

10.2 Klinische Symptomatik

Aktinische Keratosen treten, oft multipel, als raue, hyperkeratotische bzw. schuppige Maculae, Papeln oder Plaques auf. Die Größe variiert von einem Millimeter bis zirka zwei Zentimetern im Durchmesser. Die AK tritt fast ausschließlich in Sonnenlicht-exponierten Körperstellen auf: an Kopf, Hals, Armen, Handrücken, Dekolleté sowie – als Cheilitis actinica – am Lippenrot. Die Läsionen sind in der Regel symptomlos, selten kann es zu Juckreiz, Schmerzen oder Blutungen kommen (Abb. 5). Klinisch und histologisch können mehrere Manifestierungsformen unter-



Abbildung 5. Aktinische Keratose

Tabelle 5. Einteilung aktinischer Keratosen (nach Altmeyer und Bacharach-Buhles 2007)

| Klinik | Histologie |
|--|---|
| Erythematöser Typ | Bowenoider Typ/Atrophischer Typ |
| Keratotischer Typ/ Cornu-cutaneum-Typ | Hypertropher Typ/ Akantholytischer Typ |
| Pigmentierter Typ | Pigmentierter Typ |
| Lichen-planus-Typ | Lichenoider Typ |

Tabelle 6. Klassifikation und klinisch-pathologische Korrelation aktinischer Keratosen (nach Stockfleth 2007)

| | Klinik | Histologie |
|-----|---|---|
| AK1 | Geröteter Fleck mit rauher Oberfläche | Erhöhte Zelldichte, Verlust der Polarität und vereinzelt atypische Keratinozyten im Bereich der basalen Epidermis |
| AK2 | Palpable rötliche bis rötlich-braune Läsion mit hyperkeratotischer Oberfläche | Atypische Keratinozyten im Bereich der unteren Hälfte der Epidermis, dyskeratotische Zellen, Mitosen |
| AK3 | Rötliche bis rötlich-braune Papel/Plaques mit hyperkeratotischer Oberfläche | Atypische Keratinozyten im Bereich der gesamten Epidermis, dyskeratotische Zellen, Mitosen |

schieden werden (Tab. 5 und 6). Häufig findet man multiple Läsionen in größeren Arealen („Feldkanzerisierung“).

Histologisch finden sich bei der aktinischen Keratose vermehrt hyper- und parakeratotische Veränderungen, ein unregelmäßig konfiguriertes Epithel mit Verlust der normalen Hautschichtung sowie vermehrt Zell- und Kernpolymorphismen. Die Basalmembran ist intakt. Der Einordnung der aktinischen Keratose als Carcinoma in situ versuchen verschiedene histologische Stadieneinteilungen gerecht zu werden. So wurde vorgeschlagen, die Bezeichnung „aktinische Keratose“ ganz fallen zu lassen, da sie den histopathologischen Prozess der malignen Transformation nicht abbildet, und das Krankheitsbild stattdessen – analog der Definition für Dysplasien des Gebärmutterhalses (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) – in „keratinocytic intraepidermal neoplasia (KIN)“ umzubenennen (Tab. 7) (Yantsos et al. 1999; Cockerell 2000) oder sie als „early in situ squamous cell carcinoma (SCC) type actinic keratosis (AK)“ zu bezeichnen (Rowert-Huber et al. 2007). Eine derartige allgemein akzeptierte Klassifikation konnte bislang jedoch noch nicht durchgesetzt werden.

Tabelle 7. Stadien der keratinocytic intraepidermal neoplasia, KIN (nach Altmeyer und Bacharach-Buhles 2007)

| Stadium | Dysplasie/Grading | Histologische Beschreibung |
|----------------|---|--|
| KIN I | Milde Dysplasie | Kleine zelluläre Atypien, häufig Koilozyten mit vergrößerten irregulären Kernen und Halo |
| KIN II | Moderate Dysplasie | Ersatz von bis zu 50 % des Epithels durch atypische Keratinozyten mit erhöhtem Kern-Plasma-Verhältnis |
| KIN III | Schwere Dysplasie/ Carcinoma in situ | Ersatz von > 50 % des Oberflächenepithels inklusive Adnexstrukturen durch atypische, teils auch binukleäre Keratinozyten; erhöhte Anzahl von Mitosen |

Die Diagnose ist in der Regel aufgrund des typischen Erscheinungsbildes einfach zu stellen, jedoch kann die blande Symptomatik insbesondere zu Beginn der Erkrankung zu einer verspäteten Diagnosestellung führen.

Differenzialdiagnostisch müssen verschiedene Erkrankungen ausgeschlossen werden (Tab. 8).

Tabelle 8. Differenzialdiagnosen der aktinischen Keratose (nach DDG-Leitlinien 2004)

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

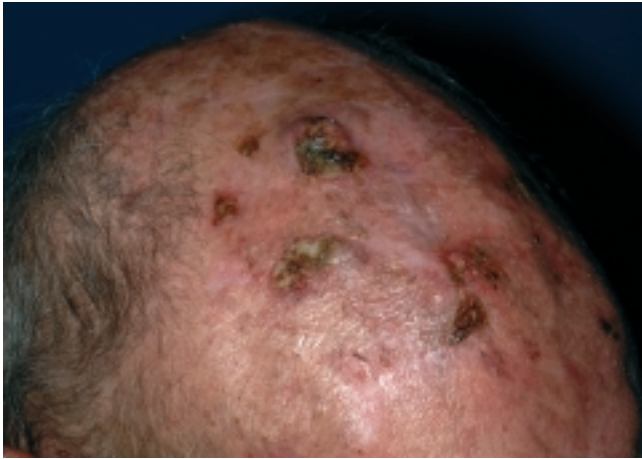


Abbildung 6. Plattenepithelkarzinom der Haut

Mittels Auflichtmikroskopie kann die AK vom Basalzellpapillom, dem Basalzellkarzinom und pigmentierten Neubildungen abgegrenzt werden. In Zweifelsfällen ist eine histopathologische Abklärung zur Abgrenzung gegenüber einem invasiven Plattenepithelkarzinom, einem Basalzellkarzinom, der Lentigo maligna oder der aktinischen Porokeratose notwendig.

Unbehandelt geht die AK in 10 % in ein invasives Plattenepithelkarzinom über (Abb. 6). Bei immunsupprimierten Patienten liegt dieser Prozentsatz noch höher: bei 30 % (DDG-Leitlinien 2004). Die Prognose des Plattenepithelkarzinoms hängt vor allem von der Tumordicke und der Lokalisation ab (Tab. 9).

Eine Metastasierung des Plattenepithelkarzinoms ist insgesamt eher selten, bei Schleimhaut- oder Genitalkarzinomen liegt sie jedoch bei 18–30 %. Sie erfolgt zunächst lymphogen in regionale Lymphknoten, später ist eine hämatogene Aussaat möglich. Insbesondere bei Karzinomen der Genitalien und der Ohrmuscheln ist auch Frühmetastasierung möglich. Im Stadium der Fernmetastasierung ist die Prognose ungünstig.

12 Zusammenfassung

Die aktinische Keratose wird aus heutiger Sicht nicht mehr als Präkanzerose, sondern als Carcinoma-in-situ-Variante eines spinözellulären Karzinoms bezeichnet. Um den Übergang in ein invasives Wachstum zu verhindern, ist eine frühestmögliche Therapie wichtig. Zur Behandlung der aktinischen Keratose stehen zahlreiche operativ-physikalische und arzneiliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Wahl einer Therapiemodalität hängt im Einzelfall unter anderem von Ausmaß und Lokalisation der Läsionen, vom Alter und den Begleiterkrankungen des Patienten sowie dessen Compliance ab.

In klinischen Studien hat sich topisch zu applizierendes Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel bei der Behandlung der aktinischen Keratose als gut wirksam und verträglich gezeigt. In drei placebokontrollierten Studien mit insgesamt 441 Patienten konnte bei ca. 50 % der Patienten eine komplette Abheilung und bei weiteren 30 % der Patienten eine mindestens 50%ige Verbesserung, d. h. insgesamt ein klinisches Ansprechen von ca. 80 %, erzielt werden. Die beste Wirksamkeit zeigte sich dabei zum Zeitpunkt des Follow-up, 30 Tage nach Beendigung der 60–90 Tage währenden Behandlung.

Der Wirkungsmechanismus des nicht steroidalens Antirheumatikums Diclofenac bei der Therapie der aktinischen Keratose wird in laufenden Studien untersucht. Über eine Hemmung der Cyclooxygenase 2 und damit der Prostaglandinsynthese werden die Apoptose mutierter Zellen induziert, die Zellproliferation gemindert und die Tumorigenese inhibiert.

Besondere Bedeutung kommt dabei der Hyaluronsäure als Kombinationspartner zu. Hyaluronsäure fördert die Penetration des Wirkstoffs Diclofenac in die Haut und das Verbleiben am Zielort. Das erhöht dort die Wirksamkeit

und vermindert die systemische Resorption. Darüber hinaus beeinflusst Hyaluronsäure womöglich auch selbst Zellmigration und -proliferation.

Die Behandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel ist sehr gut verträglich. Aufgrund der topischen Anwendung ohne wesentliche systemische Resorption ist mit systemischen Nebenwirkungen nicht zu rechnen. Lokal auftretender Juckreiz und Hautausschläge sind meist leichter Natur, reversibel und auf die Applikationsstelle begrenzt. Lediglich in Einzelfällen wurde über eine allergische Kontaktdermatitis berichtet.

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel wird zweimal täglich auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben, die Dauer der Behandlung sollte 90 Tage betragen.

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel stellt eine wichtige Bereicherung des therapeutischen Spektrums bei der aktinischen Keratose dar. Gewichtige Vorteile dieser Behandlungsoption sind neben der Möglichkeit für Patienten, die Behandlung selbst durchzuführen, die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das kosmetisch gute Ergebnis. Gerade auch bei multiplen Läsionen wird Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel erfolgreich zur Behandlung eingesetzt. Besondere Vorteile bietet diese Therapie aufgrund der guten Wirksamkeit, Verträglichkeit und daraus resultierender Patientencompliance bei aktinischen Keratosen im Bereich des Gesichts, speziell auch der Stirn.

Zur endgültigen Beurteilung des Stellenwertes von Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel in der Therapie der aktinischen Keratose sind vergleichende Studien mit Einsatz verschiedener Behandlungsoptionen wünschenswert.

Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel ist in Deutschland unter dem Namen Solaraze® zur Behandlung der aktinischen Keratose zugelassen.