



*Krankheitslast durch aktinische Keratosen und
Plattenepithelkarzinome – ein Überblick*

Burden of Disease Report

aktualisierte 2. Auflage

UNIV.PROF. DR. RAINER KUNSTFELD, UNIV.KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, KLINISCHE
ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINE DERMATOLOGIE, MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT WIEN
UNIV.PROF. DR. URSULA KUNZE, INSTITUT FÜR SOZIALMEDIZIN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄT WIEN

Krankheitslast durch aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome – ein Überblick

EINLEITUNG

Neoplasien der Haut zählen weltweit zu den häufigsten Krebsarten. Dazu gehören das maligne Melanom und Neubildungen epithelialen Ursprungs wie das Basalzell- und das Plattenepithelkarzinom (Synonyme: Spindelzellkarzinom, spinozelluläres Karzinom, Spinaliom). Die aktinische Keratose (AK) wurde lange Zeit als Präkanzerose der Haut oder bagatellisierend als kosmetisches Problem („Altersflecken“) angesehen. Histopathologische Beobachtungen und molekularbiologische Erkenntnisse haben jedoch mittlerweile dazu geführt, dass sie heute als Frühform des Plattenepithelkarzinoms der Haut (Carcinoma in situ) klassifiziert wird [Heaphy & Ackerman, 2000; Lober & Lober, 2000; Ackerman, 2003; Ackerman & Mones, 2006]. Dadurch haben sich auch die Therapieziele der aktinischen Keratosen geändert: Als Karzinome in situ stellen AKs eine unbedingt behandlungsbedürftige Hauterkrankung dar, um eine Progression in das invasive Stadium zu verhindern [Stockfleth et al., 2008].

AKs werden als Proliferationen atypischer Keratinozyten im Bereich der epidermo-dermalen Junctionszone

in chronisch lichtgeschädigter Haut definiert [Babilas et al., 2003; Hauschild et al., 2006]. Sie treten meist als multiple Herde und seltener als solitäre Plaques auf, so dass von Feldkanzerisierung gesprochen wird, da in den geschädigten Regionen transformierte Keratinozyten in verschiedenen einschließlich subklinischen Formen zu finden sind [Braakhuis et al., 2003; Stockfleth et al., 2011a].

Epidemiologische Daten zeigen ein erhöhtes Auftreten von AKs vor allem bei Personen mit Hauttyp I und II nach Fitzpatrick [1988] (Tabelle 1) und einen weltweiten epidemischen Anstieg in den letzten Jahrzehnten, wobei Regionen mit größerer UV-Belastung auch eine entsprechend höhere Prävalenz aufweisen. Zudem konnte unter der kaukasischen Bevölkerung in Europa, den USA und Kanada sowie in Australien seit den 60er Jahren ein jährlicher Anstieg der Inzidenz epithelialer Hauttumoren von 3–8% gezeigt werden [Diepgen & Mahler, 2002], sodass diese Formen von hellem Hautkrebs auf Bevölkerungsebene und als gesundheitsökonomischer Faktor zunehmend an Bedeutung gewinnen.



**Tabelle 1
Hauttypen nach Fitzpatrick**

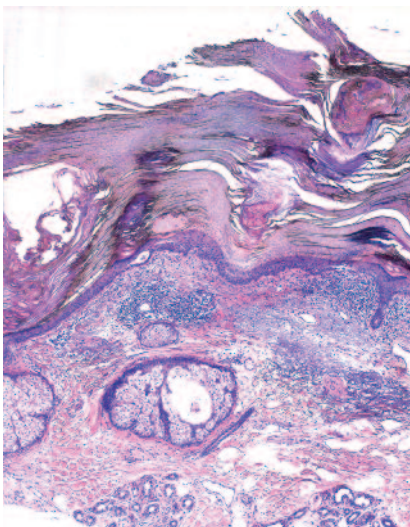
Hauttyp	Bezeichnung	Beschreibung	Sonnenbrand	Bräunung
I	keltischer Typ	Haut: blass, Sommersprossen Haare: rötlich oder hellblond Augen: blau oder hellgrau	sehr häufig	keine, Haut schält sich
II	nordischer Typ	Haut: hell, oft Sommersprossen Haare: blond bis braun Augen: grün, grau oder hellbraun	häufig	minimal
III	Mischtyp	Haut: hell bis hellbraun, kaum Sommersprossen Haare: dunkelblond bis braun Augen: grau oder braun	manchmal	gut (bis hellbraun)
IV	mediterraner Typ	Haut: bräunlich oder olivfarben Haare: braun oder schwarz Augen: braun	selten	schnell (bis mittelbraun)
V	dunkler Typ	Haut: dunkel, keine Sommersprossen Haare: schwarz Augen: dunkel	kaum	schnell (bis dunkelbraun)
VI	schwarzer Typ	Haut: dunkelbraun bis schwarz, keine Sommersprossen Haare: schwarz Augen: schwarz	nie	ja

ÄTIOLOGIE & PATHOGENESE

Malignen Hautveränderungen, die unter dem Begriff „Non-Melanoma Skin Cancer“ (oder „weißer“ Hautkrebs) subsumiert werden, liegt ätiologisch vor allem die kumulative Exposition gegenüber der ultravioletten-B Komponente (UVB, 280–320nm) des Sonnenlichts zugrunde (daher auch der Begriff „solare Keratose“). Die UVB-Strahlung ist hoch erythrogen und melanogen, und mehr als 90% der UVB-Strahlen, denen ein Mensch ausgesetzt ist, werden von der Epidermis absorbiert. Je nach Intensität und Dauer der Exposition gegenüber UVB unterliegen die Keratinozyten einer Transformation und können proliferieren sowie einen DNA-Schaden erleiden [Feller et al., 2009].

AKs finden sich bevorzugt an chronisch lichtexponierten Körperarealen wie Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken sowie am Lippenrot (Übergangsepithel, als Cheilitis actinica). Abgesehen vom Sonnenbrand führt die chronische Sonnenexposition zu Langzeitschäden wie Hautalterung und Karzinogenese, wobei das Ausmaß dieser Schädigung durch die über Jahrzehnte kumulierte Gesamtdosis bestimmt wird. Für diese kann im Einzelfall eine langjährige berufliche UV-Exposition [Schmitt, et al., 2011] oder ein entsprechendes Freizeitverhalten verantwortlich sein, das sich vor rund vierzig Jahren radikal geändert hat: Während bis zum 2. Weltkrieg Sonnenurlaube praktisch unbekannt waren, entwickelte sich insbesondere ab den 1960er Jahren der Massentourismus mit Sonnenbaden und dem Ideal der gebräunten Haut [Garbe, 2008]. Dieser Trend scheint nach wie vor ungebrochen und wird seit der Einführung von Solarien noch verstärkt. Dazu kommt, dass immer mehr Menschen über mehr Freizeit verfügen und diese zunehmend in der Natur mit sportlichen Aktivitäten wie Laufen, Mountainbiken und Rollerskaten verbringen.

Abbildung 1
Histologische Darstellung einer Hyperkeratose



Atypische Hyperkeratozyten mit großen, pleiomorphen Kernen im Stratum basale, Parakeratose, daneben Ortho- und Hyperkeratose

Andere Faktoren, die AKs induzieren können, sind UVA-Licht (320–400nm) v. a. in Zusammenhang mit der Applikation von Psoralen im Rahmen einer PUVA-Therapie, ionisierende Strahlung, Infrarotstrahlung und Emissionen von Radio-Isotopen [Brash et al., 1996; Lober & Lober, 2000]. Humane Papillomviren (HPV) spielen ebenfalls eine Rolle als Co-Karzinogen in der Genese von AKs [Stockfleth et al., 2004; Akgül et al., 2005]. Dazu kommen Umweltfaktoren wie die Verringerung der Ozonschicht und der Klimawandel, wobei die allgemeine Temperaturerhöhung die kanzerogene Wirkung des UV-Lichtes verstärken kann [Diffey, 2004; van der Leun et al., 2008].

AKs betreffen vor allem ältere Personen, da sie in der Regel erst nach einer Latenzzeit von 10–20 Jahren entstehen und im weiteren Leben an Zahl zunehmen [Fu & Cockerell, 2003]. Bei ca. 20% der AKs werden Spontanremissionen beobachtet [Marks et al., 1988], wobei jedoch unklar ist, wie oft diese Remissionen tatsächlich von Dauer sind, zumal es sich zeigte, dass 15% der AKs, die remittierten, im Laufe eines Jahres erneut auftraten [Quaedvlieg et al., 2006].

Histopathologisch kann eine intraepidermale Proliferation atypischer Keratinozyten beobachtet werden, die durch eine hohe Mutationsrate des Tumorsuppressorgens p53 und des Telomerasegens gekennzeichnet sind (Fu & Cockerell, 2003; Mittelbronn et al., 1998), die den Keratinozyten einen Selektionsvorteil bietet, so dass sich daraus Zellklone bilden, aus denen sich schließlich AKs entwickeln [Brash et al., 1996; Benjamin et al., 2008]. Zusätzlich finden sich charakteristische chromosomale Aberrationen an den Chromosomen 7, 9 und 18, die typischerweise auch in invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut vorkommen [Ashton et al. 2003]. Die Übergänge von AKs zu Plattenepithelkarzinomen sind fließend, wie eine klinische Studie mit mehr als 1.000 Plattenepithelkarzinomen auf sonnengeschädigter Haut zeigte: Nahezu 100% aller Läsionen an der Peripherie wiesen histopathologische Veränderungen der AKs auf [Guenther et al., 1999].

KLINISCHES BILD

Das Erscheinungsbild der AKs ist vielfältig. Sie treten in Hautregionen chronischer Sonnenexposition auf, meist als multiple hautfarbene bis rötliche (erythematöse) Papeln oder Plaques in umschriebenen Bezirken (lokalisiert) oder diffus. Die Größe variiert von einem Millimeter bis zu etwa zwei Zentimeter im Durchmesser. AKs können initial flach und oberflächlich schuppig imponieren und im weiteren Verlauf leicht erhaben, rau und sandpapierartig werden. Klinisch werden verschiedene Subtypen unterschieden, die auch histologisch unterschiedliche Merkmale aufweisen. Unterschieden werden der hyperkeratotische (Abbildung 1 bis 3), der atrophische, der verruköse, der Cornu cutaneum-artige und der pigmentierte Typ. Vielfach sind AKs asymptomatisch, allerdings gehen sie in manchen Fällen mit Pruritus, Brennen oder einer Splitter-ähnlichen Empfindung einher [Schwartz, 1997].

Abbildung 2
Hyperkeratose am Unterarm

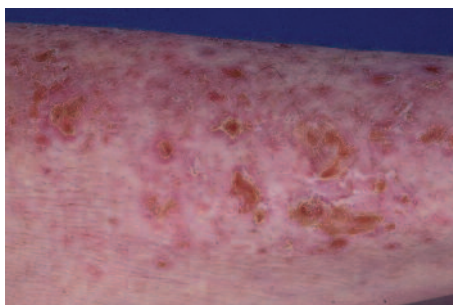
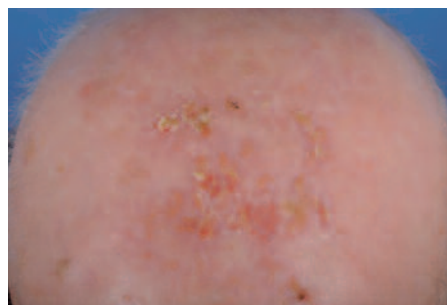


Abbildung 3
Hyperkeratotische Erhabenheit mit typischer rauer Oberfläche am Oberkopf



RISIKOFAKTOREN

Neben höherem Alter und heller Pigmentierung ist eine Reihe weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von AKs bekannt [Hensen et al., 2009]. Geographische Faktoren wie Höhenlage und Breitengrad, vermehrte Sonnenexposition, schwere Sonnenbrände in der Kindheit, genetische Störungen (z. B. Xeroderma pigmentosum) und Immundefizienz tragen zur Entwicklung einer AK bei [Stockfleth & Kerl, 2006].

Immunsupprimierte Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, AKs zu entwickeln [Stockfleth et al., 2002; Ulrich et al., 2002 + 2003]. Dies gilt für Patienten mit iatrogenen Immunsuppression nach Organtransplantation ebenso wie für Immunsuppression aufgrund malignen Erkrankungen sowie bei HIV-Infektion. So konnte bei organtransplantierten Patienten ein 250fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung von AKs beobachtet werden [Stockfleth et al., 2002].

PROGNOSE

Klinisch bestehen keine scharfen, gut erkennbaren Grenzen zwischen einer AK und einem invasiven Plattenepithelkarzinom [Stockfleth et al., 2008]. In einer amerikanischen Studie wurde in 97% von 459 untersuchten Plattenepithelkarzinomen eine Assoziation mit unmittelbar benachbart liegenden AKs beobachtet [Hurwitz & Monger, 1995]. Mittelbronn et al. fanden bei 82,4% aller 165 untersuchten Plattenepithelkarzinome gleichzeitig bestehende AKs, wobei 26,7% der Plattenepithelkarzinome als oberflächlich und eindeutig auf AKs zurückgeführt werden konnten und 57,7% der Plattenepithelkarzinome in unmittelbarer Nähe von AKs auftraten [Mittelbronn et al. 1998].

Zur Erkennung risikoreicher AKs, die zur Entstehung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms führen können, wurden in einem systematischen Review Verhärtung, Blutung, Zunahme des Durchmessers, Rötung und Ulzeration als Hauptparameter identifiziert. Als Nebenparameter wurden Hyperkeratose, Juckreiz, Pigmentierung und Schmerzen beschrieben [Quadvlieg et al., 2006].

Unbehandelt können AKs in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen [Sober & Burstein, 1995; Ackerman, 2003; Heaphy & Ackerman, 2000]. Die publizierten Transformationsraten reichen bei immun-

kompetenten Personen von 0,025% bis 20% pro Jahr und Läsion [Marks et al., 1988; Glogau, 2000; Quadvlieg et al., 2006]. Bei immunsupprimierten Patienten steigt die Zahl auf 40% an [Glogau, 2000; Stockfleth et al., 2002]. Bei organtransplantierten Patienten konnte ein 100fach erhöhtes Risiko beobachtet werden [Ulrich et al., 2002]. Die maligne Transformation wird bei diesen Patienten zusätzlich durch eine erhöhte Infektionsrate mit HPV getriggert [Stockfleth et al., 2004].

Der „typische Patient“ mit AK hat 6 bis 8 Läsionen, somit liegt bei Patienten mit multiplen AKs das jährliche Risiko für ein invasives Plattenepithelkarzinom bei bis zu 20% [Ratushny et al., 2012]. Die aktualisierten europäischen Leitlinien zur AK gehen davon aus, dass 10–20% der Patienten mit multiplen AKs in den folgenden 10 Jahren ein Plattenepithelkarzinom entwickeln werden [Stockfleth et al., 2010].

Invasive Plattenepithelkarzinome haben ein relativ geringes Potential zu metastasieren, wobei sich Metastasen fast immer lymphogen lokoregionär entwickeln [Stockfleth et al., 2010]. Die Fünfjahresrate für ein Rezidiv einer primären Hautläsion wurde mit 8%, für Metastasen mit ca. 5% beziffert [Alam & Ratner, 2001]. Allerdings hängt das Risiko für Rezidive und Metastasierung entscheidend von der Tumorgröße und dem Beobachtungszeitraum ab, sodass in der Literatur durchaus weit höhere Zahlen von bis zu rund 50% publiziert sind [Cherpelis et al., 2002; Veness et al., 2007; Brantsch et al., 2008; Kyrgidis et al., 2010; Huoh & Wang, 2011].

Geht man von einer mittleren Progressionsrate aktinischer Keratosen in Plattenepithelkarzinome von 10–20% und bei Nicht-Behandlung von 30–50% aus, so muss daraus ein Bedarf an früher therapeutischer Intervention schon bei AKs abgeleitet werden [Augustin, 2010].

THERAPIE DER AKTINISCHEN KERATOSE

Zur Behandlung von AKs kommen sowohl medikamentöse als auch physikalisch-ablative Methoden zum Einsatz. Entscheidend für die Wahl der optimalen Therapie sind Dauer und Verlauf, Lokalisation, Anzahl

und Ausdehnung der Läsionen, Alter des Patienten, Komorbiditäten, vorbestehende Tumorerkrankungen sowie die Existenz zusätzlicher Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression) [Stockfleth et al., 2011b].

Generell werden die therapeutischen Möglichkeiten in Läsions-gerichtete und Feldtherapien eingeteilt. Die Anwendung Läsions-gerichteter Behandlungen ist nur bei einzelnen und/oder hyperkeratotischen AKs sinnvoll [Stockfleth et al., 2008]. Da die Therapie epithelialer Krebsarten sich nicht nur auf den sichtbaren Tumor beschränkt, sondern das gesamte kanzeröse Feld mit- einbeziehen soll, aus dem sich dieser entwickelt hat,

ist dem Einsatz topischer Therapien der Vorzug zu geben [Braakhuis et al., 2003; Stockfleth et al., 2011a].

Die Behandlungsoptionen der AK sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Da die meisten medikamentösen Therapiemöglichkeiten lange Anwendungszeiten erfordern und z. T. ausgeprägte irritative Hautreaktionen auftreten können [Babilas et al., 2003], ist die Compliance der Patienten ein nicht zu unterschätzender Faktor für den Therapieerfolg.

Demgegenüber ist die neue therapeutische Option Ingenol-Mebutat nur als Kurztherapie über 2–3 Tage

Tabelle 2
Etablierte Behandlungsoptionen der aktinischen Keratose

Behandlung	Wirkmechanismus	Ansprechen	Rückfallrate ¹	Unerwünschte Wirkungen
<i>Läsions-gerichtete Therapien</i>				
Kryotherapie	Zerstörung durch Kälte	75–98%	1,2–50%	Schmerzen, Rötung, Ödem, Blasenbildung, Narbenbildung, Hypo-/Hyperpigmentation
Lasertherapie	Zerstörung durch Hitze	ca. 90%	10–15%**	Schmerzen, Entzündung, Pigmentveränderungen, Narbenbildung, verzögerte Wundheilung, postinflammatorisches Erythem
Kürettage/Exzision/ Shave-Biopsie	Chirurgische Entfernung der Läsion	keine kontrollierten, randomisierten Studien verfügbar	keine kontrollierten, randomisierten Studien verfügbar	Schmerzen, Blutungen, Narbenbildung
<i>Feldtherapien</i>				
Topisches 5-FU	Unterbricht DNA-Synthese	50%	55%	Schwere Dermatitis, Wundinfektionen, Pruritus, Schmerzen, Ulzerationen, Narbenbildung
Chemisches Peeling	Kaustische Zerstörung der gesamten epidermalen Schicht	ca. 75%	25–35%	Schmerzen, Entzündungsreaktion, Pigmentveränderungen, Narbenbildung
Retinoide	Antioxidativer Effekt	0–85%	Undokumentiert	Gesteigerte Lichtempfindlichkeit, Erythem, Erosionen, Pruritus, Schmerzen
Diclofenac 3%-Gel	NSAR; COX-Inhibitor	50–79%	Undokumentiert	Pruritus, Erythem, Hauttrockenheit, Parästhesien
Topische photodynamische Therapie	Photochemische und photothermale Zerstörung bestrahlter neoplastischer Zellen	70–90%***	Undokumentiert	Schmerzen, Photosensitivität, Ödeme
Imiquimod 5%	Immune Response Modifier	55–84%	10%	Erythem, Pruritus, Brennen
Sonnenschutz	Prävention neuer und Reduktion bestehender AK	k. A.	k. A.	k. A.

¹Ein-Jahres-Rückfälle; **Innerhalb von 3–6 Monaten; ***Ansprechraten verbessert durch Kürettage; k. A.: keine Angabe
Abkürzungen: 5-FU: 5-Fluoruracil; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

modifiziert nach Stockfleth et al., 2008

anzuwenden und könnte somit die Compliance entscheidend erhöhen [Berlin, 2010]. Das Gel wird aus dem Saft der Garten-Wolfsmilch (*Euphorbia peplus*) gewonnen und induziert eine tumorspezifische Nekrose durch Störung der Plasmamembran und Mitochondrien [Ogbourne et al., 2004]. Zudem stimuliert die Substanz die Neutrophilen-medierte und Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität, was zur Eradikation des Tumors beiträgt [Challacombe et al., 2006].

Die hohe Effektivität und gute Verträglichkeit wurde in zahlreichen Studien belegt [z. B. Siller et al., 2009; Anderson et al., 2009; Lebowitz et al., 2012].

Das 0,015%-ige Gel wird nur einmal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen auf die Gesichts- und Kopfhaut aufgetragen, das 0,05%-ige Gel wird einmal täglich an nur zwei aufeinander folgenden Tagen auf Rumpf und Extremitäten verteilt. Seit Ende Januar 2012 ist das Gel in den USA zugelassen, die europäische Zulassung ist beantragt.

PRÄVENTION

Aufgrund des Kausalzusammenhangs von UV-Exposition und der Entstehung aktinischer Keratosen ist ein konsequenter täglicher Sonnenschutz als Teil adäquater UV-Schutzmaßnahmen als die wirksamste Prävention nahe liegend [Gordon et al., 2009]. Die Verwendung von Kopfbedeckungen, UV-undurchlässiger Kleidung, topischer Lichtschutzpräparate und ein angepasstes Freizeitverhalten können die (Neu-)Bildung von AKs verhindern und auch zur Abheilung bestehender AKs beitragen. So konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass rund ein Viertel der AKs unter UV-Karenz auch ohne spezifische Behandlung abheilt [Marks et al., 1988; Darlington et al., 2003]. In einer placebo-kontrollierten Studie von Ulrich et al. mit 120 organ-transplantierten Patienten wurden diese angewiesen, über zwei Jahre täglich am Kopf, Nacken, Unterarmen und Händen eine Sonnenschutzcreme anzuwenden, wobei die Hälfte von ihnen eine Placebocreme erhielt. Die Auszählung der AKs zeigte in der Placebogruppe eine deutlich erhöhte Zahl an AKs, während sich in der Gruppe, die eine Sonnencreme mit SPF >50 erhalten hatte, die Zahl signifikant verringert hatte ($p < 0,01$) [Ulrich et al., 2009].

Somit kommt präventiver Sonnenschutzmaßnahmen sowohl zur (Rezidiv)prophylaxe als auch zur Abheilung bestehender AKs eine große Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere für Personen mit hellem Hauttyp (Hauttyp I und II). Bei diesen Tumoren liegt das mittlere Alter heute bei 56 bis 64 Jahren, sodass Hautkrebs keine Erkrankung des Seniums mehr ist [Babilas et al., 2003]. Wie in Australien gezeigt werden konnte, haben präventive Maßnahmen einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz solar-bedingter Hautläsionen in den jüngeren Jahrgängen, die ihr Freizeitverhalten aufgrund von Aufklärungskampagnen entsprechend geändert haben [Thompson et al., 1993; Montague et al., 2001; Darlington et al., 2003; Stanton et al., 2004].

Europäische Aufklärungskampagnen zur Primärprävention von Hautkrebs gibt es bereits seit 1999 (z.

B. Euroskin), doch haben sich diese in erster Linie auf die Melanom-Prävention („Euromelanoma“) konzentriert. Umso wichtiger scheinen Aufklärung und Bewusstseinsbildung in Hinblick auf die Prävention des weitaus häufiger vorkommenden hellen Hautkrebses. Erste Ergebnisse einer Studie der Europäischen Initiative zur Prävention von Hautkrebskrankungen „EPIDERM“ zeigten, dass die Zahl der Krankheitsfälle von hellem Hautkrebs in Europa um 30% höher liegt als bisher angenommen und haben zur Entwicklung erster Präventionsprogramme und Strategien zur Risikominderung durch die Europäische Hautkrebsstiftung – ESCF (European Skin Cancer Foundation) geführt [siehe dazu: www.escf-network.eu].

EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ZU AKTINISCHEN KERATOSEN UND PLATTENEPITHELKARZINOMEN

Prävalenz aktinischer Keratosen

Laut WHO sind weltweit 278 Millionen Menschen von AKs betroffen, in Europa geht man von mehr als 130 Millionen Betroffenen aus, wobei für Mitteleuropa mehr als 73 Millionen angegeben werden [Lucas et al., 2006].

Für die überwiegende Mehrzahl europäischer Länder gibt es keine Prävalenzraten, da AKs als Carcinoma in situ von Tumorregistern nicht erfasst werden [Lucas et al., 2006; Trakatelli et al., 2007]. Tatsache ist jedoch, dass immer mehr Menschen mit einer mittlerweile geschätzten Lebenszeitprävalenz von 50% davon betroffen sind und somit die tatsächliche Prävalenz unterschätzt wird [Stockfleth et al., 2011a].

In europäischen Studien schwanken die Prävalenzraten zum Teil erheblich zwischen 1,4% in Italien [Naldi et al., 2006] und 26% in den Niederlanden [Kennedy et al., 2003].

In einer britischen Studie betrug die AK-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung (≥ 40 Jahre) 15,4% bei Männern und 5,9% bei Frauen und stieg im Alter von über 70 Jahren auf 34,1% bei Männern und 18,2% bei Frauen [Memon et al., 2000].

Eine ältere, irische Studie mit 1.338 Personen im Alter ≥ 21 Jahren kam zu ähnlichen Ergebnissen mit einer AK-Prävalenz von 13,6% bei Männern und 7,6% bei Frauen [Beirn et al., 1970].

In einer rezenten bevölkerungsbezogenen deutschen Studie fand sich unter ca. 91.000 Werkträgern in der Altersgruppe 16–70 Jahre eine Prävalenz von ca. 2% und in der Altersgruppe der über 50jährigen von ca. 15% [Augustin et al., 2011]. In einer früheren Studie wurde die Prävalenz mit 2,8% beziffert [Schäfer et al., 2006].

Für Frankreich wurde in einer Querschnittstudie bei 215 französischen Dermatologen, die bei 78.300 Patienten innerhalb von vier Wochen eine genaue Hautuntersuchung durchführten, eine AK-Prävalenz von rund 5% beobachtet [Bernard et al., 2008].

Naldi et al. fanden im Jahr 2000 im Rahmen einer Studie zu den Risikofaktoren für ein Basalzellkarzinom in der Kontrollgruppe ($n=512$) bei 10,5% aktinische

Keratosen, während in der Gruppe mit Basalzellkarzinom (n=528) die Prävalenz bei 24% lag (Naldi et al., 2000). Vier Jahre später wurde die Prävalenz von AKs bei Personen im Alter von 49 bis 79 Jahren auf 1,4% geschätzt (>74 Jahre: 3%) [Naldi et al., 2006]. Diese Diskrepanz dürfte auf die Methodik der rezenteren Studie zurückzuführen sein, da die Befragten im Rahmen eines Interviews die AKs selbst berichteten. Die Autoren gehen von einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz aus [Naldi et al., 2006].

Eine sehr viel höhere Prävalenz wird bei der hellhäutigen Bevölkerung in Australien (Queensland) beobachtet, wo bei 55% der Männer und bei 37% der Frauen im Alter von 30–70 Jahren solare Keratosen gefunden wurden. Die mittlere Zahl der AKs betrug 15 bei Männern und 7 bei Frauen. In der Nachbeobachtung über 12 Monate entwickelten 53% der Männer und 30% der Frauen neue AKs, i. e. durchschnittlich 22 neue aktinische Keratosen bei Männern und 5 bei Frauen [Frost et al., 2000].

Bei immunsupprimierten, organtransplantierten Patienten sind die Zahlen wesentlich dramatischer: 40% aller Immunsupprimierten entwickeln in den ersten fünf Jahren nach der Transplantation solare Keratosen, die ein besonders aggressives biologisches Verhalten aufweisen. Plattenepithelkarzinome sind bei Transplantierten 65-mal häufiger als bei Immunkompetenten [Stockfleth et al., 2002].

Zur Inzidenz von AKs liegt lediglich eine ältere japanische Studie vor, die von 250 neuen Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr ausgeht [Suzuki et al., 1997].

Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms

Für das Plattenepithelkarzinom wurde in den 80er und 90er Jahren eine Inzidenz von rund 20–30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern in Mitteleuropa ermittelt [siehe dazu Übersicht in Diepgen, 2010],

wobei sich in allen Studien-Regionen ein über die Jahre zunehmender Trend manifestiert [Coebergh et al., 1991; Ko et al., 1994; Levi et al., 1995; Hannuksela-Svahn et al., 1999; Holme et al., 2000; Wassberg et al., 2001; Katalinic et al., 2003; Brewster et al., 2007; Hoey et al., 2007].

Dies zeigt sich besonders deutlich anhand der Inzidenzraten zum epithelialen Hautkrebs insgesamt, die für Deutschland vorliegen: Während zu Beginn der 70er Jahre die Inzidenz bei ca. 15 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr lag, erreichten die Inzidenzen im Jahr 2004 im Krebsregister Schleswig-Holstein mehr als 160 Fälle bei Männern und mehr als 140 Fälle bei Frauen [Garbe, 2008]. Im Jahr 2008 lag die Inzidenz bereits bei 208 Fällen bei Männern und 193 Fällen bei Frauen und machte etwa ein Viertel aller im Krebsregister erfassten Tumorerkrankungen aus, wobei sich die Inzidenzraten für das Plattenepithelkarzinom zwischen 2004 und 2008 bei Männern um 35% und bei Frauen um 48% auf 43,6 bzw. 34,3/100.000 erhöhten [Institut für Krebs epidemiologie, 2011].

Epidemiologische Situation in Österreich

Gemäß einer rezenten Untersuchung, die durch das Karl Landsteiner Institut für Dermatologische Forschung im Auftrag von Almirall in 49 dermatologischen Praxen durchgeführt wurde, ist etwa jeder dritte Österreicher ab dem 30. Lebensjahr, der eine dermatologische Kassenpraxis aufsucht, von AK betroffen [Prillinger et al., 2012]. Dies ist die erste Studie zur Prävalenz von AK in Österreich. In jeder Ordination wurden bis zu 100 konsekutive Patienten ab dem 30. Lebensjahr, unabhängig davon, ob die Konsultation wegen einer AK erfolgte oder nicht, auf das Vorliegen einer AK untersucht. Alter, Geschlecht, Zahl und Lokalisation der AK wurden dokumentiert und evaluiert. Insgesamt wurden die Daten von 4.449 Patienten (55% Frauen und 45% Männer) ausgewertet. Bei 31% (n = 1.374) der Patienten waren AK nachweisbar, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter der Patienten anstieg (Abbildung 4).

Am häufigsten waren AK in der zentralen Gesicht- und Kopfregeion lokalisiert (75%), gefolgt von der linken (55%) und der rechten Gesichtshälfte (53%), Armen und Händen (24%) sowie den Ohren (16%).

Die Autoren schließen, dass routinemäßiges AK-Screening durch niedergelassene Dermatologen sinnvoll sein könnte, um die Entstehung invasiver Plattenepithelkarzinome zu verhindern [Prillinger et al., 2012].

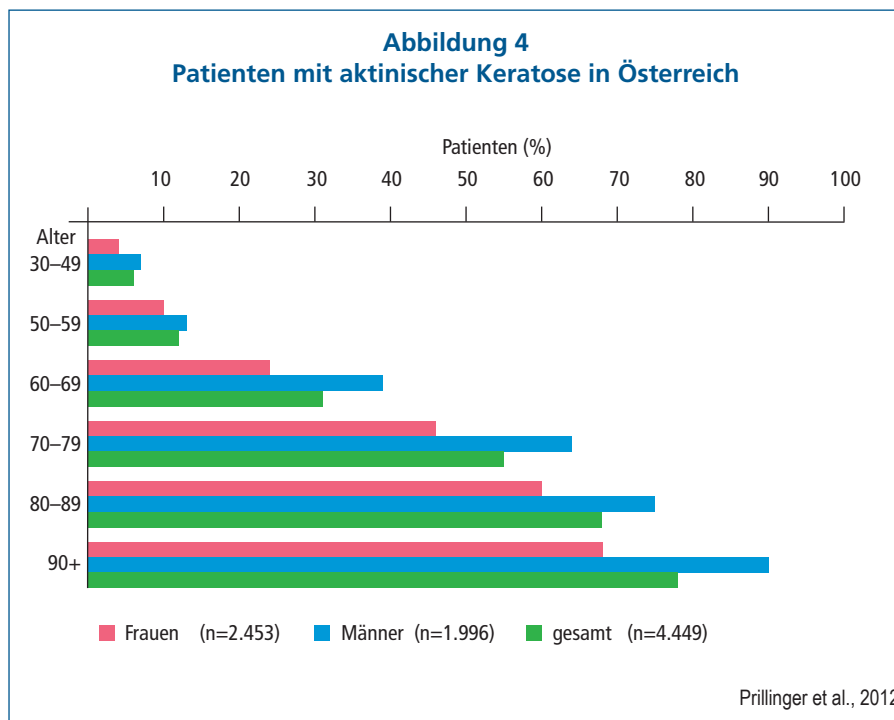


Tabelle 3
Behandlungskosten von AK in europäischen Studien

Studie	Land	Behandlung	Kosten Behandlung/Jahr
Caekelbergh et al., 2006	Belgien	MAL-PDT vs. Kryotherapie	Pro Patient: MAL-PDT: € 277 Kryotherapie: € 153 Patient mit komplettem Ansprechen: MAL-PDT: € 379 Kryotherapie: € 363 Pro Läsion: MAL-PDT: € 36 Kryotherapie: € 23
Annemans et al., 2008	Belgien	MAL-PDT	Pro Patient: MAL-PDT: € 381 Pro Läsion: MAL-PDT: € 42
Muston et al., 2009	UK	MAL-PDT vs First-line: Imiquomod 5-FU Second-line: Kryotherapie Diclofenac Kürettage Elektrochirurgie Exzision	Pro Patient: MAL-PDT: £ 437 5-FU: £ 367 Imiquimod: £ 481
Wilson et al., 2010	UK	Imiquimod vs MAL-PDT	Pro Patient: MAL-PDT: £ 534 Imiquimod: £ 360
Colombo et al., 2010	Italien	Diclofenac vs Imiquimod MAL-PDT	Patient mit komplettem Ansprechen: Diclofenac: € 315 MAL-PDT: € 394 Imiquimod: € 466

Abkürzungen: MAL-PDT: photodynamische Therapie (PDT) mit Methylaminolävulinat (MAL); 5-FU: 5-Fluoruracil



KRANKHEITSLAST UND KOSTEN DURCH AKTINISCHE KERATOSEN

Lebensqualität

Zur Lebensqualität bei Personen mit AKs liegt nur eine einzige Untersuchung vor, deren Studienpopulation allerdings zu 97% männliche Veteranen mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren war, sodass gemäß den Autoren eine Verallgemeinerung nicht möglich ist [Weinstock et al., 2009]. Dessen ungeachtet zeigte sich in dieser Querschnittsstudie mit 931 Patienten eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl an AKs (>5) und der Abnahme der Lebensqualität. Alle Studienteilnehmer waren in den vergangenen 5 Jahren wegen epithelialer Tumore behandelt worden, die sich bei der Einschlussuntersuchung als geheilt erwiesen.

Die stärkste Assoziation mit schlechterer Lebensqualität auf allen Subskalen (Gefühle, Funktion, Symptome) waren frühere Verwendung von 5-FU (5-Fluoruracil) und jüngeres Alter. Auf der Subskala „Emotionen“ waren vor allem zwei Items hochsignifikant mit einer verminderten Lebensqualität verbunden: die Sorge, dass sich der Hautzustand verschlimmert und dass es sich um ein ernsthaftes Problem handelt [Weinstock et al., 2009].

Kosten

Krankheitskosten in den USA

Eine systematisch durchgeführte Literaturrecherche zur Evaluierung der Krankheitskosten von AKs in den USA wies für das Jahr 2004 direkte Behandlungskosten von ca. 1,2 Mrd. US-Dollar und indirekte Kosten von

ca. 295 Mio. US-Dollar auf [The Lewin Group, 2005]. Die Kosten wurden hauptsächlich durch Arztbesuche und Behandlungen verursacht.

Bickers et al. errechneten bei einer geschätzten Prävalenz von 39,5 Mio. Patienten mit AKs direkte Kosten von 867 Mio. US-Dollar, indirekte Kosten von 172 Mio. US-Dollar und immaterielle Kosten aufgrund verminderter Lebensqualität von 2,4 Mrd. US-Dollar [Bickers et al., 2006].

Eine weitere Untersuchung schätzte die Kosten für die Behandlung von AKs im Jahr 2006 auf 920 Mio. US-Dollar, wobei 6% auf die topische Therapie und 51% auf die chirurgische Intervention entfielen [Warino et al., 2006]. Der Studie zufolge sind die destruktiven Therapieverfahren effektiv und stellen – angesichts der Kostenregulation in den USA – den Behandlungsstandard dar [Warino et al., 2006].

Behandlungskosten in Europa

Derzeit liegt keine einzige europäische Studie zur Krankheitslast („Burden of Disease“) von AKs vor. Insgesamt berechneten bis dato fünf Studien Therapiekosten für Belgien [Caekelbergh et al., 2006; Annemans et al., 2008], Großbritannien [Muston et al., 2009; Wilson et al., 2010] und Italien [Colombo

et al., 2010]. Die Studienergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die wenigen vorliegenden Studien zu Behandlungskosten von AKs unterscheiden sich in Hinblick auf zugrunde liegende Annahmen, Methoden und wirtschaftliche Messkriterien, sodass eine Verallgemeinerung nur beschränkt möglich ist. Berücksichtigt man jedoch die geschätzten durchschnittlichen Kosten pro Patient, die hohen Prävalenzraten und das damit verbundene Krebs-Potential, so stellen AKs einen signifikanten Kostenfaktor für jedes Gesundheitssystem dar [Higashi et al., 2004; Neidecker et al., 2009].

Da sich die Therapiekosten des Plattenepithelkarzinoms, wie Studien aus England, den USA und Schweden zeigen (Morris et al., 2005; Housman et al., 2003; Tinghög et al., 2008), weitaus höher gestalten, ist die Vermeidung der Progression einer AK zum Plattenepithelkarzinom als ökonomisch sinnvolle und – angesichts der knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitswesen – auch notwendige Maßnahme anzusehen. Deshalb ist die dermatologische Forschung aufgefordert, neue, effiziente, einfach anwendbare und gut verträgliche Präparate zu entwickeln, um der Epidemie an AKs entgegen zu wirken.

ZUSAMMENFASSUNG

- AKs stellen in westlichen Industrieländern eine häufige Erkrankung dar, deren Prävalenz in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen ist und sich auch in den nächsten Jahren weiter erhöhen wird. Ausschlaggebend dafür sind nicht nur ein verändertes Freizeitverhalten und Umweltfaktoren, sondern auch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung.
- Die AK geht bei etwa 10–20% der Patienten im Laufe der Zeit in ein invasives Plattenepithelkarzinom über. Bisher ist es nicht möglich, das maligne Transformationspotential einer AK zu bestimmen. Somit ist gemäß internationalen Leitlinien eine Behandlungsindikation gegeben, um das Wachstum invasiver Plattenepithelkarzinome sowie eine potentielle Progression und Metastasierung zu verhindern.
- Gemäß US-amerikanischen Burden of Disease-Studien ist die Versorgung aktinischer Keratosen mit beträchtlichen Kosten sowohl für das Gesundheitssystem als auch für die betroffenen Patienten verbunden.
- Die Krankheitslast des Plattenepithelkarzinoms wird aufgrund höherer Behandlungskosten und erhöhter Morbidität weit höher eingeschätzt als jene von aktinischen Keratosen. Dieser Entwicklung kann nur durch entsprechende primär- und sekundärpräventive Strategien entgegengewirkt werden.
- Eine erfolgreiche Primär- und Sekundärprävention setzt allerdings voraus, dass die potentiell Betroffenen um die Erkrankung und ihre möglichen Folgen wissen.
- Derzeit ist nur ein Bruchteil der europäischen Bevölkerung ausreichend über AK informiert.
- Somit besteht ein hoher Bedarf an Aufklärung in Hinblick auf Vorkommen, Prävention und Behandlung von AKs, um die Morbidität zu verringern und die Gesundheitssysteme zu entlasten.
- Für Österreich liegen erstmals epidemiologische Daten zur AK vor, die zeigen, dass 50% der über 60-jährigen dermatologischen Patienten eine AK aufweisen. Basierend auf diesen Daten kann extrapoliert werden, dass rund 860.000 der älteren Österreicher von AK betroffen sind.
- Die Identifikation aktinischer Keratosen und deren adäquate Therapie hat demnach eine große medizinische und ökonomische Bedeutung für das österreichische Gesundheitssystem.

LITERATUR

- Ackerman AB. Solar keratoses in squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003;139:1216-1217
- Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006;155:9-22
- Akgül B, García-Escudero R, Ghali L, et al. The E7 protein of cutaneous human papillomavirus type 8 causes invasion of human keratinocytes into the dermis in organotypic cultures of skin. *Cancer Res* 2005;65(6):2216-23
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344(13):975-83
- Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:934-943
- Annemans L, Caekelbergh K, Roelandts R, et al. Real-life practice study of the clinical outcome and cost-effectiveness of photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2008;18(5):539-46
- Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, Griffiths LR. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol* 2003;139:876-882
- Augustin M. Expertengutachten Krankheitswert-Analyse Aktinische Keratosen. Krankheitslast, Risikobewertung und Versorgungsbedarf aktinischer Keratosen in Deutschland. Evidenzbasierte versorgungswissenschaftliche Expertise. Im Auftrag von: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD). Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2010. Abrufbar unter: http://www.uke.de/institute/ivdp/downloads/ivdp/Experten-gutachten_Versorgungsbedarf_Aktinischer_Keratosen.pdf
- Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90.880 workers. *Br J Dermatol* 2011;165(4):865-73
- Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Die aktinische Keratose. *Hautarzt* 2003;54:551-562
- Beirn SE, Judge P, Urbach F, MacCon CF, Martin F. Skin cancer in County Galway, Ireland. *Proc Natl Cancer Conf* 1970;6:489-500
- Benjamin CL, Ullrich SE, Kripke ML, Ananthaswamy HN. p53 tumor suppressor gene: a critical molecular target for UV induction and prevention of skin cancer. *Photochem Photobiol* 2008;84(1):55-62
- Berlin JM. Current and emerging treatment strategies for the treatment of actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010;3:119-26
- Bernard P, Dupuy A, Sasco A, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology* 2008;216(3):194-9
- Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):490-500
- Braakhuis BJ, Taber MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63(8):1727-1730
- Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9(8):713-20
- Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, et al. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:136-142
- Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, et al. Recent trends in incidence of non-melanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol* 2007;156:1295-300
- Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006;155(4):784-90
- Challacombe JM, Subbier A, Parsons PG, et al. Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate. *J Immunol* 2006;177:8123-8132
- Cherpelis BS, Marcussen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28(3):268-73
- Coebergh JW, Neumann HA, Vrints LW, et al. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-88: a registry based study. *Br J Dermatol* 1991;125:353-9
- Colombo GL, Chimenti S, Di MS, Fargnoli MC, et al. Cost effectiveness analysis of topical treatments for actinic keratosis in the perspective of the Italian health care system. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145(5):573-81
- Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003;139(4):451-5
- Diffey B. Climate change, ozone depletion and the impact on ultraviolet exposure of human skin. *Phys Med Biol* 2004;49(1):R1-11
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146 Suppl 61:1-6
- Diepgen TL. Epitheliale Hauttumoren. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.). *Tumoren der Haut. Grundlagen - Diagnostik - Therapie*. Thieme Stuttgart, 2010:Seite 87-92
- Feller L, Khammissa RA, Wood NH, et al. Sunlight (actinic) keratosis: an update. *J Prev Med Hyg* 2009;50(4):217-20
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124(6):869-71
- Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 2000;115:273-7
- Fu W, Cockerell C. The Actinic (Solar) Keratosis. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70
- Garbe C. Früherkennung und Primärprävention von Hautkrebs. *Onkologie* 2008;4:156-163
- Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-4
- Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, et al. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009;129:2766-71
- 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 Pt 1):443-8
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other non-melanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999;135:781-6
- Hauschild A, Kähler K, Egberts F. Moderne Behandlungsoptionen bei aktinischen Keratosen der Haut. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:447-452
- Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 1):138-50
- Hensen P, Müller ML, Haschemi R, et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol* 2009;19(4):345-54
- Higashi MK, Veenstra DL, Langley PC. Health economic evaluation of non-melanoma skin cancer and actinic keratosis. *Pharmacoeconomics* 2004;22(2):83-94
- Hoey SE, Devereux CE, Murray L, et al. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol* 2007;156:1301-7
- Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales 1988-98. *Br J Dermatol* 2000;143:1224-9
- Housman TS, Feldman SR, Williford PM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:425-9
- Huoh KC, Wang SJ. Poor Outcomes in head and neck non-melanoma cutaneous carcinomas. *The Open Otorhinolaryngology Journal* 2011;5:10-14
- Hurwitz RM, Monger LE. Solar keratosis: an evolving squamous cell carcinoma. Benign or malignant? *Dermatol Surg* 1995;21:184
- Institut für Krebs epidemiologie e.V. 2011 (Hrsg.). *Krebs in Schleswig-Holstein. Band 9 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008*. Download unter: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>
- Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003;149:1200-6
- Kennedy C, Bajdik C, Willemze R, et al. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003;120:1087-93
- Ko CB, Walton S, Keczek HPR, et al. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol* 1994;130:269-72
- Kyrgidis A, Tzello TG, Kechagias N, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer* 2010;46(9):1563-72
- Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012;366(11):1010-9

- Levi F, Franceschi S, Te VC, et al. Trends of skin cancer in the Canton of Vaud, 1976–92. *Br J Cancer* 1995;72:1047-53
- Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J*. 2000;93(7):650-5
- Lucas R, McMichael T, Smith W, et al. Environmental Burden of Disease Series, No. 13. Solar Ultraviolet Radiation. Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment, 2006
- MacKie RM. Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18(5):552-5
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;1(8589):795–797
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000;142:1154-1159
- Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1998;37(9):677-81
- Montague M, Borland R, Sinclair C. Slip! Slop! Slap! and SunSmart, 1980-2000: Skin cancer control and 20 years of population-based campaigning. *Health Educ Behav* 2001;28(3):290-305
- Morris S, Cox B, Bosanquet N. Cost of skin cancer in England. Tanaka Business School Discussion Papers: TBS/DP05/39; London, 2005. Abrufbar unter: <http://www3.imperial.ac.uk/pls/portallive/docs/1/43013.PDF>
- Muston D, Downs A, Rives V. An economic evaluation of topical treatments for actinic keratosis. *J Dermatolog Treat* 2009;20(5):266-75
- Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from a Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:446-452
- Naldi L, Chatenoud L, Piccirto R, et al. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol* 2006;142:722-6
- Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic Considerations in Treating Actinic Keratosis. *Pharmacoeconomics* 2009;27(6):451-464.
- Ogbourne SM, Subbier A, Jones B, et al. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res* 2004;64:2833-2839
- Prillinger K, Korn A, Schuller E, Trautinger F. Prevalence of actinic Keratosis among dermatologic outpatients in Austria, abstracted accepted to the 21st EADV Congress Prague, Czech Republic 2012, abstract ID number PRA12-0678
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006;16(4):335-9
- Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012;122(2):464-72
- Schäfer T, Merkl J, Klemm E, et al; KORA Study Group. The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol* 2006;126(7):1490-6
- Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011;164(2):291-307
- Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. *Dermatol Surg* 1997;23:1009-19
- Siller G, Gebauer K, Wellburn P, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicentre, phase IIa study. *Aust J Dermatol* 2009;50:16-22
- Sober AJ, Burstein JM. Precursor of skin cancer. *Cancer* 1995;75(2):645-50
- Stanton WR, Janda M, Baade PD, Anderson P. Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. *Health Promot Int* 2004;19(3):369-78
- Stockfleth E, Terborst D, Braathen L, et al. on behalf of the European Dermatology Forum. Guidelines For the Management of Actinic Keratoses. 2010. Abrufbar unter: <http://www.euroderm.org>
- 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
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, et al. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004;30:604-9
- Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008;18(6):651-9
- Stockfleth E, Ortonne JP, Alomar A. Actinic keratosis and field cancerisation. *Eur J Dermatol* 2011a;21(Suppl 1):3-12
- Stockfleth E, Terborst D, Hauschild A, et al. Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Unter Mitarbeit von: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), Gesellschaft für Dermatopharmazie (GD). 2011b. Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-041I_S1_Aktinische_Keratose_2012-01.pdf
- Suzuki T, Ueda M, Naruse K, et al. Incidence of actinic keratosis of Japanese in Kasai City, Hyogo. *J Dermatol Sci* 1997;16:74-8
- [The Lewin Group, 2005]. The Society for Investigative Dermatology and The American Academy of Dermatology Association. The burden of skin diseases: 2005. Falls Church (VA): The Lewin Group, 2005. Abrufbar unter: <http://www.lewin.com/content/publications/april2005skindisease.pdf>
- Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147-1151
- Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Derm Venerol* 2008;88(5):467-73
- Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. Epidemiology of non-melanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156 Suppl 3:1-7
- Ulrich C, Christophers E, Sterry W, et al. Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten. *Hautarzt* 2002;53:524-33
- Ulrich C, Schmook T, Nindl I, et al. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol* 2003;149(Suppl 66):40-2
- Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case control study, *British Journal of Dermatology* 2009;161(s3):78-84
- van der Leun JC, Piacentini RD, de Grujil FR. Climate change and human skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2008;7(6):730-3
- Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007;29(7):621-31
- Warino L, Tusa M, Camacho F, et al. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg* 2006;32(8):1045-9
- Wasberg C, Thorn M, Johansson AM, et al. Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venerol* 2001;81:268-72
- Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K; VATTC Trial Group. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(2):207-15
- Wilson EC. Cost effectiveness of imiquimod 5% cream compared with methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy in the treatment of nonhyperkeratotic, non-hypertrophic actinic (solar) keratoses: a decision tree model. *Pharmacoeconomics* 2010;28(11):1055-64



Mit freundlicher Unterstützung von LEO Pharma Ges.m.b.H., Wien

IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien. Impressum, Redaktion: Dr. Monika Peretz. Lektorat: Dr. Martin Langeder. Layout: LW/Update, A-1080 Wien. Auflage: 1.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2013 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

