehr hoher UV-Intensität wie zum Beispiel in Australien, eine weitaus höhere Prävalenz aufweist als in Ländern, die nördlich des Äquators liegen. Weiters steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter an und betrifft deshalb fast ausschließlich den älteren Teil der Bevölkerung. Laut der WHO geht man von 278 Millionen Leuten weltweit aus, die an aktinischer Keratose leiden. Davon befinden sich 130 Millionen in Europa (47).

Die Prävalenzdaten aus diversen Studien von Europa weisen zum Teil eine erhebliche Schwankungsbreite auf. Laut einer Studie aus England beträgt die

Prävalenz der >40 Jährigen Männer 15%, bei den Frauen liegt sie bei 6%. Die über 70 jährige Bevölkerung weist bereits eine Prävalenz von 34% bei den Männern und 18% bei den Frauen auf. Dies zeigt den deutlichen Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter auf (48). Aus einer Studie aus Deutschland geht hervor, dass momentan 1,7 Millionen Menschen aufgrund aktinischer Keratose in Deutschland in Behandlung sind. Hier ist jedoch wieder zu bedenken, dass die tatsächliche Zahl der an aktinischer Keratose erkrankten Personen wesentlich höher ist. Diese Studie berichtet über eine gesamte Prävalenz von 2,7%. Mit zunehmendem Alter wächst diese bei den 60 bis 70 Jährigen auf 11,5% (49). Die erste Studie zur Prävalenz von aktinischer Keratose in Österreich gibt eine Prävalenz von 3% bei den über 30 Jährigen an und liegt damit deutlich höher als die anderen bis jetzt veröffentlichten Studien in Europa. Dies ist jedoch auf das hohe Durchschnittsalter der Probanden und Probandinnen von 63 Jahren bei den Frauen und 65 Jahren bei den Männern zurückzuführen. Diese Studie wurde in 49 dermatologischen Praxen mit insgesamt 4449 Probanden durchgeführt (50).

Eine weitaus höhere Prävalenz als in Europa zeigt sich bei der hellhäutigen Bevölkerung in Australien. Hier beträgt die Prävalenz bei den 30 bis 70 Jährigen 55% bei den Männern und 37% bei den Frauen (51).

In den letzten Jahrzehnten ist es zu einer deutlichen Zunahme der aktinischen Keratose und deren Spätfolge dem Plattenepithelkarzinom gekommen. In der kaukasischen Bevölkerung wird seit 1960 ein Anstieg der Inzidenz von NMSC um 3 bis 8% pro Jahr beobachtet. Hierfür gibt es eine Menge Faktoren, die eine Rolle spielen. Einen großen Teil trägt der demografische Wandel mit einem immer höheren Anteil der älteren Bevölkerung bei und somit einer Veränderung der Bevölkerungsstruktur. Außerdem ist es in den letzten Jahrzehnten zu einer veränderten Freizeitgestaltung gekommen mit wesentlich mehr Aktivitäten im Freien, was zu einer höheren UV Exposition führt (52). Nach dem 2. Weltkrieg gewannen Sonnenurlaube immer mehr an Popularität, welche bis dahin nicht üblich waren. Eine gebräunte Haut wurde mehr und mehr zu einem Schönheitsmerkmal (53). Zusätzlich hat sich auch der Kleidungsstil im Laufe der Zeit verändert. Heutzutage werden eher knappere und lichtdurchlässigere Kleidung bevorzugt. Somit gelangt auch dadurch mehr UV-Strahlung auf unsere Haut (52).

2.5.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Aktinische Keratose entsteht durch die chronische Einwirkung von UV-Strahlung auf die Haut. Typische Risikofaktoren bezüglich aktinischer Keratose sind einerseits das zunehmende Alter und andererseits das männliche Geschlecht. Letzteres liegt vermutlich an den häufiger im Freien ausgeführten Berufen bei Männern sowie an der im Alter oft entstehenden Alopezie (54). Dies bietet wiederum mehr ungeschützte Angriffsfläche für die UV-Strahlung im Kopfbereich. Es gibt jedoch noch viele weitere Risikofaktoren, die man im Rahmen der kumulativen Exposition gegenüber der UV-Strahlung beachten sollte. Hier spielen einerseits geografische Faktoren eine Rolle, aber auch die vermehrt in der Sonne verbrachte Freizeit und das Berufsleben zählen zu den Hauptrisikofaktoren. Wie bereits erwähnt, gehören vor allem Leute mit einem hellen Hauttyp (Hauttyp I/Hauttyp II nach Fitzberg), Sommersprossen und blondem Haar in die Risikogruppe. Dies ist auf den niedrigen Melanin Gehalt in der Epidermis und somit auf einen geringeren Schutz vor der UV-Strahlung zurückzuführen. Menschen, die zu Sonnenbränden neigen, besitzen ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Sechs oder mehr intensive Sonnenbrände im Laufe des Lebens führen zu einem deutlich erhöhten Risiko, aktinische Keratosen zu bekommen (55). Hier wird den in der Kindheit zugezogenen Sonnenbränden besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Berufsgruppen, die einen Beruf im Freien ausüben (auch als „outdoor workers“ bezeichnet), setzen sich ebenfalls einem erhöhten Risiko an aktinischer Keratose zu erkranken aus (56). Deshalb gehört seit 1. Januar 2015 die durch UV-Strahlung bedingte aktinische Keratose in Deutschland zu den Berufskrankheiten. Dies gilt jedoch nicht für Österreich und nicht für die Schweiz (55).

Genetische Erkrankungen mit defekten DNA Reparaturmechanismen wie Xeroderma pigmentosum sowie immunsupprimierte Patienten/Patientinnen haben ein stark erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer aktinischen Keratose. Letzteres betrifft vor allem organtransplantierte und somit auf Immunsuppressiva angewiesene Patienten/Patientinnen sowie eine durch HIV-Infektion bedingte Immunsuppression (57). Patienten/Patientinnen nach einer Organtransplantation weisen ein 250 mal höheres Risiko auf, aktinische Keratosen zu entwickeln (58).

2.5.3 Pathogenese

Die Hauptursache für die Entstehung von aktinischer Keratose ist und bleibt die Exposition gegenüber der UV-Strahlung, vor allem gegenüber dem UVB Anteil. Das Risiko wird durch die kumulative Gesamtbelastung an UV-Strahlung, die man im Laufe des Lebens sammelt, bestimmt. Durch die chronische Einstrahlung von UV-Licht kommt es zu einer Ansammlung von DNA Mutationen in den Keratinozyten (59).

Das Tumorsuppressorgen TP53, welches für p53 codiert, scheint sowohl bei der Entstehung aktinischer Keratose als auch bei der Entwicklung der Spätfolge, dem Plattenepithelkarzinom, eine entscheidende Rolle einzunehmen. Bei der weißen Bevölkerung, die unter aktinischer Keratose leidet, wurden in 75 bis 80% p53 Mutationen gefunden (60). Durch die Mutation kommt es schlussendlich zur unkontrollierten Proliferation der mutierten Zellen und die Entstehung von aktinischer Keratose ist das Ergebnis (61). Auch Mutationen im Ras Onkogen H-Ras findet man vermehrt bei aktinischer Keratose und beim Plattenepithelkarzinom vor und es scheint somit eine wichtige Rolle einzunehmen (29).

Eine weitere Mutation, die bei der aktinischen Keratose gehäuft gefunden wurde, betrifft das Telomerasegen. Kommt es durch eine Mutation zur Aktivierung des Telomerasegens, so kommt es zur Verzögerung oder zur Inaktivierung des Apoptosemechanismus der betroffenen Zellen. Zudem gibt es noch weitere Onkogene, die bei der Entstehung von aktinischer Keratose eine Rolle spielen. Die genauen Mechanismen der UV-Karzinogenese wurde bereits im gleichnamigen Kapitel ausführlich erklärt (59).

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von aktinischer Keratose und einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) steht immer wieder im Raum. Jedoch gibt es hier sehr gegensätzliche Studien, ob es sich nun um einen ätiologischen Kofaktor oder schlussendlich nur um einen koinzidenten Zusammenhang handelt (62, 63).

Zusammengefasst sind oxidativer Stress, Entzündungsprozesse, Immunsuppression, ein beeinträchtigter Apoptoseprozess, ungehinderte Zellproliferation und DNA Mutationen die Hauptmechanismen die bei der Entstehung von aktinische Keratose eine Rolle spielen (64). Nach diesen

grundlegenden Prozessen richten sich alle therapeutischen Maßnahmen der aktinischen Keratose.

2.5.4 Prognose

Wie bereits erwähnt wird die aktinische Keratose als In-situ Plattenepithelkarzinom angesehen und ist somit eine Frühform des invasiven Plattenepithelkarzinoms.

Es gibt drei mögliche Varianten, wie sich jede Läsion der aktinischen Keratose entwickeln kann: Spontanremission, Übergang in ein invasives Plattenepithelkarzinom oder eine Persistenz der Läsion ohne jegliche Progression (65). Wie das genaue Progressionsrisiko einer aktinischen Keratose in ein invasives Plattenepithelkarzinom lautet, ist bis dato aufgrund des fehlenden Wissens bezüglich der entscheidenden progressiven Faktoren, nicht eindeutig vorhersagbar. Dies spiegelt sich auch in der großen Variabilität der unterschiedlichen Studienergebnisse wieder: die Spannweite der Übergangswahrscheinlichkeit in den verschiedenen Literaturzitate ist groß.

Fakt ist, dass aktinische Keratose ohne entsprechende Behandlung in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann und somit im schlimmsten Falle metastasieren und so zum Tod führen kann. Jedoch ist nicht vorhersagbar, ob und welche Läsion in eine maligne Transformation übergeht. Deshalb wird die generelle Behandlung aller aktinischen Keratosen empfohlen, um etwaige Übergänge in ein invasives Plattenepithelkarzinom zu vermeiden.

Ergebnisse einer Meta-Analyse besagen, dass das Risiko der Transformation der aktinischen Keratose in ein Plattenepithelkarzinom pro Lebensjahr zwischen 0,025-16% variiert. Bei immunsupprimierten Patienten/Patientinnen erhöht sich die Übergangswahrscheinlichkeit auf etwa 30% (66). Laut einer weiteren durchgeführten prospektiven Studie beträgt das Progressionsrisiko der aktinischen Keratose nach einem Jahr 0,60%, nach vier Jahren 2,57% (67). Obwohl die Wahrscheinlichkeit, dass aus einer aktinischen Keratose ein Plattenepithelkarzinom wird, auf den ersten Blick gering erscheint, gehen andersherum betrachtet 60% der Plattenepithelkarzinome aus diagnostizierten aktinischen Keratosen hervor (68).

Die Progressionsdauer von aktinischer Keratose in ein Plattenepithelkarzinom dauert im Durchschnitt ca. zwei Jahre (69). Laut einer Studie beträgt das Risiko

bei Patienten/Patientinnen, die <5 Läsionen aufweisen, unter 1%, bei Patienten/Patientinnen mit mehr als 20 Läsionen bereits ein 20%iges Risiko in ein invasives Plattenepithelkarzinom überzugehen. Dies weist darauf hin, dass das Risiko bei mehr als 5 Läsionen deutlich ansteigt (70). In 26% der Fälle bildet sich aktinische Keratose im Laufe eines Jahres zurück (68). Von diesem Ergebnis darf man sich jedoch nicht täuschen lassen, da unklar ist wie oft die Remission von Dauer ist. Denn eine Studie besagt, dass 15% der zurückgebildeten Läsionen innerhalb eines Jahres wieder auftreten (71). Das Problem im klinischen Alltag ist jedoch, dass man nicht voraussagen kann, welche Läsion in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergeht und welche nicht. Dies spiegelt sich auch bei der Therapieentscheidung wieder. Allerdings gibt es einige klinische Merkmale, die auf ein erhöhtes Progressionsrisiko hinweisen. Dazu zählen Läsionen, welche größer als ein Zentimeter sind, Ulzeration, Rötung, Verhärtungen und eine rasche Größenzunahme aufweisen (71).

2.5.5 Histopathologie

Histologische Charakteristika für die aktinische Keratose sind sogenannte atypische Keratinozyten und deren Proliferation. Zunächst findet man sie nur vereinzelt in der basalen Schicht der Epidermis. Im weiteren Verlauf zeigen sich die atypischen Keratinozyten auch in den restlichen Schichten der Epidermis bis schlussendlich die gesamte Epidermis betroffen sein kann (59).

Die atypischen Keratinozyten weisen einen großen, pleomorphen, hyperchromatischen Kern auf. Meist besitzen sie ein eosinophiles Cytoplasma. Zusätzlich kommt es zu einem Verlust der geordneten epidermalen Architektur.

Das histologische Bild der aktinischen Keratose ist durch hyperkeratotische und parakeratotische Veränderungen geprägt. Die gesamte Epidermis ist meist akanthotisch verbreitert. Bei der aktinischen Keratose kommt es zu Aussparungen im Bereich der Haarfollikel und der intraepidermal gelegenen Schweißdrüsen. Die histologischen Veränderungen beziehen sich demnach nur auf die interadnexale Epidermis (61).

Eine solare Elastose und entzündliche Infiltrate sind meist begleitend in der oberen Dermis zu finden. Histologisch ist die aktinische Keratose nur durch die nicht vorhandene Invasivität von dem Plattenepithelkarzinom zu unterscheiden (72).

Histologisch kann man die aktinische Keratose in sechs Formen einteilen:

-hypertrophe Form: Akanthose sowie betonte Hyperkeratose und Parakeratose

-akantholytische Form: typisches histologisches Bild der aktinischen Keratose plus suprabasale Akantholyse

-bowenoide Form: gesamte Epidermis ist von Atypien geprägt mit Aussparung der Adnexstrukturen, Hyper- und Parakeratose

-lichenoid Form: lymphozytäre Infiltrate in der papillären Dermis sowie vakuolisiertes Stratum basale

-atrophe Form: weist eine dünne Epidermis auf

-pigmentierte Form: Proliferation der Melanozyten in der Epidermis

Natürlich können die verschiedenen Formen auch ineinander übergehen (61).

Das Ausmaß der atypischen Keratinozyten in der Epidermis wird anhand der Klassifikation nach Röwert-Hubert in 3 Grade unterteilt:

AK I gilt demnach als milde Läsion, AK II wird als moderat angesehen und AK III als schwer eingestuft. Bei AK I befinden sich die atypischen Keratinozyten nur im unteren Drittel der Epidermis, das heißt in den basalen und suprabasalen Schichten. Bei AK II sind bereits die unteren 2/3 betroffen und beim AK III betrifft es die gesamte Epidermis (73). Diese Einteilung kann man anhand der Abbildung 6 gut nachvollziehen. Solch eine Klassifikation ist wichtig, um bezüglich der Therapie, der Prognose und der malignen Entartung die richtige Entscheidung zu treffen.

Ziel der Klassifikation von Röwert-Huber war es zu verdeutlichen, dass jede aktinische Keratose unabhängig davon in welchem Progressionsstadium sie sich befindet, als in situ Plattenepithelkarzinom angesehen wird.

Eine anfangs angenommene Hypothese, dass die aktinische Keratose zunächst alle drei Grade durchlaufen muss um schlussendlich in das invasive Plattenepithelkarzinom überzugehen wurde widerlegt. Denn in einer durchgeführten Studie wurde der direkte Übergang aus AK I in ein invasives Plattenepithelkarzinom als die häufigste Form beobachtet. Aber auch der klassische Weg mit der Durchlaufung der drei Grade wurde nachgewiesen (74). Nach dem derzeitigen Wissensstand geht man nun davon aus, dass jede Läsion, unabhängig welchem Grad sie zugeordnet wird, sich in ein invasives

Plattenepithelkarzinom entwickeln kann. Daraus ergibt sich, dass alle Läsionen der aktinischen Keratose als gleichwertig behandelt werden sollten.

2.5.6 Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild der aktinischen Keratose kann sehr unterschiedlich ausfallen. Meist präsentieren sie sich als raue, scharf begrenzte, schuppene, hautfarbene oder gerötete, teilweise braun pigmentierte Maculae Papeln oder Plaques. Sie können aber auch hyperkeratotische Krusten sowie Hornauflagerungen aufweisen. Ist diese sehr ausgeprägt, spricht man auch von Cornu-cutaneum Typ (5). Die Größe der Läsion variiert von 0,1 cm bis zu 2,5 cm im Durchmesser. Aktinische Keratose kann als singuläre Läsion auftreten, meistens handelt es sich jedoch um ein Erscheinungsbild multipler Läsionen. Als Feldkanzerierung wird ein Areal bezeichnet, in dem mehrere epitheliale maligne Hautveränderungen in unterschiedlichen Stadien auftreten und es zu einer Konfluenz der einzelnen Läsionen kommen kann. Sowohl subklinische als auch klinische aktinische Keratosen können in diesem Areal vorkommen (29). Aufgrund des variablen klinischen Erscheinungsbildes, teilt man die Läsionen analog der histologischen Einteilung nach Röwert-Huber in einen atrophischen, hyperkeratotischen, pigmentierten sowie bowenoiden Typ ein (59).

Die gängigste klinische Klassifikation ist die Klassifikation nach Olsen. (Grad I-Grad III). Grad I beschreibt die Frühform der aktinischen Keratose. In diesem Stadium sind die Läsionen eher zu fühlen als zu sehen. Sie stellen sich als leicht rötliche, raue Flecken oder flache Plaques dar. Bei Grad II sind die Läsionen gut sichtbar und weiterhin auch palpabel, da sie zusätzlich meist eine verhornende Oberfläche haben. Grad III bezieht sich auf die länger bestehenden aktinischen Keratosen, die meist eine stark verdickte und hyperkeratotische Oberfläche aufweisen. Dieses Stadium ist nicht immer leicht vom Plattenepithelkarzinom abzugrenzen (75).

Da die aktinische Keratose hauptsächlich durch die Folge von chronischer UV-Belastung entsteht, kommt sie bevorzugt am Kopf (Stirn, Wange, Nasenrücken, Ohrhelix), Hals sowie Handrücken und Unterarmen vor. Das heißt jene Körperstellen, die fast ununterbrochen der UV-Strahlung ausgesetzt sind.

Tritt die Hautveränderung auf der Lippe auf, wird sie als Cheilitis actinica bezeichnet.

Normalerweise geben die Patienten/Patientinnen keinerlei Symptome an. Ab und zu kann Juckreiz oder ein leichtes Brennen auftreten.

Für die Diagnosestellung reichen in den meisten Fällen die Inspektion und die Palpation der Läsion aus. Besonders in der Frühform der aktinischen Keratose gibt es jedoch eine Menge Differentialdiagnosen, die man beachten sollte. Darunter fallen entzündliche Hautveränderungen wie Psoriasis vulgaris, Lichen planus, Ekzeme oder Lupus erythematodes. Aber auch maligne Erkrankungen wie das Plattenepithelkarzinom, das superfizielle Basalzellkarzinom oder ein Keratoakanthom kommen als Differentialdiagnosen in Frage. All diese können in ihrem klinischen Bild einer aktinischen Keratose ähneln.

Bei Bedarf kann man sich mit Hilfe des Auflichtmikroskopes (Dermatoskop) oder im Zweifelsfall mit einer Stanzbiopsie zur histopathologischen Diagnosesicherung Klarheit verschaffen (29).



Abbildung 6 verschiedene Erscheinungsformen der aktinischen Keratose (5)

2.5.7 Therapie

Da die aktinische Keratose als Carcinoma in situ angesehen wird und aufgrund des bestehenden Entartungsrisikos ist in jedem Falle eine Behandlungsindikation gegeben. Es steht eine Vielzahl von unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Welche Therapieform schlussendlich gewählt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierbei nehmen die individuelle Anamnese des/der Patienten/Patientin sowie die Lokalisation und Ausdehnung der aktinischen Keratose die entscheidenden Faktoren ein. Die individuelle Anamnese umfasst

das Alter, Hautkrebs in der Krankengeschichte, Komorbidität und weitere Risikofaktoren wie zum Beispiel eine Immunsuppression. Die Compliance des Patienten/der Patientin ist ebenfalls ein nicht zu unterschätzender Faktor bei der Entscheidungsfindung. Viele der medikamentösen Therapien sind über einen längeren Zeitraum anzuwenden und nicht selten kommt es zu irritativen Hautveränderungen als Nebenwirkung (59).

Generell unterscheidet man zwischen einer läsionsgerichteten Therapie und einer feldgerichteten Therapie. Die läsionsgerichtete Therapie ist nur bei singulären sowie hyperkeratotischen aktinischen Keratosen sinnvoll. Dies geschieht hauptsächlich durch physikalische Zerstörung und operative Entfernung der Läsion. Bei der feldgerichteten Therapie werden nicht nur die klinisch manifesten Läsionen sondern auch subklinische Läsionen in chronisch sonnengeschädigten Hautarealen miterfasst (Feldkanzerierung). Da man davon ausgeht, dass die UV-Exposition nicht punktuell sondern größere Flächen der Haut schädigt, ist die feldgerichtete Therapie die bevorzugte Behandlungsform (76).

Die gebräuchlichsten Therapieformen, die heutzutage bei der Behandlung singulärer aktinischer Keratosen angewandt werden, umfassen destruktive Verfahren wie die Kryotherapie und chirurgische Exzisionen. Bei der feldgerichteten Therapie kommen hauptsächlich topisch medikamentöse Therapien wie Imiquimod, 5-Fluorouracil, Diclofenac und Ingenolmebutat zur Anwendung. Weiters gibt es noch die Möglichkeit der photodynamischen Therapie (65). Zusätzlich gibt es weitere Methoden wie zum Beispiel die Anwendung von topischen Retinoiden, Dermabrasio, chem. Peelings oder auch die Lasertherapien, die zu den alternativen Behandlungsmöglichkeiten gezählt werden (59).

Da in der Datenanalyse dieser Diplomarbeit die beiden Medikamente Aldara® (Imiquimod) und Solaraze® (Diclofenac) analysiert wurden, wird auf diese beiden im weiteren Verlauf besonders eingegangen. Die anderen medikamentösen Therapien werden eher kurz beschrieben. Dies soll aber nicht bedeuten, dass sie im Behandlungsalltag eine geringere Wertigkeit besitzen.

Destruktive Therapieoptionen:

Die Kryotherapie ist ein durch flüssigen Stickstoff (-195 Grad Celcius) destruierendes Therapieverfahren. Es wird für die Behandlung von einzelnen Läsionen empfohlen (76). Die Wirksamkeit liegt laut verschiedenen Studien bei 67% bis 99% (59).

Die Exzision, die Shave-Exzision sowie die Kürretage zählt man zu den chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten, welche ebenfalls nur bei dem Auftreten einzelner Läsionen zur Anwendung kommen. Studien bezüglich der Effektivität dieser Behandlungsweisen existieren keine. Die Exzision kommt vor allem zur histopathologischen Bearbeitung bzw. zum Ausschluss des invasiven Wachstums oder anderer Differentialdiagnosen zum Einsatz und spielt für die endgültige Therapie keine Rolle (77). Die sogenannte Shave-Exzision und die Kürretage werden hingegen als Behandlungsvarianten vor allem bei hyperkeratotischen Läsionen angewendet (78).

Topische-medikamentöse Behandlungsformen:

Imiquimod

Imiquimod gehört zu der Familie der Imidazolquinoline und wird zu den „Immune Response Modifier“ gezählt. Es handelt sich um einen spezifischen Toll-like-Rezeptor-7 (TLR7) Agonisten. Nach der Bindung an diesen Rezeptor kommt es zur Produktion von mehreren Zytokinen, wie Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin 12 sowie des Tumornekrosefaktors – alpha, welche antitumorale und antivirale Eigenschaften besitzen. Somit wird das angeborene und das erworbene Immunsystem aktiviert (79). Die Induktion dieser Zytokine führt zu einer Entzündungsreaktion, welche die Apoptose der Tumorzellen verursacht und somit schlussendlich zur Hemmung der Proliferation von Hautkrebszellen führt. Diese Entzündungsreaktion richtet sich primär gegen virusinfizierte und maligne entartete Zellen, die gesunde Haut bleibt somit verschont. Aufgrund der wichtigen Rolle, welche die Suppression des Immunsystems bei der Pathogenese der aktinischen Keratosen einnimmt, kann Imiquimod durch seine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem eine effiziente Therapie darstellen (80).

Der Behandlungsverlauf wird anhand der Abbildung 8 dargestellt:

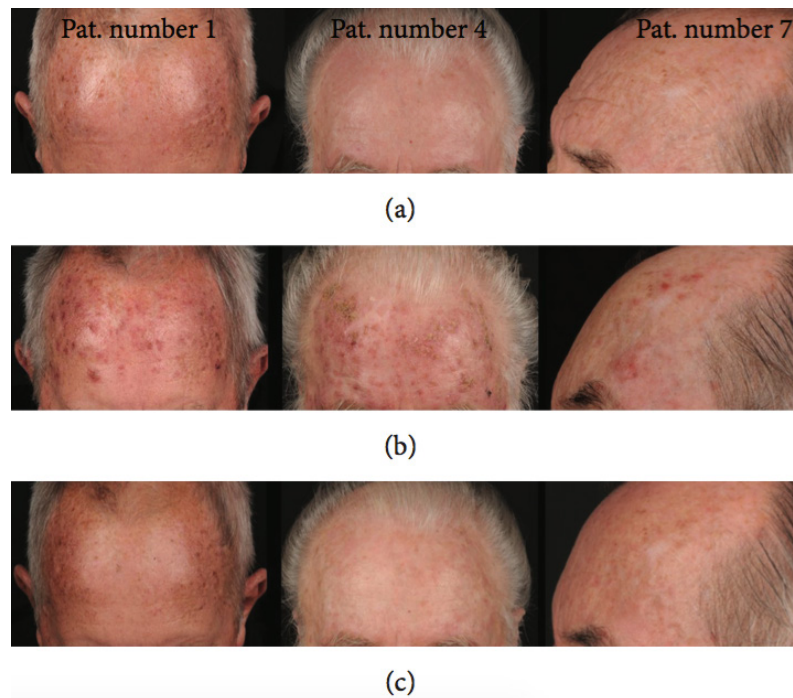


Abbildung 7 Behandlungsverlauf mit Imiquimod 5%: (a) Ausgangslage (b) nach 2 Wochen (c) 4 Wochen follow-up nach Beendigung der Therapie (46)

Da die Entzündungsreaktion bei der Behandlung jedoch nicht nur im Bereich der sichtbaren aktinischen Keratosen auftritt, sondern auch in deren Umgebung, geht man davon aus, dass die neoplastisch veränderte Fläche weit größer ist als die zunächst klinisch sichtbaren Läsionen. Dies beschreibt das Konzept der Feldkanzerierung. Diese geht davon aus, dass sogenannte subklinische aktinische Keratosen existieren, die makroskopisch noch nicht sichtbar sind (siehe Abbildung 8). Durch die Anwendung von Imiquimod können diese nun aufgezeigt und behandelt werden, noch bevor sie klinisch diagnostiziert werden. Somit ist eine prophylaktische Anwendung von Imiquimod eventuell anzudenken. Denn so könnte man sich spätere, belastende Behandlungen des Plattenepithelkarzinoms ersparen (46).

Imiquimod 5% ist seit 2004 als Aldara® im Handel erhältlich. Nicht nur für die Behandlung von aktinischer Keratose, sondern auch zur Therapie von genitalen Warzen und superfiziellen Basalzellkarzinomen ist dieser Wirkstoff indiziert. Seit 2010 gibt es noch eine weitere Ausführung des Medikaments, nämlich Imiquimod

3,75% (Zyclara). Jedoch beziehen sich die meisten Daten einer erfolgreichen Therapie auf die 5% haltige Creme. Die Anwendung von Imiquimod ist bei klassischen, nicht hyperkeratotischen und nicht hypertrophen Läsionen im Kopf und Gesichtsbereich indiziert. Die Therapie mit Imiquimod 5% erfolgt 2 bis 3 mal in der Woche über einen Zeitraum von 4 bis 16 Wochen (76). In der Regel verwendet man die Creme dreimal wöchentlich für 4 Wochen am Stück, gefolgt von einem vier wöchigen Beobachtungszeitraum. Anschließend wird anhand der Abheilung der Läsionen entschieden, ob eine Verlängerung der Therapie für weitere 4 Wochen notwendig ist. Dieser verkürzte Behandlungszyklus ergibt fast idente vollständige Abheilungsraten wie die Behandlung über 16 Wochen (81). Die Creme sollte bei jeder Anwendung ca. 8 Stunden auf der Haut belassen werden. Aufgrund der langen Einwirkzeit wird die Auftragung über Nacht empfohlen, in der Früh kann diese dann abgewaschen werden (77).

Imiquimod 3,75% kann für größere Areale bis zu 200 cm² verwendet werden. Die Creme wird täglich für zwei Wochen aufgetragen, gefolgt von einer zweiwöchigen Pause. Dieser Zyklus kann bis zu zweimal wiederholt werden (76). Imiquimod 3,75% besitzt zwar somit eine kürzere Behandlungsdauer, jedoch zeigen Studienergebnisse auf, dass für Imiquimod 5% eine höhere Wirksamkeit besteht (82). Deshalb ist für Areale bis 25 cm² Imiquimod 5% indiziert (65).

Eine Meta-Analyse von fünf Studien zeigt, dass die Behandlung mit Imiquimod 5%, bei dreimal wöchentlichen Anwendung über einen Zeitraum von 12-16 Wochen, mit einer 50 prozentigen vollständigen Abheilung einhergeht (83). Aus einer Studie, die sich mit der längerfristigen Therapiewirkung beschäftigte, geht hervor, dass nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 16 Monaten bei einer zweimal wöchentlichen Behandlung über 16 Wochen, 43% der Patienten/Patientinnen ein Rezidiv der aktinischen Keratose bekommen. Bei der dreimal wöchentlichen Anwendung trat in 25% der Fälle ein Rezidiv auf (84).

Aufgrund des stimulierenden Effektes der Therapie auf die Immunantwort, treten in den meisten Fällen irritative Hautveränderungen als Nebenwirkung auf. Diese Irritationen umfassen vor allem Rötung, Erosionen und Ulzerationen sowie Krustenbildung. In seltenen Fällen können auch Grippe ähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit auftreten (85).

Aufgrund der zum Teil ausgeprägten Lokalreaktion, welche durch die Behandlung auftritt, ist die Aufklärung des Patienten/der Patientin über die möglichen Nebenwirkungen unbedingt durchzuführen, besonders um dadurch Therapieabbrüche zu vermeiden.

Diclofenac

Diclofenac ist ein nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) und wird mit einer Konzentration von 3% in 2,5% Hyaluronsäuregel zur Behandlung multipler, flächiger aktinischer Keratosen angewendet. Es ist unter dem Namen Solaraze® im Handel seit 2001 zugelassen (29).

Der Wirkmechanismus in Bezug auf die aktinische Keratose Therapie ist noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet, dass Diclofenac zu einer Hemmung von den Enzymen Cyclooxygenase I und Cyclooxygenase II führt. COX II ist bei aktinischer Keratose, beim Plattenepithelkarzinom bzw. bei allgemein sonnengeschädigter Haut vermehrt zu finden. Diese spielen demnach bei der Pathogenese von malignen, epithelialen Tumoren eine wichtige Rolle, indem es zur Hemmung der Apoptose sowie zur Induktion der Proliferation und Tumorangiogenese kommt (86). Der Hyaluronsäurebestandteil erhöht die Verfügbarkeit des Diclofenacs in der Epidermis, indem es das Durchdringen der Haut verzögert bzw. die Freisetzung kontrolliert (87).

Weiters soll Diclofenac den Peroxisome Proliferator-Activated- Receptor-Gamma (PPAR-Gamma Rezeptor) aktivieren. Dieser Rezeptor spielt bei verschiedenen zellulären Funktionen wie zum Beispiel beim Fettstoffwechsel aber auch beim Vorgang der Apoptose sowie der Zelldifferenzierung eine Rolle. Diclofenac bindet nun an den Rezeptor und bewirkt dadurch eine Hemmung der Tumorzellproliferation (87). Die Anwendung erfolgt zweimal am Tag für 60 bis 90 Tage. Eine Studie von 2002 ergibt in 50% eine vollständige Abheilung (88). Eine Meta-Analyse aus insgesamt 3 Studien (inklusive der oben genannten Studie) ergab 2005 eine Abheilungsrate der aktinischen Keratose durch Solaraze® von 40% (89). Mögliche Nebenwirkungen, die bei der Behandlung mit Solaraze® auftreten können, umfassen vor allem Juckreiz und Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung sowie leichtes Brennen im Behandlungsareal. Die lokalen Hautreizungen sind meist jedoch nur gering ausgeprägt und deshalb wird die Therapie gut von den Patienten/Patientinnen akzeptiert (90). Der lange

Behandlungszeitraum von bis zu 90 Tagen wirkt sich hingegen wieder negativ auf die Compliance der Patienten/Patientinnen aus (65).

5-Fluorouracil

Eine weitere medikamentöse Therapie ist das 5-Fluorouracil. Es hemmt als Zytostatikum die Thymidylsynthese, ein wichtiges Enzym der DNA Synthese. Dies führt vor allem in schnell wachsenden Zellen zur Hemmung der DNA Synthese und somit zum Zelltod. 5-FU ist als eine Creme mit 0,5 bis 5% Konzentration erhältlich. Die 5% Creme ist zweimal täglich für 3 bis 4 Wochen anzuwenden. Nebenwirkungen sind wie bei allen topischen Therapien Entzündungsreaktionen wie Rötungen, Ödeme und Erosionen (82). Die Wirksamkeit der 5% Creme wird bei multiplen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen mit 50% angegeben. Weiters gibt es noch ein Präparat von 0.5% 5-Fluorouracil in Kombination mit 10% Salicylsäure. Dies ist vor allem für hyperkeratotische aktinische Keratose geeignet (78).

Ingenolmebutat

Eine neuere, seit 2013 zugelassene Behandlungsmöglichkeit der aktinischen Keratose stellt das Ingenolmebutat (Picato) dar. Es ist ein Triterpen und wird aus dem Saft der Garten-Wolfsmilch „Euphorbia peplus“ gewonnen und ist bei einem Behandlungsareal bis zu 25 cm² indiziert (91). Der genaue Mechanismus über die Wirkung dieser Therapie ist noch nicht vollständig geklärt. Anhand von mehreren In-vivo- und In-vitro-Versuchen konnte ein dualer Wirkmechanismus von Ingenolmebutat dargestellt werden. Zum einen wirkt es durch direkte lokale Zytotoxizität, zum anderen fördert es eine Entzündungsreaktion, welche durch die Infiltration von Zellen des Immunsystems sowie durch die lokale Produktion von proinflammatorischen Chemokinen und Zytokinen gekennzeichnet ist (92). Eine Studie bezüglich der Wirksamkeit ergibt in 42% eine vollständige Abheilung (91). Der Vorteil der Behandlung mit Ingenolmebutat liegt in der kurzen Anwendungsdauer im Vergleich zu den anderen topischen Therapien. Sie wird einmal pro Tag an zwei oder drei aufeinanderfolgenden Tagen aufgetragen (93). Dies könnte sich positiv auf die Compliance der Patienten/Patientinnen auswirken. Generell ist es weiterhin sehr schwierig die Wirksamkeit der verschiedenen Therapiemöglichkeiten direkt zu vergleichen und somit fast unmöglich eine klare

Empfehlung bezüglich der Therapiewahl abzugeben. Denn die vielen verschiedenen veröffentlichten Studien besitzen kein standardisiertes Verfahren bezüglich des Studiendesigns oder der Anzahl der inkludierten Probanden/Probandinnen (65). Ein einheitlich verwendeter Algorithmus bei der Behandlung von aktinischen Keratosen ist nicht vorhanden. Es gibt viele verschiedene Therapiemöglichkeiten, die alle ihre Vor- und Nachteile besitzen. Der beste Weg bei der Bekämpfung von chronischen UV-Schäden wie aktinische Keratose ist jedoch eine ausreichende Prävention zu betreiben. Damit ist das Meiden von intensiver und unnötiger UV-Strahlung gemeint sowie der tägliche Gebrauch von Sonnenschutzmittel. Siehe Kapitel 2.4 „Wie kann ich mich vor dem UV-Licht schützen-Allgemeine Prophylaxe“.

2.6 Plattenepithelkarzinom

(Synonyme: Spinaliom, Spindelzellkarzinom, spindelzelluläres Karzinom)

2.6.1 Definition

Das Plattenepithelkarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor der Haut. Es zählt zu der Gruppe des NMSCs (Non melanoma skin cancer) und umfasst in dieser Gruppe einen Anteil von 25% (52) (siehe Abbildung 9).

Das Plattenepithelkarzinom entsteht meistens aus seiner Vorläuferläsion, der aktinischen Keratose.

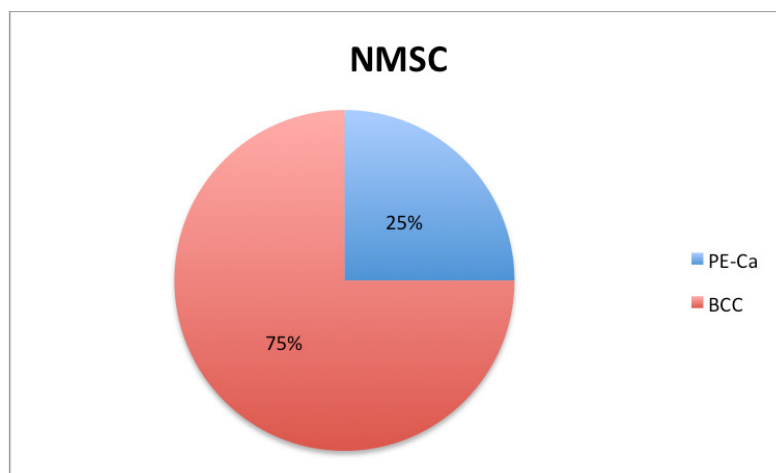


Abbildung 8 NMSC

2.6.2 Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweit häufigste bösartige Hauttumor. Die Inzidenz von NMSC hat in den letzten Jahrzehnten rasant zugenommen und steigt weiterhin stetig an (94). In den 80er und 90er Jahren wurde bezüglich des Plattenepithelkarzinoms in Europa 20 bis 30 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner als Inzidenz ermittelt (52). Auch an den Inzidenzzahlen aus Deutschland, für den NMSC insgesamt betrachtet, ist der Anstieg deutlich zu sehen: waren es in den 70er Jahren ungefähr 15 pro 100 000 Einwohner und Jahr, ergab die Inzidenz laut dem Krebsregister von 2004 bereits 140 von 100 000 bei Frauen sowie 160 bei Männern, in 2008 stieg die Inzidenz weiter auf 193 Fälle bei Frauen und 208 bei Männern pro 100 000 Einwohner (44). Für die Gründe der Inzidenzzunahme wird auf das Kapitel der Epidemiologie der aktinischen Keratose verwiesen.

2.6.3 Risikofaktoren

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms ist das Auftreten der aktinischen Keratose (67). 50 bis 70% der Plattenepithelkarzinome der Haut entstehen durch kumulative UV-Strahlen Belastung (95). Weiters kann der chronische Kontakt mit chemischen Karzinogenen wie zum Beispiel Tabak, Psoralen, Teer oder Ruß die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms fördern. Zusätzlich spielen angeborene genetische Syndrome (zum Beispiel Xeroderma pigmentosum, Albinismus) und andere Krankheiten wie Brandnarben oder chronische Ulcera eine Rolle (52).

2.6.4 Histopathologie

Die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms läuft vermutlich nach einem Mehrstufenmodell ab (siehe UV-Karzinogenese). Es werden vermehrt Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53 gefunden (79%). Diese treten jedoch auch bereits bei der aktinischen Keratose auf. Zusätzlich zu den in den Läsionen der aktinischen Keratose vermehrt gefundenen RAS Mutationen, kommt es beim Plattenepithelkarzinom auch zu Mutationen im Tumorsuppressorgen CDKN2A (45%) und somit zur Inaktivierung dieses Gens. Weiters kommt es zu Veränderungen im epidermalen Growth Factor Rezeptor (EGFR) (14%), die zu einer Aktivierung desselben führen. Der fließende Übergang von der aktinischen Keratose in ein Plattenepithelkarzinom wird durch das fast zu 100% gleichzeitige Auftreten von histopathologischen Kennzeichen der aktinischen Keratose mit der malignen Tumorkläsion bestätigt (96).

Das invasive Plattenepithelkarzinom charakterisiert sich histologisch durch das Auftreten von atypischen Keratinozyten, die bis in die Dermis hinein infiltrieren. Umgeben sind die Tumorzellen oft von einem Entzündungsinfiltrat (5).

2.6.5 Klinisches Bild

Rein vom klinischen Erscheinungsbild kann man oft ein frühes invasives Plattenepithelkarzinom von der aktinischen Keratose nicht unterscheiden, da keine scharfe Grenze zwischen den beiden Formen gezogen werden kann (97). Deshalb wird für die histologische Absicherung der Diagnose eine Biopsie entnommen und diese im H/E Schnitt untersucht. Ab einer Tumordicke von >2 mm wird zusätzlich eine klinische Untersuchung des Lymphabflussgebietes mittels Sonographie

empfohlen (94).

Das Plattenepithelkarzinom präsentiert sich sehr vielfältig. Meist stellt es sich als hyperkeratotische Plaque oder als ulzerierende Läsion mit entzündlichem Randsaum dar (siehe Abbildung 10).

In 90% aller Fälle befindet sich das Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Gesichtsbereich in lichtexponierten Arealen. Meist entwickeln sie sich aus aktinischen Keratosen und weisen im weiteren Verlauf oft hyperkeratotische Auflagerungen oder Ulzerationen auf. Differentialdiagnostisch sollte man vor allem an das Basalzellkarzinom denken.

Das Plattenepithelkarzinom kennzeichnet sich durch ein relativ langsames, lokal destruierendes Wachstum aus (5, 94).



Abbildung 9 Plattenepithelkarzinom (5)

Das Risiko einer Metastasierung wird mit 5% angegeben. Sie erfolgt vor allem in die regionären Lymphknoten und in seltenen Fällen im weiteren Verlauf auch in andere Organe (98).

2.6.6 Therapie

Therapie der Wahl ist beim Plattenepithelkarzinom die chirurgische Exzision mittels mikroskopisch kontrollierter Chirurgie (MKC), durch die mit einer Rate bis zu 92% die höchsten Heilungsraten und sehr geringe Rezidivraten erreicht werden (99). Mikroskopisch kontrolliert bedeutet, dass nach der Exzision die Schnittländer

histopathologisch betrachtet werden und somit beurteilt wird, ob die Exzision in sano stattgefunden hat.

Die Strahlentherapie gilt bei nicht operablen bzw. nicht in sano entfernbaren Tumoren als Therapie der Wahl. Weitere Behandlungsalternativen, die zum Einsatz kommen, umfassen die Kūrretage, die Laserbehandlung, die Kryotherapie bis hin zu topisch medikamentösen Therapieformen (94).

Aufgrund der nicht selten auftretenden Rezidive bzw. Zweittumore sollten in den nachfolgenden fünf Jahren regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen wahrgenommen werden. Die Frequenz ist hier vom individuellen Risikoprofil abhängig (94).

3 Material und Methoden

Die Fragestellung dieser Diplomarbeit lautet: „Welche Kosteneinsparungen können durch die Frühbehandlung von aktinischen Keratosen mit topischen Therapiemöglichkeiten wie Aldara® (Imiquimod) und Solaraze® (Diclofenac) erwartet werden, insbesondere durch die Verhinderung von Spätfolgen wie das Plattenepithelkarzinom und den damit verbundenen kostenintensiven Operationen bzw. Krankenhausaufenthalten?“

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse sowie eine anhand der erhobenen Daten durchgeführte Kostenreduktionsanalyse unter Verwendung verschiedener Szenarien.

Die Datenextraktion erfolgte mittels SQL im Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme (CeMSIIS) der Medizinischen Universität Wien aus den Datenbanken GAP-DRG und GAP-DRG2 (**G**rundlagenforschung für **a**mbulante, **p**ersonenbezogene „**D**iagnose **r**elated **G**roups“) des Hauptverbands der Österreichischen Sozialversicherungsträger. Für die genauere Herkunft der Daten wird auf den im Literaturverzeichnis angegebenen Artikel des österreichischen Hauptverbandes verwiesen (100).

Für die Beantwortung der Fragestellung ist es notwendig, sämtliche stationäre Aufenthalte zu identifizieren, die mit den für die Fragestellung relevanten ICD-10 Codes (siehe Tabelle 3) und MEL Codes (=medizinische Einzelleistungen) in Zusammenhang stehen (siehe Anhang). Hierfür werden das in der GAP-DRG bewährte Forschungskollektiv an Patienten/Patientinnen verwendet, sowie Leistungsinformationen aus MBDS (=Minimum Basic Data Set) und PRIKRAF (=Privatkrankenanstalten-Finanzierungsfonds). Weiters wird die Anzahl der Abgaben von den topischen Therapiemöglichkeiten Aldara® und Solaraze® anhand der zugehörigen ATC Codes (=anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem) erhoben.

ICD-10 Code	Diagnose
C00.1	Bösartige Neubildung der äußeren Unterlippe
C44.-	Sonstige bösartige Neubildungen der Haut
C44.0	Lippenhaut
C44.1	Haut des Augenlides
C44.2	Haut des Ohres und des äußeren Gehörganges
C44.3	Haut sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Gesichtes
C44.4	behaarte Kopfhaut und Haut des Halses
C44.5	Haut des Rumpfes
C44.6	Haut der oberen Extremität, einschließlich Schulter
C44.7	Haut der unteren Extremität, einschließlich Hüfte
C44.8	Haut mehrere Teilbereiche überlappend
C44.9	Bösartige Neubildung der Haut nicht näher bezeichnet

Tabelle 3 relevante ICD-10 Codes (101)

Die gesammelten Daten wurden anschließend in mehrere Tabellen in Excel 2011 übertragen und pseudonymisiert. Im Gegensatz zur vollständigen Anonymisierung, das heißt der Aufhebung jeden Bezuges zum Patienten/zur Patientin, wird hier mit Pseudonymen gearbeitet, das heißt eine Patienten-ID verwendet, mit der Daten der einzelnen Personen ausgewertet werden können, ohne dass der Name des Patienten/der Patientin ersichtlich ist.

Die Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls mittels Excel 2011 und dem Statistikprogramm MatLab.

Es ergeben sich nun zwei verschiedene Analysen:

- 1) Die erste Analyse betrifft die rein deskriptive Statistik von den Daten aus den Jahren 2006/2007 aus ganz Österreich. Diese Daten stammen aus drei verschiedenen Excel Rohdatentabellen:

- Rohdatentabelle 1: hier werden all jene Patienten/Patientinnen erfasst, die in den Jahren 2006/2007 im intramuralen Bereich (Bereich der Krankenanstalten) eine der ICD-10 Diagnose (C001; C44.0-C44.9) als Hauptdiagnose aufweisen. **Alter**, **Geschlecht** sowie **Aufnahme- und Entlassungsdatum** der jeweiligen Patienten/ Patientinnen wurden miterfasst. Diese Tabelle umfasst insgesamt 12927 Patienten/Patientinnen.

- Rohdatentabelle 2: in dieser Tabelle sind die Abgaben von Aldara® und Solaraze® anhand der zugehörigen **ATC Codes** eingetragen. Diese Daten stammen aus dem extramuralen (Bereich der niedergelassenen Versorgung) Bereich.
- Rohdatentabelle 3: hier wird die Häufigkeit der relevanten **MEL Codes** aus den Jahren 2006/2007 im intramuralen Bereich aus ganz Österreich erfasst.

Hiermit kann man nun einerseits anhand der MEL Codes und den zugehörigen LKF Punkten (=leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung) die ungefähren Kosten, die pro Person anfallen, errechnen, sowie anhand der Häufigkeit der ATC Codes die Medikamentenabgaben berechnen. Dies benötigt man anschließend für die Kostenreduktionsrechnungen.

2) Bei der zweiten Analyse betrachtet man anhand der Patienten-ID den individuellen Verlauf und man kann somit Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der topischen Medikamente ziehen, sowie anschließend die Kostenreduktionsrechnung durchführen. In dieser Analyse werden nur noch die ICD-10 Diagnosen C44.0, C44.3 und C44.4 miteinbezogen (siehe 3.2 Limitationen).

- Rohdatentabelle 4: Hierbei handelt es sich um Daten aus Niederösterreich in einem Zeitraum von 2006-2011. Es werden jene Fälle betrachtet, welche im Jahr 2006/2007 eine topische Therapie erhalten haben und es wird untersucht, ob in diesen Fällen in den Jahren 2008-2011 eine der relevanten Diagnosen (C44.0; C44.3; C44.4) aufgetreten ist. Es wird somit ein 5-Jahres Follow-Up beurteilt.

Im weiteren Verlauf werden die ICD-10 Codes als „PE-Ca Diagnose“ bezeichnet, sowie die topischen Medikamente als „AK-Therapie“.

Die Übergangswahrscheinlichkeit wird nun berechnet sowie die Wirksamkeit der beiden topischen Therapien verglichen. Die jeweilige Signifikanz wurde anhand des Chi-Quadrat-Vierfeldertests mit dem Programm MatLab berechnet. Die Medikamentenabgaben

stammen aus dem extramuralen Bereich, die ICD-10 Diagnosen aus dem intramuralen Bereich. Das jeweilige Geschlecht sowie das Geburtsjahr werden miterhoben. Hierbei handelt es sich um ein Patientenkollektiv von insgesamt 4058 Patienten/Patientinnen aus Niederösterreich.

3.1 Methodik der Kostenreduktionsrechnung:

Anhand der Verlaufstabelle können nun folgende drei Gruppen identifiziert werden:

- AK-Therapie(Aldara®/Solaraze®) – keine PE-Ca Diagnose
- AK-Therapie(Aldara®/Solaraze®) – PE-Ca Diagnose
- Keine AK-Therapie (Aldara®/Solaraze®) erhalten – PE-Ca Diagnose

Da es keine verbindliche Vorsorgeuntersuchung zur aktinischen Keratose gibt, wird die vierte Gruppe, die weder eine AK-Therapie erhalten hat noch eine PE-Ca Diagnose aufweist, nicht erfasst. Zur Klärung der Frage, welche Kosten durch eine frühzeitige topische Therapie eingespart werden können, müssen also verschiedene Annahmen getroffen werden, die als Kostensenkungsszenarien analysiert und berechnet werden.

Die Kosten für die Behandlung eines PE-Ca werden in der ersten Analyse anhand der aus den erhobenen Daten ausgerechneten mittleren MEL-Kosten pro Person berechnet. Hier werden ebenfalls nur die Diagnosen C44.0, C44.3 und C44.4 für das Berechnen der mittleren MEL-Kosten miteinbezogen. In einer zweiten Analyse werden die gesamten Szenarien anhand von Tarifkosten berechnet, welche bei einem stationären Aufenthalt pro Tag festgelegt sind. Diese umfassen bereits verschiedenste Leistungen wie Operationen, Anästhesie usw.

Kostensenkungsszenario 1: geht als einfachster Ansatz davon aus, dass jeder Patient/jede Patientin, der/die im Mittel pro Jahr in der Tabelle mit PE-Ca Diagnose aufscheint, ohne vorher eine AK-Therapie gehabt zu haben, durch eine frühzeitige Erkennung und AK-Therapie mit dem wirksameren Medikament mit der Wahrscheinlichkeit dieses Medikaments vor der PE-Ca Diagnose bewahrt hätte werden können. Ein derartiger Patient/eine derartige Patientin hätte die Kosten der

AK-Therapie zusätzlich zu tragen, aber bei ihm/ihr würden die Kosten der PE- Ca Diagnose und Therapie anteilig entfallen. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass die Patienten/Patientinnen mit AK-Therapie das wirksamere Medikament bekommen werden. Natürlich ist dieses Szenario zu optimistisch, weil erstens eine flächendeckende Früherkennung der aktinischen Keratose erforderlich wäre und zweitens zum Zeitpunkt der AK-Therapie nicht schon bekannt ist, ob der Patient/die Patientin das Risiko trägt, PE-Ca auffällig zu werden. Da dieses Szenario aber die Obergrenze des Kosteneinsparungspotentials darstellt und gedanklich einfach nachzuverfolgen ist, wird es im Ergebnisteil behandelt.

Kostensenkungsszenario 2: geht als durch die Verlaufstabellen vollständig abgesicherter Ansatz davon aus, dass die Wirksamkeit der beiden unterschiedlichen AK-Therapien in Hinblick auf die Vermeidung der PE-Ca Diagnose aus den Tabellen abgeleitet werden kann. Im nächsten Schritt wird dann untersucht, welches Einsparungspotential darin besteht, dass alle Patienten/Patientinnen das wirksamere Medikament in Hinblick auf die Vermeidung der PE-Ca Diagnose bekommen hätten. In diesem Szenario wird nicht von einer Früherkennung ausgegangen, welche Patienten/Patientinnen ohne AK-Therapie rechtzeitig als PE-Ca Risikopatienten/Risikopatientinnen erkannt hätte. Nur Patienten/Patientinnen, die rechtzeitig über die AK-Therapie erfasst wurden und besser behandelt hätten werden können, gehen in das Szenario ein. Ein derartiger Patient/ eine derartige Patientin hätte statt der Kosten des suboptimalen Medikaments die Kosten des optimalen Medikaments zu tragen, aber die Kosten der PE-Ca Diagnose und Therapie würden mit erhöhter Wahrscheinlichkeit entfallen. Diese Auswertung, die im Ergebnisteil behandelt wird, gibt die Untergrenze des Kosteneinsparungspotentials wieder. Die Rohdaten sind dort nur insofern eingeschränkt, weil die lokale Anwendung des Medikaments auch an anderen Körperteilen erfolgt sein kann, als an denen dann später PE-Ca diagnostiziert wurde. Diese Einschränkung wird in diesem Szenario aber vernachlässigt, weil sie den Wirksamkeitsvergleich in der ersten Näherung nicht relativ verschieben wird.

Die Wirksamkeitsdaten können in Hinblick auf die Altersabhängigkeit und die Geschlechtsabhängigkeit bewertet werden, womit erreicht wird, dass die

Maßnahmen Früherkennung und Medikamentenauswahl gezielter angewandt werden können, bzw. für die Zielgruppen zu unterschiedlichen Einsparpotentialen führen. Dies wird im Ergebnisteil durchgeführt.

Zwischen den beiden Szenarien der Obergrenze und der Untergrenze sind nun verschiedene Mittelszenarien möglich.

Kostensenkungsszenario 3: geht davon aus, dass man durch weitere Informationsquellen den Anteil der Risikopatienten/Risikopatientinnen für aktinische Keratose abschätzt. Die Abschätzung basiert auf der Altersabhängigkeit der aktinischen Keratose. Dann müssten unter Vernachlässigung der Früherkennungskosten zumindest alle aktinische Keratose Patienten/Patientinnen der Altersgruppe vorbeugend mit dem wirksameren Medikament behandelt werden. Damit erhöhen sich relativ zum Kostensenkungsszenario 1 die zusätzlichen Kosten für die AK-Therapie, während die Kostensenkung durch den Entfall der PE-Ca Therapie geringer wird. Dieses Szenario wird nur grob skizziert.

Kostensenkungsszenario 4: dieses Szenario wird im Sinne eines „Best-Guess-Scenario“, wie es im Business Decision Management verwendet wird (102), im Ergebnisteil zusätzlich zu den Szenarien 1 und 2 behandelt. Das Szenario geht davon aus, dass Patienten/Patientinnen per Selbstdiagnose bei sich das Risiko einer aktinischen Keratose erkennen und dann die Therapie ärztlich eingeleitet wird. Dann wird angenommen, dass die Diagnose PE-Ca als Spätform der aktinischen Keratose mit einer aus der Literatur abgeleiteten Wahrscheinlichkeit von 10% auftritt, wobei nicht zwischen behandelt und unbehandelt unterschieden wird. Daraus wird die Anzahl der Patienten/Patientinnen ermittelt, die mit einer AK-Therapie behandelt werden muss (10-mal PE-Ca Diagnose). Dann wird angenommen, dass das Progressionsrisiko von 10% bei unbehandelten Patienten/Patientinnen gilt, während das Risiko eines PE-Ca Diagnose bei Solaraze® und Aldara® auf die aus den Daten entnehmbaren Werte sinkt. Diese Prognoseverbesserung ist dann gemeinsam aus der oben genannten Literatur und den Daten abgesichert. Dann darf das Kosteneinsparungspotential nicht nur auf die Patienten/Patientinnen mit suboptimalem Medikament angewandt werden, sondern eben auch auf die Patienten/Patientinnen ohne AK-Therapie.

Die Ergebnisse aus den verschiedenen Szenarien werden anschließend auf Österreich hochgerechnet.

Laut der Statistik Austria umfasst Österreich eine Einwohnerzahl von 8,7 Millionen. Niederösterreich weist 1,65 Millionen Einwohner/Einwohnerinnen auf. Somit ergibt sich ein Faktor von 5,27. (103)

3.2 Limitationen:

Bei der Datenauswertung muss man folgende Limitationen beachten:

- Die ICD-10 Diagnosen (C44.-), die für die Analyse verwendet wurden, stehen nicht nur für das Plattenepithelkarzinom sondern allgemein für „sonstige bösartige Neubildungen der Haut“. Das heißt auch maligne Tumoren wie das Basalzellkarzinom sowie andere selten vorkommende Tumoren wie zum Beispiel der Bednar Tumor (Dermatofibrosarkoma protuberans), welcher als ein Tumor des Bindegewebes der Haut definiert wird, werden unter dieser Diagnose codiert. Den Hauptanteil machen jedoch das Plattenepithelkarzinom und das Basalzellkarzinom aus.
- Das Medikament Aldara® ist neben der Behandlung von aktinischer Keratose auch für genitale Feigwarzen (Condyloma acuminata) indiziert. Bei Rohdatentabelle 4 werden deshalb bei der Analyse nur die Diagnosen C44.0, C44.3 und C44.4 betrachtet, anhand der Annahme, dass an den anderen Lokalisationen die Behandlung mit Aldara® nicht notwendigerweise an derselben Stelle erfolgte wie im weiteren Verlauf die Spätfolge, nämlich das Plattenepithelkarzinom, entsteht.
- Bei der Datenextraktion wurden nur die Medikamentenabgaben (Aldara® und Solaraze®) erhoben, welche im extramuralen Bereich verschrieben wurden. Das heißt jene Medikamente, welche während eines Spitalaufenthaltes verordnet wurden, werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.
- Bei der Kostenreduktionsrechnung: Durch die Daten ist abgesichert, dass die Wahrscheinlichkeit für ein PE-Ca Diagnose nach Behandlung mit dem einen Medikament um 1,0% kleiner ist als bei dem anderen Medikament (0,84% statt 1,84%). Es gibt aber keine Daten, aus denen ersichtlich wird, wie viele unbehandelte aktinische Keratose-Patienten/Patientinnen es gibt,

die eine PE-Ca Diagnose bekommen und ob es Patienten/Patientinnen gibt, die eine PE-Ca Diagnose bekommen haben, ohne jemals an aktinischer Keratose erkrankt zu sein. Deshalb werden Szenarien für unterschiedliche Annahmen in diesem Bereich durchgerechnet, wobei die aus dem Datenmaterial abgesicherten Szenarien nur eine reduzierte Wahrscheinlichkeit des besseren Medikaments annehmen und als schlechtesten Fall keinen Wahrscheinlichkeitsunterschied zwischen unbehandelt und dem schlechteren Medikament annehmen.

- In der Literatur findet man die Angabe, dass 60% aller Plattenepithelkarzinome aus aktinischen Keratosen hervorgehen (68). Da durch die erfassten Daten dieser Arbeit ausschließlich der Verlauf und somit das Entartungspotenzial der aktinischen Keratose in das Plattenepithelkarzinom beurteilt werden kann, werden die restlichen 40% des Plattenepithelkarzinoms, welche nicht aus einer aktinische Keratose als Vorstufe hervorgehen, bei der Kostenanalyse außer Acht gelassen. Bei den Berechnungen der Kostenszenarien geht man davon aus, dass 100% der Plattenepithelkarzinome aus aktinischen Keratosen entstehen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Rohdatentabelle 1

4.1.1.1 Häufigkeit der ICD-10 Diagnosen

In Abbildung 11 wird die Häufigkeitsverteilung der einzelnen für die Studie relevanten ICD-10 Codes (C00.1; C44.0-C44.9), die im Jahre 2006/2007 in Österreich im intramuralen Bereich diagnostiziert und somit codiert wurden, dargestellt. Bei insgesamt 12 921 (100%) erfassten Patienten/Patientinnen wird C44.3 („Haut sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Gesichtes“) mit 4865 (38%) als häufigste Diagnose codiert. Die zweithäufigste Diagnose ist C44.9 („Bösartige Neubildung der Haut nicht näher bezeichnet“) mit 3545 Fällen (27%). Dies bestätigt die Tatsache, dass das Plattenepithelkarzinom vor allem im Gesicht, also an Lokalisationen an denen die Haut der Sonne/dem Tageslicht vollkommen ungeschützt ausgesetzt ist, vorkommt. C44.8 („Haut mehrere Teilbereiche überlappend“) stellt mit einer Häufigkeit von 11 Fällen und C00.1 („Bösartige Neubildung der äußeren Unterlippe“) mit einer Anzahl von 115 Fällen die seltensten Diagnosen dar. Aufgrund der geringen Anzahl werden diese beiden ICD-10 Codes in den nächsten Analysen nicht mehr mit einbezogen.

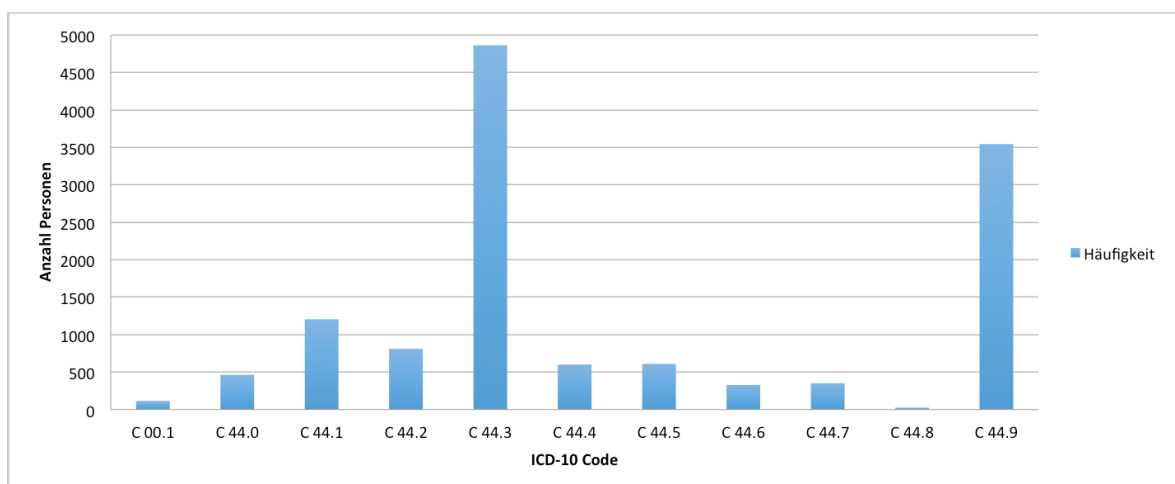


Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der ICD-10 Codes gemäß Tabelle 3

4.1.1.2 Altersabhängige Inzidenz

In der nächsten Abbildung wird allgemein die steigende Inzidenz der Diagnosen C44.0-C44.7; C44.9 mit zunehmendem Alter dargestellt. Die Gesamtanzahl der erfassten Daten beträgt 12 780. Das heißt die Gesamtbevölkerung ist nicht systematisch erfasst. Die Altersgruppe 80-89 Jahre ist die Altersgruppe, welche mit einer Anzahl von 3849 (30%) die höchste Inzidenz aufweist. Das mittlere Alter beträgt 72,92 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,28; der Median liegt bei 76,00 Jahren. Das Altersintervall erstreckt sich von einem Minimum von 1 bis zu einem Maximum von 103. Diese Altersverteilung illustriert anschaulich, dass der kumulativen Dosis an UV-Licht hier eine wesentliche kausale Rolle zukommt.

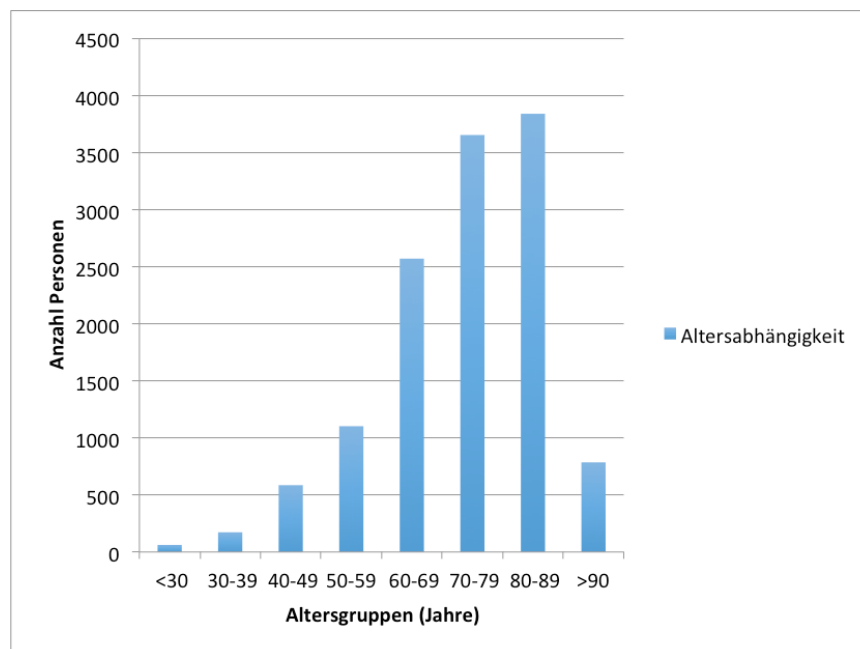


Abbildung 11 Altersabhängigkeit der Inzidenz

4.1.1.3 Altersverteilung bei den einzelnen Diagnosen

Betrachtet man nun die Altersverteilung im Zusammenhang der aufgeschlüsselten ICD-10 Diagnosen ergibt sich Abbildung 13. Hier sieht man, dass bei den Diagnosen; C44.0; C44.1; C44.2; C44.5 am häufigsten die Altersgruppe 70-79 Jahre betroffen ist. Bei den restlichen Diagnosen, inklusive der zwei am häufigsten aufgetretenen Diagnosen C44.3 und C44.9, betrifft der Peak wie auch in Abbildung 12 die 80-89 Jährigen. Ein kausaler Zusammenhang für die geringfügige Verschiebung in der Altersverteilung ist nicht erkennbar.

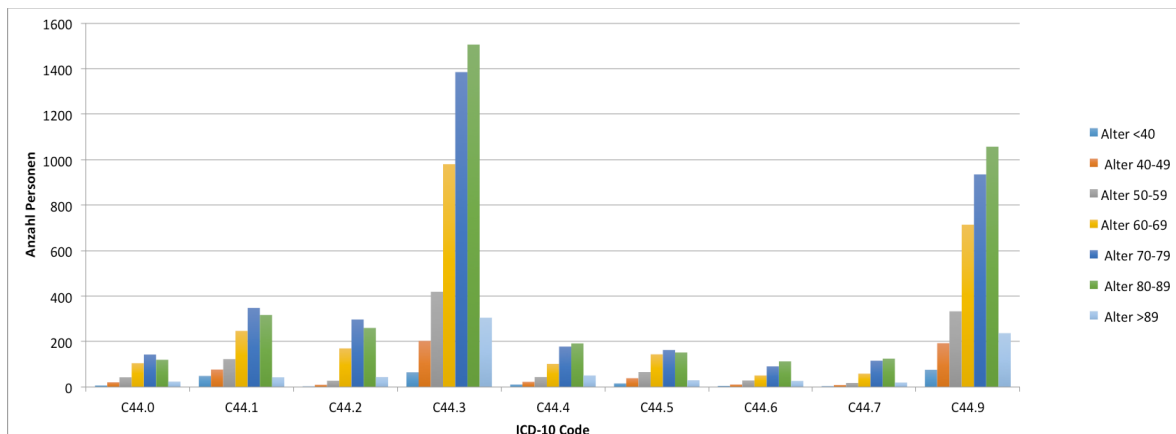


Abbildung 12 Diagnoseabhängige Altersverteilung

4.1.1.4 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 12 780 (100%) betrachteten Patienten/Patientinnen, sind 6484 (51%) Frauen und 6296 (49%) Männer. Wenn man anhand der erhobenen Daten, die unterschiedlichen Diagnosen getrennt begutachtet, weisen die Diagnosen C44.0, C44.1, C44.3, C.44.7 und C44.9 einen höheren Frauenanteil auf. Bei den Diagnosen C44.2, C44.4, C44.5, C44.6 sind mehr Männer betroffen. In der Darstellung wird jeweils die Gesamtzahl der Männer und Frauen getrennt als 100% gesetzt.

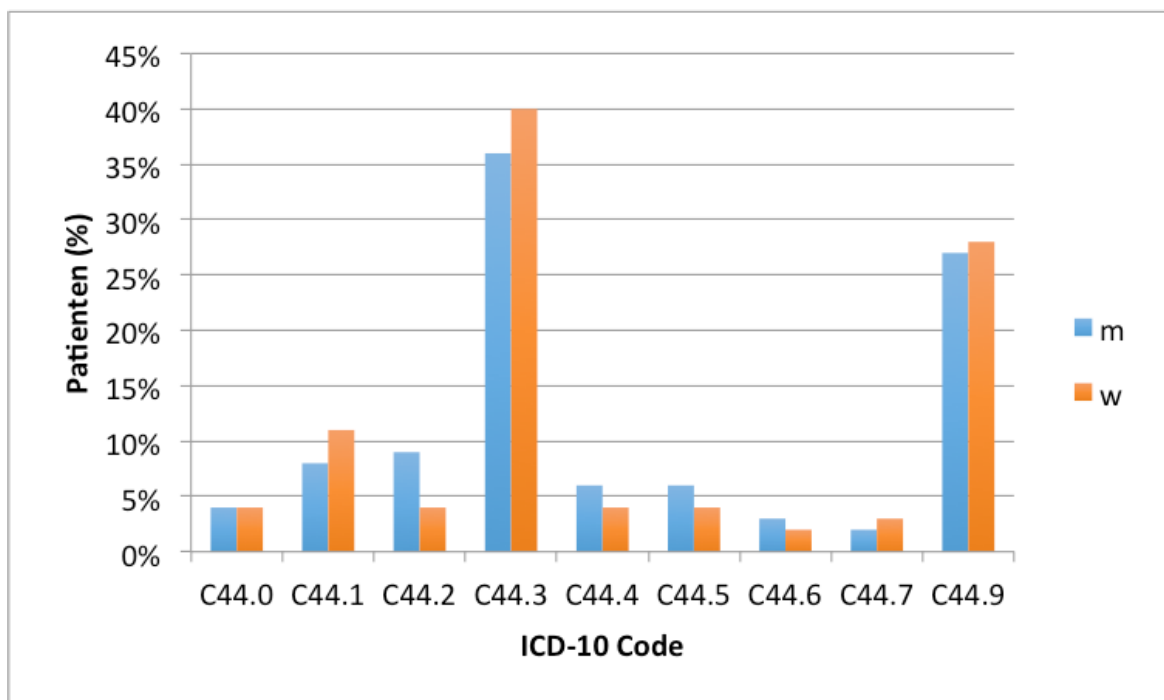


Abbildung 13 Diagnoseaufgeschlüsselte Geschlechterverteilung

In Betrachtung des gesamten stationären Patientenkollektivs (das heißt alle stationär behandelten Patienten/Patientinnen unabhängig von der Diagnose innerhalb 2006/2007) ergibt sich eine Odds Ratio von 0.77 (95%CI 0.74-0.80) für das Vorliegen eines PE-Ca bei Frauen und ein p-Wert von 10^{-16} . Dies bedeutet eine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Überrepräsentation bei Männern.

4.1.1.5 Inzidenz innerhalb der Datengruppe in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht

Betrachtet man die unterschiedlichen Geschlechter in Bezug auf das Alter, so weisen Männer in den erhobenen Daten ein Durchschnittsalter von 72,15 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,62 hingegen Frauen ein Durchschnittsalter von 73,67 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,85 auf. Beim männlichen Geschlecht erstreckt sich das Altersintervall von 1-102 Jahren, beim weiblichen Geschlecht von 1-103 Jahren. Analysiert man die Daten bezüglich des Alters und des Geschlechts, beobachtet man in den Altersgruppen 60-69 Jahre und 70-79 Jahre einen höheren Anteil an Männern als an Frauen, in der Altersgruppe 80-89 Jahre sind mehr Frauen betroffen. Das heißt, der männliche Anteil in den erhobenen Daten erreicht ein geringeres Lebensalter als der weibliche Anteil. Dies könnte auf die generelle höhere Lebenserwartung der Frauen zurückzuführen sein. Somit gibt es in den höheren Altersklassen weniger Männer in der Ausgangspopulation mit der Möglichkeit ein PE-Ca zu bekommen.

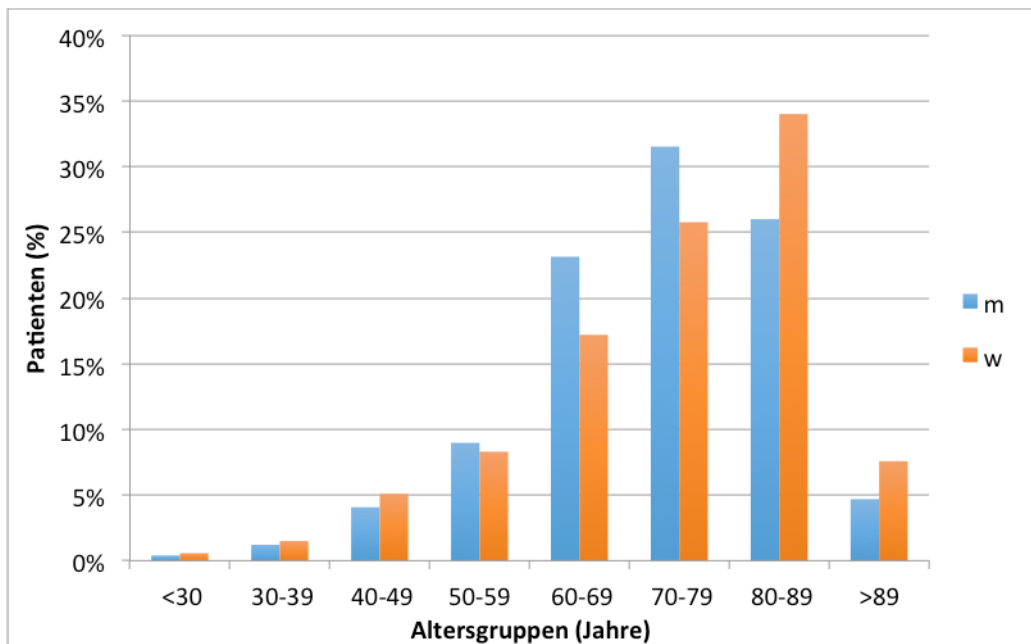


Abbildung 14 Alters- und geschlechtsabhängige Inzidenz

4.1.1.6 Krankenhausaufenthaltsdauer

Durch das Aufnahme- und Entlassungsdatum wurde die Dauer des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes ermittelt. Der kürzeste Aufenthalt betrug 0 Tage (Tagesklinik), der längste 213 Tage. Jedoch kann man hier nicht beurteilen, ob der gesamte Krankenhausaufenthalt sich allein auf die Diagnose des Plattenepithelkarzinoms bezieht, da betagte Patienten/Patientinnen neben dermatologischen Diagnosen auch sehr oft internistische Diagnosen aufweisen (Multimorbidität), die im Rahmen des stationären Aufenthaltes einer Behandlung unterzogen werden müssen. Insgesamt beobachtete man eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von 4 Tagen.

ICD-10 Code	Mittlere Aufenthaltsdauer
C 44.0	4
C 44.1	3
C 44.2	4
C 44.3	4
C 44.4	5
C 44.5	4
C 44.6	5
C 44.7	8
C 44.9	4
Gesamtmittelwert	4 Tage

Tabelle 4 Mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer

4.1.2 Rohdatentabelle 2

4.1.2.1 Häufigkeit der Medikamentenabgabe

Anhand der beiden ATC Codes D06BB10 (Aldara®) und D11AX18 (Solaraze®) wurden die Abgaben in den Jahren 2006/2007 in Österreich im extramuralen Bereich erfasst. Solaraze® wurde in den erfassten Daten 9629 mal verordnet, hingegen Aldara® etwas weniger mit 7518 mal. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Solaraze® von den ASVG Versicherungen eher als „first-line Therapie“ genehmigt wird als Aldara®.

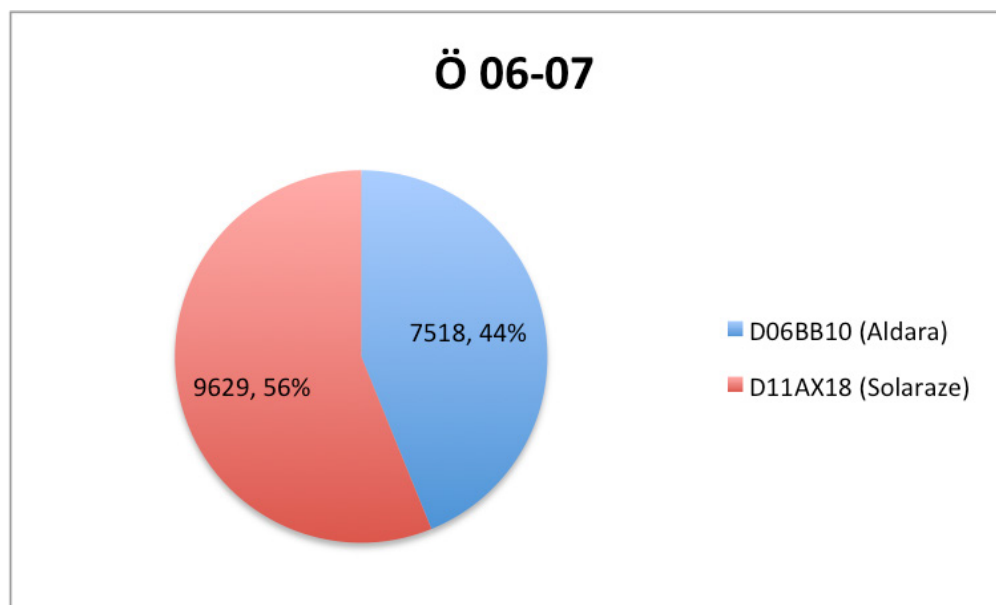


Abbildung 15 Aldara®- und Solaraze® Abgaben 2006/2007

4.1.3 Rohdatentabelle 3

4.1.3.1 MEL Code basierte Kostenanalyse

In dieser Tabelle wurden alle MEL Codes aus Österreich 2006/2007, die als Leistung eingetragen wurden, eingefügt. Zur weiteren Auswertung wurden alle Leistungen die mit einer Häufigkeit > 80 vorkamen, herangezogen. In folgender abgebildeten Tabelle sieht man nun die entsprechenden MEL Codes, welche im Zusammenhang mit den für uns relevanten ICD-10 Diagnosen (C44.0-C44.7; C44.9) stehen. Für jeden MEL Code gibt es eine zugehörige LKF Punkteanzahl, wobei ein LKF Punkt ungefähr gleichzusetzen ist mit einem Euro. Die Spalte „Kosten insgesamt“ entspricht der Häufigkeit der MEL Codes multipliziert mit den

Kosten. Der MEL Code „QZ109“, welcher der Bezeichnung „Sonstige Operation - Haut, Hautanhangsgebilde, Subkutis“ entspricht, kommt mit einer Anzahl von 5844 am meisten vor. Die Leistung fällt unter „sonstige Operationen“ und wird mit keinem LKF Punkt versehen. Die Leistung „QZ060“, welche der Leistung „Vollhauttransplantation“ entspricht, ist mit einem Betrag von € 6349 pro Leistung die teuerste in den für uns relevanten Leistungen. Sie kommt mit einer Häufigkeit von 1951 mal vor und verursacht somit in den zwei Jahren Kosten von € 12 386 899. Für die genaue Bezeichnung der restlichen MEL-Codes wird auf den Anhang verwiesen.

MEL Codes	LKF Punkte	Kosten	Häufigkeit	Kosten insgesamt
QZ109	0	€ -	5844	0
QZ020	2025	€ 2025,00	4743	€ 9 604 575,00
QA079	0	€ -	2078	€ -
QZ060	6349	€ 6349,00	1951	€ 12 386 899,00
QA040	4212	€ 4212,00	1430	€ 6 023 160,00
BA020	953	€ 953,00	1001	€ 953 953,00
ZA010	0	€ -	756	€ -
QZ730	ambulante Leistung	ambulante Leistung	606	€ -
QA050	1673	€ 1673,00	516	€ 863 268,00
PE010	0	€ -	376	€ -
ZN171	2026	€ 2026,00	357	€ 723 282,00
CA069	0	€ -	348	€ -
BK039	0	€ -	270	€ -
ZA030	0	€ -	241	€ -
CA020	3220	€ 3220,00	221	€ 711 620,00
GA069	0	€ -	195	€ -
ZN172	2192	€ 2 192,00	192	€ 420 864,00
HA010	1673	€ 1 673,00	82	€ 137 186,00

Tabelle 5 Analysenrelevante MEL-Codes Österreich 2006/2007

4.2 Kostenreduktionsrechnung

4.2.1 Rohdatentabelle 4

4.2.1.1 Wirksamkeit von Solaraze® und Aldara®

Bei dieser Analyse werden nun die beiden Medikamente getrennt beurteilt. Man berechnet wie hoch das Risiko ist, trotz Medikamentenanwendung im Jahr 2006/2007 an eine der ICD-10 Diagnosen C44.0; C44.3; C44.4 im Jahr 2008-2011 zu erkranken.

Für das topische Medikament Solaraze® besteht eine Wahrscheinlichkeit von 1,84% an einer der genannten Diagnosen zu erkranken, ein höheres Risiko als bei der Behandlung mit Aldara® (0,84%). Dies deutet auf eine bessere Wirksamkeit von Aldara® im Vergleich zu Solaraze® hin. Mit der Bezeichnung „Krebsrisiko“ wird in der abgebildeten Tabelle 6 die Wahrscheinlichkeit an einer der Diagnosen C44.0, C44.3, C44.4 zu erkranken bezeichnet. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) mit einem p-Wert = 0,026 und einer Odds Ratio 2.16 = (95%CI 1.09-4.29).

	Aldara®	Solaraze®
PE-Ca Diagnose	11	31
Keine PE-Ca Diagnose	1291	1651
Insgesamt	1302	1682
Krebsrisiko	0,84%	1,84%

Tabelle 6 Vergleich der Wirksamkeit von Aldara® und Solaraze®

4.2.1.2 Altersabhängige Wirksamkeit von Aldara® und Solaraze®

In den folgenden Tabellen werden jeweils die Medikamente Aldara® bzw. Solaraze® anhand von definierten Altersgruppen aufgeschlüsselt und anschließend diese beiden Altersgruppen bezüglich des Krebsrisikos miteinander verglichen. Die Altersgruppen wurden willkürlich so gelegt, dass die Anzahl der PE-Ca Patienten/Patientinnen fast gleich ist, damit eine sinnvolle statistische Aussage möglich ist. Patienten/Patientinnen, welche vor 1931 geboren sind, werden im Folgenden als „ältere Altersgruppe“ bezeichnet. Patienten/Patientinnen, die 1931 oder später geboren sind, werden als „jüngere Altersgruppe“ definiert. Aldara® weist bei der „älteren Altersgruppe“ ein 2,79% Krebsrisiko auf, im

Vergleich zu der „jüngeren Altersgruppe“ mit einem Risiko von 0,63%. Bei der Therapie mit Solaraze® besteht bei der „älteren Altersgruppe“ ein Krebsrisiko von 3,78%, bei der „jüngeren Altersgruppe“ ein Risiko von 1,62%. Wie aus den Daten ersichtlich ist, ist die Wirksamkeitsfrage altersunabhängig, weil der Unterschied in beiden Altersgruppen bei 1% liegt.

	<1931	≥gleich 1931
PE-Ca Diagnosen	5	6
keine PE-Ca Diagnosen	179	947
Insgesamt	184	953
Krebsrisiko	2,79%	0,63%

Tabelle 7 Aldara® Wirksamkeit nach Alter aufgeschlüsselt

	<1931	≥gleich 1931
PE-Ca Diagnose	18	13
Keine PE-Ca Diagnose	465	804
Insgesamt	483	817
Krebsrisiko	3,73%	1,62%

Tabelle 8 Solaraze® Wirksamkeit nach Alter aufgeschlüsselt

4.2.1.3 Altersabhängigkeit der relativen Reduzierung der Krebsdiagnosen unter Aldara® Therapie verglichen mit Solaraze® Therapie

Hier wird nun die Wahrscheinlichkeit, trotz einer Therapie mit Aldara® bzw. mit Solaraze®, eine PE-Ca Diagnose zu bekommen auf das Alter aufgeschlüsselt verglichen. Man sieht, dass sich der Prozentsatz, der sich bei den unterschiedlichen Medikamenten im Mittel einstellt, in den Altersgruppen unterschiedlich ist. Das heißt, dass der Wirksamkeitsunterschied, der im Mittel bei 45% liegt, bei den jüngeren nur 39% ausmacht, bei den älteren dagegen 75%. Da der absolute Unterschied in beiden Gruppen 1% ausmacht, liegt dies an der unterschiedlichen Häufigkeit in den Altersgruppen.

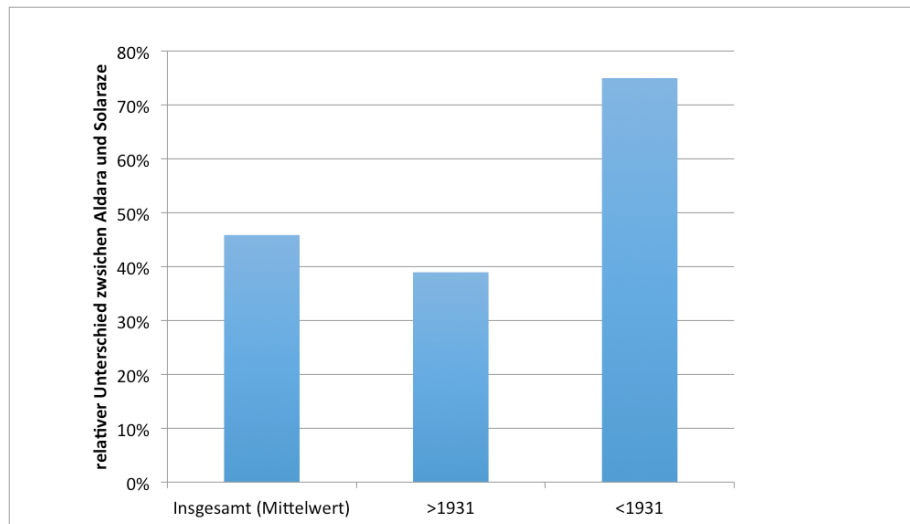


Abbildung 16 Altersabhängige relative Reduzierung der Krebsdiagnose PE-Ca im Vergleich Aldara® zu Solaraze®

4.2.1.4 Kostenszenarien mittels MEL – Kosten

(die jeweiligen Annahmen der verschiedenen Kostenszenarien werden im Kapitel 3.1 „Methodik der Kostenreduktionsrechnung“ erläutert)

In den folgenden Szenarien wird mit den anhand der erhobenen Daten errechneten mittleren MEL-Kosten von € 1590,3 pro Person zur Behandlung von PE-Ca gerechnet.

Ausgangslage

Die Ausgangslage ist, dass 1682 Patienten/Patientinnen, die Solaraze® zum Preis von je € 126,3 (=3 Packungen) bekommen, 1302 Patienten/Patientinnen, die Aldara® zum Preis von je € 110,95 (=einmalig) bekommen und insgesamt 1116 Patienten/Patientinnen, die zu einem Preis von € 1590,3 pro Person (berechnet aus den mittleren MEL-Kosten) wegen PE-Ca chirurgisch behandelt werden müssen. Das führt in Summe zu Kosten von € 2 131 668,30 innerhalb von 4 Jahren in Niederösterreich. Pro Jahr wären das in NÖ € 532 917,08, aufgerechnet auf Österreich ergibt es € 2 809 926,40 pro Jahr.

Von den 1116 Patienten/Patientinnen die ein PE-Ca aufweisen, haben 1074 keine AK-Therapie bekommen, 11 Patienten/Patientinnen eine Aldara® und 31 Solaraze® Therapie.

Kostenszenario 1

(„optimistisch“)

Gegenüber der Ausgangslage wird in diesem Szenario angenommen, dass 0 Patienten/Patientinnen Solaraze® erhalten. 4058 Patienten/Patientinnen bekommen Aldara®, weil die Solaraze® Patienten/Patientinnen Aldara® bekommen und diejenigen, die vorher in die Gruppe mit keiner AK-Therapie gefallen sind, nun auch Aldara® bekommen haben. Von diesen 4058 Patienten/Patientinnen bekommen 0,84% trotz topischer Behandlung eine PE-Ca Diagnose. Das ergibt 34 Patienten/Patientinnen. Das bedeutet in Summe Kosten von € 504 443. Die Einsparung gegenüber der Ausgangslage beträgt nun in NÖ innerhalb von 4 Jahren € 1 627 224,33 ,pro Jahr wären das € 406 806,08. Rechnet man diese nun auf Österreich (8,7 Millionen Einwohner/Einwohnerinnen) auf, ergibt sich pro Jahr ein Einsparungspotenzial von € 2 144 977,52.

Kostenszenario 2

(„pessimistisch“)

Bei diesem Szenario geht man davon aus, dass gegenüber der Ausgangslage 0 Patienten/Patientinnen Solaraze® nehmen und 2984 Patienten/Patientinnen die Therapie Aldara® erhalten. In dieser Patientengruppe/Patientinnengruppe sind nun alle Patienten/Patientinnen enthalten, die durch eine AK-Therapie erfasst wurden, sprich es bekommen alle, die im Ausgangsstadium Solaraze® erhalten haben, ebenfalls Aldara®. Von den 2984 Patienten/Patientinnen bekommen 0,84% eine PE-Ca Diagnose. Dies entspricht 25 Patienten/Patientinnen. 1074 Patienten/Patientinnen bekommen ebenfalls ein PE-Ca, ohne davor eine Therapie erhalten zu haben, wie in der Ausgangslage beschrieben. Das bedeutet, dass insgesamt 1099 Patienten/Patientinnen an einem PE-Ca leiden und entsprechend behandelt werden müssen. Es fallen in diesem Szenario Kosten von € 2 078 918,82 an. Das Einsparungspotenzial gegenüber der Ausgangslage liegt bei diesem Szenario bei € 52 749,48 innerhalb von 4 Jahren in NÖ, pro Jahr wären das € 13 187,37. Aufgerechnet auf Österreich ergibt sich eine Einsparung von € 69 533,40 pro Jahr.

Kostenszenario 3:

Dieses Szenario geht von einer prophylaktischen Aldara®-Gabe an eine definierte Risikogruppe aus, zusätzlich zu der Ausgangslage. Die Risikogruppe umfasst laut einer Studie aus Deutschland 12% aller 60-70 Jährigen (49). In NÖ beträgt diese Altersgruppe laut dem demographischen Jahrbuch 184 558 Personen (1). Somit fallen abgerundet 22 100 Personen in die Risikogruppe. Insgesamt erhalten 23 402 Patienten/Patientinnen in diesem Szenario Aldara®. Diese Zahl setzt sich aus denjenigen zusammen, die bereits in der Ausgangslage Aldara® bekommen haben (N=1302) und aus denjenigen mit prophylaktischer Gabe an die definierte Risikogruppe (N= 22 100). 1682 Patienten/Patientinnen erhalten weiterhin die Solaraze®-Gabe und dadurch kommt es in 31 Fällen in der Solaraze®-Gruppe zur PE-Ca Diagnose, weil der Prozentsatz 0,84 für Aldara® beträgt. Geht man nun davon aus, dass bei einer prophylaktischen Aldara®-Gabe der 60-70 Jährigen das Risiko an PE-Ca zu erkranken um 1% sinkt (N=221), bekommen bei diesem Szenario 895 Personen die Diagnose PE-Ca. Dies stellt eine Reduzierung gegenüber der Ausgangslage in Hinblick der PE-Ca Fälle dar, jedoch summieren sich die Kosten für die prophylaktische Gabe von Imiquimod und somit gibt es kein Einsparungspotenzial. Es fallen dadurch insgesamt Kosten von € 4 232 207 an. Dieses Szenario stellt somit keine effektive Variante da.

Kostenszenario 4

„best guess Szenario“

In diesem Szenario erhalten 0 Patienten/Patientinnen Solaraze® und 13 724 Patienten/Patientinnen Aldara®. Die Patientenanzahl/Patientinnenanzahl setzt sich aus denjenigen zusammen, die in der Ausgangslage Aldara® bekommen haben (N=1302) plus denjenigen, die in der Ausgangslage Solaraze® bekommen haben und nun Aldara® bekommen (N=1682) und weitere 10 740 Patienten/Patientinnen. Diese Anzahl erhält man durch die Annahme, dass die 1074 Personen, die in der Gruppe „keine AK-Therapie trotzdem PE-Ca“ sind, die 10% sind, bei denen laut Literaturangaben die aktinische Keratose in ein PE-Ca übergeht. Somit müssen 10-mal so viele Personen mit AK-Therapie behandelt werden (N=10 740). Von den

13 724 mit Aldara® behandelten Patienten/Patientinnen bekommen nun 0,84% trotzdem die Diagnose PE-Ca. (N=115). Es ergeben sich bei diesem Szenario Kosten von € 1 706 010,13. Das Einsparungspotenzial gegenüber der Ausgangslage beträgt nun € 425.658,17 in NÖ innerhalb von 4 Jahren. Pro Jahr sind das € 106 414,54. Aufgerechnet auf Österreich ergibt das ein Einsparungspotenzial von € 561 094,86 pro Jahr. Bei der folgenden Darstellung wird die Ausgangslage als Kostenwert angegeben. Die anderen Daten sind Einsparungsdaten, so dass die verbleibenden Kosten als Differenz zur Ausgangslage errechnet werden können.

	NÖ 08-11	NÖ pro Jahr	Ö 08-11	Ö pro Jahr
Ausgangslage	€ 2 131 668,30	€ 532 917,08	€ 11 239 705,58	€ 2 809 926,40
Einsparung:				
Szenario 1	€ 1 627 224,33	€ 406 806,08	€ 8 579 910,08	€ 2 144 977,52
Szenario 2	€ 52 749,48	€ 13 187,37	€ 278 133,60	€ 69 533,40
Szenario 4	€ 425 658,17	€ 106 414,54	€ 2 244 379,45	€ 561 094,86

Tabelle 9 Kosteneinsparungen

4.2.1.5 Kostenszenarien mittels Tarifkosten

Neben der Berechnung der Szenarien mittels der mittleren MEL-Kosten pro Person, kann man diese auch anhand von Tarifkosten für die Behandlung von PE-Ca errechnen. Die Tarifkosten pro stationärem Tag liegen bei € 932,20. Bei einer mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer von 4 Tagen, ergibt dies eine Summe von € 3728,8 pro Person pro PE-Ca Behandlung. Es werden nun erneut die verschiedenen Szenarien und Einsparungspotenziale anhand der Tarifkosten ermittelt.

	NÖ 08-11	NÖ pro Jahr	Ö 08-11	Ö pro Jahr
Ausgangslage	€ 4.518.234,30	€ 1.129.558,58	€ 23.823.417,22	€ 5.955.854,30
Einsparung:				
Szenario 1	€ 3.940.894,85	€ 985.223,71	€ 20.779.263,75	€ 5.194.815,94
Szenario 2	€ 88.963,69	€ 22.240,92	€ 469.081,28	€ 117.270,32
Szenario 4	€ 2.355.031,07	€ 588.757,77	€ 12.417.436,55	€ 3.104.359,14

Tabelle 10 Kosteneinsparungen (mittels Tarifkosten)

4.2.1.6 Varianten der Annahemparameter

In das Szenario 4 – aber auch in das nicht weiter betrachtete Szenario 3 – gehen literaturbasierte Annahmen ein, welche einen erheblichen Einfluss auf die eingesparten Kosten haben. Die wichtigste Annahme ist, dass sich die aktinische Keratose mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% unbehandelt in ein PE-Ca weiterentwickelt. Wenn man die Variation des Einflussparameters der Wahrscheinlichkeit der unbehandelten aktinischen Keratosen betrachtet, so schwanken die Literaturwerte zwischen 0,025 bis 16%. Der sinnvolle untere Wert aus dem Datenbestand dieser Arbeit ist die Wahrscheinlichkeit von 1,84%, weil dann angenommen wird, Solaraze® habe keine Wirksamkeit. Stellt man die Kosteneinsparung als Funktion dieses Wahrscheinlichkeitsparameters graphisch dar, so erhält man folgendes Diagramm.

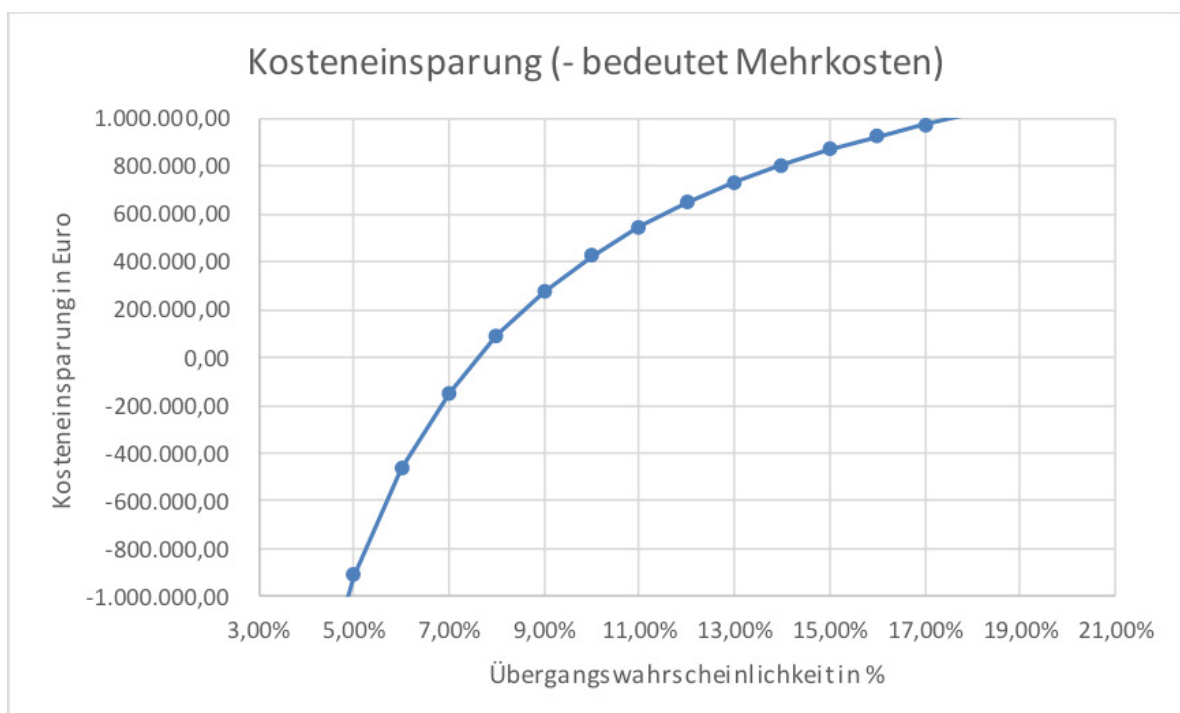


Abbildung 17 Wahrscheinlichkeitsparametrisierung

Daraus ist ersichtlich, dass sich bei 10% die oben beschriebenen € 425 000 einstellen. Andererseits ist unter 8% Wahrscheinlichkeit nicht mehr mit einer Kosteneinsparung zu rechnen. Bei dem Maximalwert von 16% aus der Literatur steigt die Kosteneinsparung auf € 926 310 an. Unter der Annahme, dass Solaraze® unwirksam ist (1,84%) führt das Vorgehen aus dem Szenario 4 zu erhöhten Kosten, aber reduzierter Anzahl an Erkrankungen.

5 Diskussion

Ziel dieser Berechnung war es, die Kostenreduktion aufzuzeigen, die durch eine frühzeitige topische Behandlung der aktinischen Keratose entsteht, welche zur Vermeidung der Spätfolge, dem Plattenepithelkarzinom und den damit im Zusammenhang auftretenden Kosten führt. Um die Kostenreduktion bewerten zu können, wurde zuerst eine deskriptive Analyse des Datenbestands durchgeführt.

Da die Inzidenz von NMSC stetig zunimmt, besteht sowohl beim Therapiemanagement als auch bei der Prävention dringend Handlungsbedarf, um einerseits das Gesundheitssystem zu entlasten als auch das menschliche Leiden, welches die Krebsdiagnose mit sich bringt, zu reduzieren. Die Ergebnisse zeigen, dass unter Vernachlässigung der Kosten einer systematischen Frühbehandlung noch mehr Krankheitsfälle vermieden werden könnten als bei Priorisierung der Kostenreduktion. Dies zu bewerten kann nicht Ziel dieser Arbeit sein und wird weiter unten nur kurz gestreift.

Die Schwierigkeit der Kostenreduktionberechnung bestand darin, dass es anhand der Daten nicht möglich war, die Prävalenz der aktinischen Keratose zu bestimmen. Es gibt keine Daten zu Patienten/Patientinnen ohne AK-Therapie und ohne PE-Ca Diagnose, weil es keine verbindliche Vorsorgeuntersuchung gibt und damit aktinische Keratose Fälle unentdeckt bleiben. Deshalb wurden verschiedene Kostenszenarien durchgerechnet. Das Kostenszenario 4 (Best-guess-Szenario) stellt das Szenario dar, welches von den Annahmen her der Wirklichkeit am nächsten kommt.

Das Szenario 4 prognostiziert in Österreich eine Kostenreduktion von € 560 000 pro Jahr basierend auf den MEL Kosten. Damit bestätigt sich der Ansatz der Arbeit, dass allein schon mit den verfügbaren Daten eine mögliche Kostenreduktion nachweisbar ist, wobei ein realistisches Maßnahmenzenario angenommen wird.

Wie vorher erwähnt gibt es bis dato kaum Vergleichsstudien, die sich mit der Frage der Häufigkeiten im Auftreten und im Verlauf der aktinischen Keratose und in Folge dann mit der Kostenfrage beschäftigen. Eine Studie besagt, dass in Schweden im Jahr 2005 bei der Diagnose des NMSC totale Kosten (direkte

Kosten und indirekte Kosten) von 36.2 Millionen Euro angefallen sind, hingegen bei aktinischer Keratose 15 Millionen Euro (104). Innerhalb einer weiteren Studie werden ebenfalls deutlich höhere Kosten für das Gesundheitssystem bei der Diagnose NMSC als für die aktinische Keratose aufgezeigt (105). Eine Ausweitung der in dieser Arbeit für Österreich angewandten Methodik der Szenarioanalyse auf die weltweit zunehmende Inzidenz der aktinischen Keratose wäre also sinnvoll.

All diese Daten zeigen, dass aus gesundheitsökonomischer Sicht in diesem Gebiet noch großes Verbesserungspotenzial besteht. Diese Arbeit konzentriert sich auf die Reduktion mit dem Schwerpunkt topische Frühbehandlung und kommt zu dem Ergebnis, dass allein dadurch eine Kostenersparnis möglich ist. Geht man jedoch noch einen Schritt weiter, so muss auch Primärprävention und Früherkennung thematisiert werden.

Richtige Primärprävention (tägliches Gebrauch von Sonnenschutzmitteln, das heißt Tagespflege mit UV-Filter idealerweise von Kindesbeinen an, Vermeidung intensiver Sonnenstrahlung, geeignete Kleidung usw.) reduziert die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von aktinischen Keratosen und es würde zu einer zusätzlichen Kostenreduktion für das Gesundheitssystem kommen, da man sich die Behandlungskosten der aktinischen Keratose ersparen würde. Hier wäre jedoch Aufklärung und der lebenslange Schutz vor der gefährlichen Sonnenexposition notwendig. Das erforderliche Umdenken stellt allerdings eine erhebliche gesellschaftliche Kraftanstrengung dar, wobei zum Beispiel auch die Aufklärungsarbeit bei den Kindervorsorgeuntersuchungen beginnen könnte. Selbstverständlich würden hier Präventions-Kosten für UV-Schutzmittel (Sonnenschutz-Präparate) anfallen, die gegengerechnet werden müssten.

All dies sind Gründe dafür in Zukunft ein hohes Augenmerk auf die Früherkennung der aktinischen Keratose zu legen. Eine jährliche dermatologische Krebsvorsorgeuntersuchung ab einem Alter von ungefähr 60 Jahren, die gezielt auf UV-Licht geschädigte Haut achtet, wäre hier eine Variante. Dadurch würde man vermehrt die Teile der Bevölkerung mit aktinischer Keratose erfassen und könnte diese rechtzeitig behandeln. Hier würden natürlich auch wieder Kosten für die Untersuchung anfallen, die man nicht außer Acht lassen kann. Allerdings könnte dies mit anderen Untersuchungen kombiniert werden. Ein

kostengünstigerer Ansatz ist die Aufklärung der Bevölkerung über die Relevanz der aktinischen Keratose mit alle ihren Folgen, um eine erfolgreiche Primär- und Sekundärprävention zu betreiben. Optimal wäre, wenn ein großer Teil der älteren Bevölkerung und somit die Risikogruppe die Hautläsionen der aktinischen Keratose selbst als solche erkennt und dadurch früh den Arzt mit dem Anliegen einer Behandlung aufsucht. Dies wäre nur mit den Kosten für eine vernünftige Aufklärung über diese UV-lichtbedingten Hautveränderungen verbunden und das Ziel einer frühzeitigen Behandlung der aktinischen Keratose und somit eine Vermeidung der Spätfolgen wäre erfüllt. Die allgemeinärztlichen Praxen könnten in Hinblick auf Früherkennung und Aufklärung eine große Rolle spielen. Mit zunehmendem Alter wird der Besuch bei dem/der Allgemeinmediziner/Allgemeinmedizinerin häufiger und die Möglichkeit, gerade diese Risikogruppe anzusprechen, steigt.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Kostenreduktion. Jedoch darf man auch das menschliche Leiden, das eine maligne Erkrankung mit sich zieht, nicht außer Acht lassen. Hierbei nimmt die psychische Komponente eine große Rolle ein. Die Nachricht zu bekommen, man leide an Krebs, stellt für jeden/jede eine psychische Belastung dar. Zwar hat das Plattenepithelkarzinom eine relativ gute Prognose, jedoch können Laien dies oft nicht gut differenzieren. Die rechtzeitige Frühbehandlung bzw. die richtige Prophylaxe, welche die Entstehung von einem Karzinom verhindern kann, stellt somit auch im psychologischen Sinne eine wichtige Maßnahme dar. Denn das Vollbild eines außer Kontrolle geratenen Plattenepithelkarzinoms ist nach wie vor eine menschliche Katastrophe.

Abschließend kann man sagen, dass die Vermeidung der Weiterentwicklung von lichtinduzierten malignen Hautveränderungen, wie aktinischen Keratosen in ein Plattenepithelkarzinom sowohl aus ethischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht eine notwendige und sinnvolle Handlungsweise darstellt und durch Maßnahmen zur Reduktion des Auftretens der aktinischen Keratose ergänzt werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Demographisches Jahrbuch 2009. Wien: Verlag Österreich GmbH; 2010.
2. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007; 156:1–7.
3. Guy GP, JR, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med* 2015; 48(2):183–7.
4. Fransen M, Karahalios A, Sharma N, English DR, Giles GG, Sinclair RD. Non-melanoma skin cancer in Australia. *Med J Aust* 2012; 197(10):565–8.
5. Moll I, Jung EG, Augustin M. *Dermatologie*. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010. (Duale Reihe). S. 4-15; 306-312.
6. Fritsch Peter Hrsg. *Dermatologie, Venerologie*. 2. Auflage. Berlin: Springer; 2004. S. 4-8; 41; 165–169.
7. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W.H.C, Hertl M, Ruzicka T. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Auflage. Heidelberg: Springer; 2012. (vol 1). S. 5-6; 697-698.
8. Freinkel RK, Woodley DT. *The biology of the skin*. New York, NY: Parthenon; 2001.
9. Elsner P, Hölzle E, Diepgen T, Grether-Beck S, Hönigsmann H, Krutmann J et al. Empfehlung: Täglicher Lichtschutz in der Prävention chronischer UV-Schäden der Haut. *JDDG* 2007; 2(5):166–74.
10. Bundesamt für Strahlenschutz. *Optische Strahlung*; 2016 [zitiert am 08/2016]. Verfügbar unter: URL: http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/einfuehrung/einfuehrung_node.html.
11. Langhals H, Fuchs K. Sonnenstrahlung, Hautreaktionen und Sonnenschutz: Chemie am Strand. *Chemie in unserer Zeit* 2004; 38(2):98–112.

12. Gordon JRS, Brieve JC. Images in clinical medicine. Unilateral dermatoheliosis. *N Engl J Med* 2012; 366(16):e25.
13. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84(3):539–49.
14. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84(2):450–62.
15. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195(3):298–308.
16. Greinert R, Vries E de, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; 39:S75-83.
17. Strahlenschutzkommission. Schutz des Menschen vor den Gefahren der UV-Strahlung in Solarien: Wissenschaftliche Begründung zur gleichnamigen Empfehlung der Strahlenschutzkommission; 2001 [zitiert am 10/2016]. Verfügbar unter: http://www.ssk.de/SharedDocs/Veroeffentlichungen_PDF/InformationenderSSK/Info06.pdf?__blob=publicationFile. URL:
18. D'Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci* 2016; 17(7).
19. Dynamic Science Education: Skin [zitiert am 03/2017]. Verfügbar unter: URL: <http://www.dynamicscience.com.au/tester/solutions1/biology/skin/skinbadscience.html>.
20. Halliday GM. Common links among the pathways leading to UV-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol* 2010; 130(5):1209–12.
21. Norval M, McLoone P, Lesiak A, Narbutt J. The Effect of Chronic Ultraviolet Radiation on the Human Immune System. *Photochem Photobiol* 2008; 84:19–28.
22. Amano S. Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. *Exp Dermatol* 2016; 25:14–9.

23. Naylor EC, Watson REB, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas* 2011; 69(3):249–56.
24. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007; 157(5):874–87.
25. Honigsmann H, Diepgen TL. UV-induced skin cancers. *JDDG* 2005; 3:26–31.
26. Gilchrest Barbara A., Eller Mark S., Geller Alan C., Yaar Mina. The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation; 1999(17):1341–8.
27. International Agency for Research on Cancer. radiation: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 2012 [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>.
28. Soehnge H, Ouhtit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci* 1997; 2:538–51.
29. Strunk T, Szeimies R-M. Aktinische Keratosen. Pathogenese, Klinik und moderne Therapieoptionen. *Hautarzt* 2014; 65(3):241-52;
30. Mae R. Gailani, Allen E. Bale. Developmental Genes and Cancer: Role of Patched in Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Journal of the National Cancer Institute* 89; 1997:1103–9.
31. Mang R, Krutmann J. Sonnenschutz im Urlaub. *Hautarzt* 2003; 54(6):498–505.
32. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010; 49(9):978–86.
33. Auf den Hauttyp kommt es an!; 2015 [zitiert am 03/2017]. Verfügbar unter: URL: https://www.uv-check.de/jsp_public/cms2/index.jsp?did=2010.
34. Elsner P, Beissert S, Luger TA. Lichtschutz: Möglichkeiten und Grenzen. *JDDG* 2005; 3:40–4.
35. Sicher die Sonne genießen-Textiler UV-Schutz; 2016 [zitiert am 03/2017]. Verfügbar unter: URL: https://www.hohenstein.de/media/downloads/FC_DE_Broschuere_Textiler_UV_Schutz.pdf.

36. Couteau C, Diarra H, Coiffard L. Effect of the product type, of the amount of applied sunscreen product and the level of protection in the UVB range on the level of protection achieved in the UVA range. *Int J Pharm* 2016; 500(1-2):210–6.
37. Europäische Kommission. Synthesepapier-Ergebnisse der öffentlichen Konsultation zum Entwurf der Kommission für eine Empfehlung über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln und diesbezügliche Herstellerangaben; 2006 [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/13250/attachments/1/translations?locale=de>.
38. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33(3):285–99.
39. Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131(4):415–21.
40. Dennis LK, Beane Freeman LE, Vanbeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003; 139:966–78.
41. Strahlenschutzkommission. Schutz des Menschen vor solarer UV-Strahlung: Empfehlung der Strahlenschutzkommission 1997 [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/1997/Schutz_des_Menschen_vor_solarer_UVStrahlung.pdf?__blob=publicationFile.
42. Freudenthal W. Verruca senilis und Keratoma senile. *Arch. f. Dermat.* 1926; 152(2):505–28.
43. PINKUS H. Keratosis senilis; a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 1958; 29(3):193–207.
44. Kunstfeld R KU. Krankheitslast durch aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome - ein Überblick: Burden of disease report. update 2013; (6):2–11.
45. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; 155(1):9–22.

46. Kopera D, Kerl H. Visualization and treatment of subclinical actinic keratoses with topical imiquimod 5% cream: an observational study. *Biomed Res Int* 2014;1–4.
47. Lucas R, Pruss-Ustun A. Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization; 2006.
48. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142(6):1154–9.
49. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany--analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3):309–13.
50. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol* 2014; 171(6):1415–21.
51. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115(2):273–7.
52. Diepgen TL MV. The epidemiology of skin cancer. *British Journal of dermatology* 2002; 146:1–6.
53. Garbe C. Früherkennung und Primärprävention von Hautkrebs. *Onkologe* 2008; 14(2):156–63.
54. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 2004; 22(3):189–96.
55. Dejaco D, Hauser U, Zelger B, Riechelmann H. Actinic Keratosis. *Laryngorhinootologie* 2015; 94(7):467-79;
56. John SM, Trakatelli M, Gehring R, Finlay K, Fionda C, Wittlich M et al. CONSENSUS REPORT: Recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease - A Call to Action. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:38–45.

57. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(5):606–15.
58. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160:251–8.
59. Deutsche dermatologische Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X; 2011 [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: http://www.escf-network.eu/fileadmin/user_upload/Files/Leitlinie_AK_K5_Ds.pdf.
60. Park W-s, Lee H-k, Lee J-Y, Yoo N-j, Kim C-s, Kim S-h. p53 mutations in solar keratoses. *Human Pathology* 1996; 27(11):1180–4.
61. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol* 2007; 157:18–20.
62. Zaravinos A, Kanellou P, Spandidos DA. Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2010; 162(2):325–31.
63. Pfister H. HPV und Neoplasien der Haut. *Hautarzt* 2008; 59(1):26–30.
64. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(1):10–9.
65. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; 4(1):11–31.
66. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1):23–4.
67. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009; 115(11):2523–30.
68. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1(8589):795–7.

69. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33(9):1099–101.
70. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122(2):464–72.
71. Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen, M R T M, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006; 16(4):335–9.
72. Babilas P, Landthaler M, Szeimies R-M. Die aktinische Keratose. *Hautarzt* 2003; 54(6):551–62.
73. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 Suppl 3:8–12.
74. Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X, Puig L, Musulen E, Ferrandiz C et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(5):991–7.
75. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(5 Pt 1):738–43.
76. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(11):2069–79.
77. Berker D de, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 176(1):20–43.
78. Joseph Jorizzo. Treatment of acintic keratosis [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-actinic-keratosis>.

79. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21(1):1–14.
80. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5):714–21.
81. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157 Suppl 2:41–6.
82. Uhlenhake EE. Optimal treatment of actinic keratoses. *Clin Interv Aging* 2013; 8:29–35.
83. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126(6):1251–5.
84. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL et al. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31(6):659–64.
85. Harrison LI, Skinner SL, Marbury TC, Owens ML, Kurup S, McKane S et al. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hands and arms. *Arch Dermatol Res* 2004; 296(1):6–11.
86. Buckman SY, Gresham A, Hale P, Hruza G, Anast J, Masferrer J et al. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19(5):723–9.
87. Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2007; 46(1):12–8.
88. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002; 146(1):94–100.

89. Pirard D, Vereecken P, Melot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res* 2005; 297(5):185–9.
90. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 2003; 44(1):40–3.
91. Lebwohl Mark, Swanson Neil, Anderson Lawrence L., Melgaard Anita, Xu Zhenyi, Berman Brian. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366(11):1010–9.
92. Kopera D. Ingenolmebutat. *Internistische Praxis* 2015; 55(2):411–3.
93. Gellrich F, Gellrich S. Ingenolmebutat zur Behandlung der Aktinischen Keratose in der ambulanten Routineversorgung. *Akt Dermatol* 2014; 40:340–6.
94. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche dermatologische Gesellschaft. Kurzleitlinie-Plattenepithelkarzinom der Haut; 2012 [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022l_S2k_Plattenepithelkarzinom_2013-verlaengert.pdf.
95. Lucas RM, McMichael AJ, Armstrong BK, Smith WT. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure. *Int J Epidemiol* 2008; 37(3):654–67.
96. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3):443–8.
97. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18(6):651–9.
98. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9(8):713–20.
99. Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MG. A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 2000; 142(4):752–7.

100. Endel G. Gesundheitssystemforschung in Österreich-erster Teil. Soziale Sicherheit Oktober 2011:488–97.
101. Kardiologie Hamburg. ICD-10-GM-2017 Code Suche; 2017 [zitiert am 03/2017]. Verfügbar unter: URL: <http://www.icd-code.de>.
102. Marketing- und Vertriebscontrolling/ Instrumente MVC/ Szenario-Technik Version 2; 2015 [zitiert am 01/2017]. Verfügbar unter: URL: https://de.wikibooks.org/wiki/Marketing-_und_Vertriebscontrolling/_Instrumente_MVC/_Szenario-Technik_Version_2.
103. Statistik Austria. Bevölkerungsstand und -veränderung; 2016 [zitiert am 12/2016]. Verfügbar unter: URL: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/bevoelkerungsstand_und_veraenderung/108135.html).
104. Tinghog G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(5):467–73.
105. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, JR, Goldman ND, Acostamadiedo JM et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(3):425–9.

Anhang - MEL-Codes

QZ109	Sonstige Operation - Haut, Hautanhangsgebilde, Subkutis
QZ020	Resektion von Haut und Weichteilgewebe mit Rekonstruktion durch lokale Lappenplastik
QA079	Sonstige Operation - Haut und Weichteilgewebe des Gesichts
QZ060	Vollhauttransplantation
QA040	Resektion im Gesichtsbereich mit Rekonstruktion durch lokale Lappenplastik
BA020	Rekonstruktion der Lider, Augenbrauen
ZA010	Computertomographie - Kopf und Hals
QZ730	Photodynamische Therapie
QA050	Rekonst. v. Gewebsdefekten im Gesichtsbereich m. gestielter myokutaner Lappenplastik
ZN171	Konventionelle Linearbeschleunigerbehandlung
PE010	Physiotherapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes
CA069	Sonstige Operation - äußeres Ohr
BK039	Sonstige Operation - Orbita
ZA030	Magnetresonanztomographie - Kopf und Hals
CA020	Plastische Rekonstruktion der Ohrmuschel
ZN172	Intensitätsmodulierte Linearbeschleunigerbehandlung (IMRT)
GA069	Sonstige Operation - Nase
HA010	Resektion im Bereich der Lippen mit Rekonstruktion durch lokale Lappenplastik