

Aus der Universitäts- Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken
Sektion für Dermatologische Onkologie
Leiter: Professor Dr. C. Garbe

**Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von
3%igem Diclofenac in 2,5 %iger Hyaluronsäure bei Patienten
mit aktinischen Keratosen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Ann- Katharin Kirstin Welter**

aus

Nürtingen

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. T. Hartmann

Meinen Eltern & Großeltern
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie	2
1.2.1	Prävalenz	2
1.2.2	Inzidenz	3
1.3	Geschlechts- und Altersverteilung	3
1.4	Risikofaktoren und Lokalisation	5
1.4.1	Risikofaktoren	5
1.4.2	Lokalisation	7
1.5	Klinik und Diagnose	9
1.5.1	Klinik	9
1.5.2	Diagnose	10
1.6	Prävention	13
1.7	Therapie	14
1.7.1	Verschiedene Behandlungsmodalitäten für die Therapie von aktinischen Keratosen	14
1.7.2	3,0% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure- Therapie (Solaraze®- Gel)	21
1.8	Ziele und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung im Rahmen einer multizentrischen Studie	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Patientenkollektiv	27
2.2	Studienablauf	27
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.3.1	Einschlusskriterien	29
2.3.2	Ausschlusskriterien	29

2.3.3	Dokumentation	30
2.4	Lokale Hautreaktionen	30
2.5	Statistische Methoden	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Patientenprofile	34
3.1.1	Kasuistik 1	34
3.2	Kasuistik 2	36
3.2.1	Kasuistik 3	38
3.2.2	Kasuistik 4	40
3.2.3	Kasuistik 5	42
3.2.4	Kasuistik 6	44
3.2.5	Kasuistik 7	46
3.2.6	Kasuistik 8	48
3.2.7	Kasuistik 9	50
3.2.8	Kasuistik 10	52
3.3	Zusammenfassung der Kasuistiken	54
3.4	Patientenkollektiv	55
3.4.1	Vergleich der Geschlechtsverteilung	56
3.4.2	Vergleich der Altersverteilung	56
3.4.3	Vergleich des Hauttyps	57
3.4.4	Verteilung der Lokalisation der Markerläsion	58
3.4.5	Weitere Lokalisationen	58
3.4.6	Durchmesser der Markerläsion	59
3.4.7	Lokalreaktionen der Markerläsion	61
3.4.8	Abschluss der Therapie nach Woche 32	64
3.4.9	Lokalreaktionen der Markerläsion zum Zeitpunkt des Abschlusses	69
3.4.10	Lokalreaktionen der mitbehandelten Keratosen zum Zeitpunkt des Abschlusses	72

4	Diskussion	74
4.1	Kollektivbeschreibung in Bezug zur Literatur	74
4.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	74
4.1.2	Hauttyp	75
4.1.3	Lokalisationen der aktinischen Keratosen	75
4.2	Ergebnisse der Studie in Bezug zu anderen Studien	76
4.2.1	Schwerpunkte dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien	76
4.2.2	Effektivität und Verträglichkeit	78
4.2.3	Verhalten der Markerläsion unter Therapie	80
4.2.4	Studienablauf/- design	85
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	87
6	Anhang	105
	Datenerhebungsbogen	105

Abkürzungsverzeichnis

AK	Aktinische Keratose
BSI	Baseline Severity Index
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CLNS	Cumulative Lesion Number Score
COX	Cyclooxygenase
FU	Fluorouracil
HPV	Humanes Papillomavirus
IL	Interleukin
INF	Interferon
KIN	Keratinozytären intraepidermale Neoplasie
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
P. o.	Per os
PUVA	Psoralen plus UV- A- Licht
SCC	Invasives spinozelluläres Karzinom
TLNS	Target Lesion Number Score
TTS	Lesion total thickness Score
UV- Licht	Ultraviolettes Licht

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: vor Therapiebeginn	35
Abbildung 2: vor Therapiebeginn (vergrößerter Ausschnitt)	35
Abbildung 3: nach 12 Wochen (hämorrhagischer Randsaum)	35
Abbildung 4: nach 32 Wochen (komplette Abheilung der AK)	35
Abbildung 5: vor Therapiebeginn	37
Abbildung 6: nach 6 Wochen (Erythem mit Keratose)	37
Abbildung 7: nach 32 Wochen (komplette Abheilung)	37
Abbildung 8: vor Therapiebeginn	39
Abbildung 9: nach 18 Wochen (Vergrößerung der Läsion)	39
Abbildung 10: nach 32 Wochen (leichtes Erythem mit geringer Erosion & schwerer Schuppung)	39
Abbildung 11: vor Therapiebeginn	41
Abbildung 12: nach 32 Wochen (keine vollständige Abheilung der Markerläsion)	41
Abbildung 13: vor Therapiebeginn	43
Abbildung 14: nach 6 Wochen (Verkleinerung & Abflachung der Läsion)	43
Abbildung 15: nach 32 Wochen (Vergrößerung der erythematösen Keratose)	43
Abbildung 16: vor Therapiebeginn	45
Abbildung 17: nach 6 Wochen (Keratose abgeflacht, Erythem Grad I)	45

Abbildung 18: nach 12 Wochen (erythematöse, erosive & hyperkeratotische Plaque)	45
Abbildung 19: nach 32 Wochen (komplette Abheilung der AK)	45
Abbildung 20: vor Therapiebeginn	47
Abbildung 21: nach 4 Wochen (diffuses Erythem mit eitrigen Krusten, z. T. erythematöse Plaque→ Abbruch der Therapie)	47
Abbildung 22: vor Therapiebeginn (erythematöse & hyperkeratotische Plaque)	49
Abbildung 23: nach 24 Wochen (Verkleinerung der Läsion hyperkeratotische Oberfläche auf erythematösen Grund)	49
Abbildung 24: nach 32 Wochen (Verkleinerung der erythematösen & schuppigen Plaque)	49
Abbildung 25: vor Therapiebeginn (gesamtes Capillitium im Sinne einer Feldkanzerose betroffen)	51
Abbildung 26: nach 12 Wochen (Abheilung ohne Lokalreaktionen)	51
Abbildung 27: nach 32 Wochen (Vergrößerung der erythematösen & hyperkeratotischen Plaque)	51
Abbildung 28: vor Therapiebeginn	53
Abbildung 29: nach 18 Wochen (induriertes Erythem mit vereinzelt Erosionen)	53
Abbildung 30: nach 32 Wochen (Therapieabschluss mit kompletter Abheilung der AK)	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: solare Keratose [Ackerman AB & Mones JM 2006]	10
Tabelle 2: Morbus Bowen [Ackerman AB & Mones JM 2006]	11
Tabelle 3: keratinozytäre intraepidermale Neoplasie	11
Tabelle 4: Kodierung der aktinischen Keratosen	31
Tabelle 5: Anzahl der mitbehandelten aktinischen Keratosen	59
Tabelle 6: Übersicht der Kollektive	60
Tabelle 7: Lokalreaktionen der Markerläsion zu Beginn der Therapie	61
Tabelle 8: Übersicht über die Abschlussbeurteilung nach der 32. Woche	64
Tabelle 9: partielle oder komplette Remission der mitbehandelten AK nach 32 Wochen	65
Tabelle 10: Lokalreaktionen der Markerläsion nach der 32. Woche	69
Tabelle 11: Lokalreaktionen der mitbehandelten AK nach der 32. Woche	72

1 Einleitung und Fragestellung

Epitheliale Hauttumoren sind zu über 80% im Bereich des Gesichts und des Kopfes lokalisiert und bestehen zu ca. 80% aus Basalzellkarzinomen und zu 20% aus Plattenepithelkarzinomen. Die Inzidenz der epithelialen Hauttumoren hat in den letzten drei Dekaden sehr stark zugenommen. Eine besondere Steigerung ist für die in situ- Plattenepithelkarzinome feststellbar. Vor dem Hintergrund der stark zunehmenden Inzidenzen des Hautkrebses und auch der starken Zunahme der Feldkanzerierung stellt die Entwicklung topischer Behandlungsformen einen wichtigen Fortschritt dar.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure (Solaraze®) bei der Behandlung leichter bis moderater aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kopf. Es wird untersucht, ob eine 6- monatige einer 3- monatigen Anwendung überlegen ist.

1.1 Definition

Bei der aktinischen Keratose handelt es sich um eine UV- bedingte, genetische Schädigung der Keratinozyten, welche zu einer Störung der physiologischen Desquamation führt.

1896 beschrieb Dubreuilh erstmalig genauer diese Hauterkrankung und führte die Begriffe Keratoma senilis und Verruca senilis ein [Dubreuilh WA 1896]. Freudenthal charakterisierte 1926 die Erkrankung histopathologisch und überprüfte die Kanzerogenese [Freudenthal W 1926]. Die Bezeichnung „aktinische Keratose“ fiel erstmals 1958 im Rahmen einer über dieses Thema durchgeführten Studie von Pinkus [Pinkus H 1958]. In der letzten Zeit fand jedoch ein Paradigmenwechsel statt. Aufgrund der Dignität und der hohen Inzidenz der aktinischen Keratose hat sich der Begriff „Carzinoma in situ“ immer mehr durchgesetzt [Ackermann AB 2003, Heaphy MR Jr & Ackermann AB 2000].

Diese präinvasive, intraepidermale Neoplasie (Carcinoma in situ) [Ackermann AB 2003, Heaphy MR Jr & Ackermann AB 2000] ist auf die Epidermis beschränkt und wird hauptsächlich durch UV- Licht verursacht [Ackermann AB

2003, Fu W & Cockerell CJ 2003]. Im Laufe der Jahre entsteht ein erhöhtes Risiko ein invasives spinözelluläres Karzinom (SCC) zu entwickeln. Die Progression von AK innerhalb von 10 Jahren in ein SCC überzugehen liegt bei 6% bis 16% aller Patienten mit aktinischer Keratose und bei etwa 30% der Patienten mit zusätzlicher Immunsuppression [Dodson JM. et al. 1991, Glogau R.G. 2000, Marks R et al. 1988, Salasche SJ 2000, Stockfleth E et al. 2002]. In epidemiologischen und histopathologischen Studien konnte gezeigt werden, dass 60% der SCC auf dem Boden der Vorläuferläsion „aktinische Keratose“ entstehen [Marks R et al. 1988, Mittelbronn MA et al. 1998a].

1.2 Epidemiologie

In den letzten Jahren hat sich durch die Änderung der Lebensgewohnheiten und der Atmosphäre, z. B. Ozonloch, die UV- Belastung der Haut erheblich erhöht. Im Zusammenhang mit der intensiveren UV- Exposition und der höheren Lebenserwartung nimmt die Inzidenz von Malignomen der Haut immer mehr zu [Hafner J et al. 2002].

Inzidenz- und Prävalenzraten sind je nach Land, Populationsauswahl und Diagnosekriterien unterschiedlich.

1.2.1 Prävalenz

Die Entwicklung von aktinischen Keratosen erhöht sich weltweit. Besonders betroffen ist vor allem die hellhäutige Bevölkerung mit chronischer Sonnenexposition. Bei Dunkelhäutigen treten aktinische Keratosen so gut wie nie auf. Die Prävalenz einer amerikanischen Studie über aktinische Keratosen lag bei rund 11% der über 20- Jährigen und bei rund 25% der über 30- Jährigen [Frost CA & Green Ac. 1994]. Ebenso ergab eine britische Studie, dass ca. 15% der männlichen und ca. 6% der weiblichen Bevölkerung von aktinischen Keratosen befallen waren. Bei den über 70- Jährigen erhöhten sich die Werte auf 18% bzw. 34% [Memon AA et al. 2000]. In Australien liegt die Prävalenz der aktinischen Keratosen mit 40 bis 50% der über 40- Jährigen mit am höchsten [Rosen RH & Studniberg H 2003, Salasche SJ 2000]. Dies lässt sich auf die starke Sonnenintensität in diesem Land zurückführen, wobei im Durchschnitt 6

bis 8 Keratosen beobachtet werden können [Frost CA & Green Ac. 1994, Green A et al. 1988, Marks R et al. 1989, Marks R et al. 1993, Marks R 1995]. Eine Studie in Südwales, an der 1034 über 60- jährige Patienten teilnahmen, zeigte, dass die Prävalenz der aktinischen Keratose bei 23% (95% Konfidenzintervall von 19.5 – 26.5) lag [Harvey I et al. 1996b]. Laut des statistischen Bundesamtes ist belegt, dass im Jahr 2003 von ca. 40 Mio. der über 40- Jährigen etwa 14% den Hauttypen I und II angehörten. Also rund 5,6 Mio. Menschen haben ein erhöhtes Risiko aktinische Keratosen zu entwickeln. Bei einer Prävalenz von 11 bis 25% in der nördlichen Hemisphäre sind somit allein in Deutschland bis zu 10 Mio. Menschen von AK betroffen [Frost CA & Green Ac. 1994, Memon AA et al. 2000].

1.2.2 Inzidenz

Während die Inzidenz um 1970 für beide Geschlechter bei ca. 15 Fälle/ 100 000 Einwohner und Jahr betrug, lag sie im Jahr 2002 bei ca. 120 Fällen/ 100 000 Einwohnern und Jahr für Männer und 80 Fällen/ 100 000 Einwohner und Jahr für Frauen. Somit war eine Verdopplung der Inzidenzen in den letzten 3 Dekaden zu verzeichnen. In einer australischen Studie entwickelten 60% der über 40- Jährigen mit bekannter AK innerhalb eines Jahres eine neue Läsion. Bei 19% der zu Beginn gesunden Patienten traten innerhalb des Behandlungszeitraumes neue Läsionen auf [Marks R et al. 1986].

1.3 Geschlechts- und Altersverteilung

Laut Marks erkrankten Männer früher und häufiger an AK als Frauen [Marks R et al. 1988]. Die Prävalenz von AK in einer australischen Studie hatte ergeben, dass in einem Altersbereich von 16 bis 49 Jahren 27% der Männer und 13% der Frauen betroffen waren. Folglich haben Männer eine doppelt so hohe Prävalenzrate wie Frauen. Eine Studie zeigte, dass in der Generation von 50- bis 86- Jährigen 66% der Männer und 56% der Frauen betroffen waren [Holman CD et al. 1984]. Mit zunehmendem Alter nähert sich die Häufigkeit an AK zu erkranken somit etwas an. Für Europa wurde eine Studie aus Großbritannien publiziert, die eine Prävalenz von 15% bei Männern und von 6% bei Frauen registrierte [Memon AA et al. 2000].

Nach den Inzidenz- und Prävalenzdaten lässt sich eine Altersabhängigkeit der aktinischen Keratosen feststellen. Es ergab sich z. B. für die kaukasischen Einwohner eine Prävalenzrate von 10% der 30- Jährigen und 80% der 70- Jährigen [Frost CA & Green Ac. 1994, Green A et al. 1988, Holman CD et al. 1984]. Wenn vor allem im Kindesalter eine starke Sonnenexposition stattgefunden hat, ist das Risiko eine AK zu entwickeln deutlich erhöht [Salasche SJ 2000]. In den USA war es der dritthäufigste Grund einen Dermatologen aufzusuchen. Nach Ansicht der amerikanischen Akademie der Dermatologie wiesen 60% der über 40- Jährigen mindestens eine Läsion auf [Feldman SR et al. 1998, Lober BA & Lober CW 2000].

Eine weitere Rolle zur Entwicklung von AK spielt das Heimatland. Eine australische Studie deckte auf, dass bei gebürtigen Australiern die Inzidenzrate bei über 40- Jährigen bei 45%, dagegen die Inzidenz bei britischen Einwanderern, die älter als 40 Jahre waren, nur bei 16% lag [Marks R et al. 1990]. Dabei ist zu beachten, dass Briten, die vor dem 20. Lebensjahr nach Australien einwanderten, ähnliche Inzidenzraten aufwiesen wie gebürtige Australier. Wohingegen Briten, die nach dem 20. Lebensjahr nach Australien kamen, weniger häufig an AK erkrankten.

1.4 Risikofaktoren und Lokalisation

1.4.1 Risikofaktoren

- **Hauttyp**

Ein sehr wichtiger endogener Faktor für die Entstehung von aktinischen Keratosen ist der Hauttyp. Die Differenzierungskriterien für Hauttypen wird nach Fitzpatrick in I- IV Typen eingeteilt. Es sind vor allem Menschen des UV-sensitiven Hauttyps I und II gefährdet im Laufe des Lebens AK zu entwickeln [Memon AA et al. 2000, Naruse K et al. 1997, Salasche SJ 2000].

- **UV- Licht**

Ein entscheidender exogener Faktor ist eine kumulative UV- Dosis über Jahre hinweg [Marks R. 1996].

Besonders das UVB- Licht (280 - 320 nm) spielt dabei eine große Rolle [Di Gregorio C. et al. 1995]. Auch der UVA- Anteil (320 - 400 nm) kann im Zusammenhang mit einer ionisierenden Strahlung, Infrarotstrahlung oder mit einer Applikation von Psoralenen im Rahmen einer PUVA- Therapie aktinische Keratosen induzieren [Fu W & Cockerell CJ 2003, Salasche SJ 2000]. Die chronische UV- Strahlung verursacht die Bildung von Thymidin- Dimeren [Ziegler A. et al. 1994]. Infolgedessen treten hohe Mutationensraten auf, die die neoplastische Transformation der Keratinozyten initialisieren. Die Veränderungen der Keratinozyten bleiben dabei meist auf die Epidermis beschränkt. In der oberen Dermis sind überwiegend solare Elastosen und lymphozytäre Infiltrate vorzufinden [Ackermann AB 2003, Cockerell CJ 2000, Fu W & Cockerell CJ 2003].

- **Genetische Veränderungen**

Mutationen, z.B. des Telomerasegens und des p53- Gens, sowie zytologische Atypien treten gehäuft bei aktinischen Keratosen auf und sind für dieses Krankheitsbild kennzeichnend [Fu W & Cockerell CJ 2003, Mittelbronn MA et al. 1998b]. Daneben sind p53- Mutationen in 80% aller spinozellulären Karzinome

nachzuweisen [Leffell DJ 2000]. Im Rahmen der Karzinogenese der Keratinozyten finden Mutationen bereits sehr früh statt [Brash DE et al. 1996]. Genetische Dispositionen spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer AK. Bei den Malignitätskriterien der metastasierenden spinocellulären Karzinome und der aktinischen Keratosen gibt es sehr große Ähnlichkeiten [Fu W & Cockerell CJ 2003, Marks R et al. 1988]. Beide zeigen gleichermaßen atypische und pleomorphe Keratinozyten mit den typischen Malignitätscharakteristika. Nach dem heutigem Stand der Wissenschaft sind somit die beiden Krankheitsbilder nicht eindeutig voneinander abzugrenzen [Jones RE 1984, Salasche SJ 2000].

Neueste Studien zeigen, dass die Progression von AK in ein invasives Karzinom wahrscheinlich noch von einem weiteren Tumorsuppressor-Gen, dem p16 (INK4a), abhängig ist [Mortier L et al. 2002]. Eventuell beeinflusst auch die UV-induzierte Aktivierung von ras (rat sarcoma)-Genen die Frühstadien von Plattenepithelkarzinomen [Spencer JM et al. 1995]. Ebenso befinden sich charakteristische chromosomale Aberrationen nicht nur bei aktinischen Keratosen, sondern auch bei dem invasiven Plattenepithelkarzinom der Haut [Ashton KJ et al. 2003].

- **Immunsupprimierte/ Organtransplantierte**

Ergänzend ist bei den endogenen Faktoren zu erwähnen, dass Patienten, die eine Altersimmunschwäche aufweisen, oder Organtransplantierte ein erhöhtes Risiko haben AK zu entwickeln [Hafner J et al. 2002]. Immunsupprimierte z. B. Patienten nach Organtransplantation oder mit chronischen Lymphomen als auch Patienten, die über längere Zeit eine Photochemotherapie (PUVA) erhielten, sind für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms prädisponiert [Chuang TY et al. 1992, Euvrard S et al. 1995, Jensen P et al. 2000, Morison WL et al. 1998, Stern RS & Laird N 1994, Stern RS & Lunder EJ 1998]. Diese Patienten neigen außerdem noch leichter zur Metastasenbildung [Dinehart SM et al. 1997, Euvrard S et al. 1995, Jensen P et al. 2000, Weimar VM et al. 1979].

- **Viren**

Welche Bedeutung den humanen Papillomaviren (HPV) bei der Entwicklung von AK zukommen, wird noch kontrovers diskutiert. In einer Studie wurden bei 41% der untersuchten AK und 69% der SCC HPV- DNA nachgewiesen. Jedoch konnte auch in der mituntersuchten gesunden Haut und in Haarfollikeln bis zu 50% HPV- DNA gefunden werden [Meyer T. et al. 2001]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Prävalenz von HPV bei Organtransplantierten zwischen 40 und 90% versus 35 bis 85% bei Immunkompetenten lagen [Euvrard S et al. 2003, Harwood CA & Proby M 2002, Meyer T et al. 2003, Pfister H et al. 2003, Stockfleth E et al. 2004]. Der EV- Typ (Epidermodysplasia verruciformis) tritt am häufigsten bei den kutanen HPV- Viren auf. Eine karzinogene Wirkung konnte für das virale E6 Protein herausgefunden werden. Dieses Protein interagiert mit dem pro- apoptotischen Bak- Protein und spielt daher bei der Apoptose eine wichtige Rolle [Jackson S et al. 2000, Jackson S & Storey A 2000].

1.4.2 Lokalisation

AK erscheinen einzeln oder multipel. Ihr anatomisches Auftreten korreliert mit den Hautstellen, welche am längsten und stärksten der UV- Strahlung ausgesetzt waren [English DR et al. 1998, Franceschi S et al. 1996, Frost CA & Green Ac. 1994, Green A & Battistutta D 1990]. Betroffen sind vor allem die Rückseiten der Hände, der Unterarme, im Gesicht an der Stirn, der Schläfe, der Glatze, am Nasenrückens, der Ohrmuschel, der Wange sowie am Lippenrot, hier als „Cheilitis actinica“ bezeichnet [Frost CA & Green Ac. 1994]. Über 80% zeigen sich an der Oberlippe, an Hals und Nacken [Frost CA & Green Ac. 1994]. Handflächen, Fußsohlen und Schleimhaut sind nicht befallen. Zusätzlich weisen Personen, die beruflich viel an der frischen Luft arbeiten, wie Landschaftsgärtner, Fischer etc. eine erhöhte Inzidenzrate auf [English DR et al. 1998, Franceschi S et al. 1996, Harvey I et al. 1996a, Holman CD et al. 1984, Naruse K et al. 1997, Strickland PT et al. 1989, Vitasa BC et al. 1990]. Bevölkerungen, die näher am Äquator leben und somit eine höhere Sonnenein-

strahlung abbekommen, zeigen verhältnismäßig mehr aktinische Keratosen [Marks R & Selwood TS 1985].

Bei multiplen Läsionen nimmt man an, dass innerhalb von 10 Jahren in 10 bis 20 % der Patienten mit der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms zu rechnen ist. Diese Zahlen sind ähnlich denen bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN) [Bekkers RL et al. 2004].

Die Spontanremissionsrate von aktinischen Keratosen wird auf etwa 10% geschätzt [Frost CA & Green Ac. 1994, Marks R et al. 1986].

1.5 Klinik und Diagnose

1.5.1 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der aktinischen Keratosen ist sehr variabel. Die Größe variiert zwischen einem Millimeter und bis zu etwa 2 Zentimeter im Durchmesser. Klinisch können der erythematische, der keratotische, das Cornu cutaneum und der pigmentierte Typ einer aktinischen Keratose unterschieden werden. Die AK manifestiert sich als rauhe, schuppige Maculae, Papeln oder Plaques, die meist scharf begrenzt, oval, rund oder unregelmäßig geformt und gelegentlich bräunlich pigmentiert sind. Bei multiplen Läsionen, welche auf eine Region begrenzt erscheinen, in denen transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen einschließlich subklinischer Läsionen vorkommen, spricht man von einer Feldkanzerierung [Braakhuis BJTabor MP et al. 2003].

Die Betroffenen sind in der Regel beschwerdefrei, selten klagen sie über Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl, Schmerzen oder Blutungen. Die Klinik ist leicht zu verwechseln mit dem sehr ähnelnden Erscheinungsbild der chronisch lichtexponierten Altershaut mit Alterspigmentierung. Durch das schlecht erkennbare Anfangsstadium werden die sehr langsam wachsenden aktinischen Keratosen meist erst Jahre später erkannt, wodurch sich das Risiko, ein invasives Plattenepithelkarzinom bereits entwickelt zu haben, erhöht. Eine Studie in der 1000 Plattenepithelkarzinome untersucht wurden, die durch Sonnenschädigung entstanden waren, zeigte, dass in fast 100% der Fälle aktinische Keratosen in der Peripherie der Karzinome nachgewiesen werden konnten [Guenther ST et al. 1999].

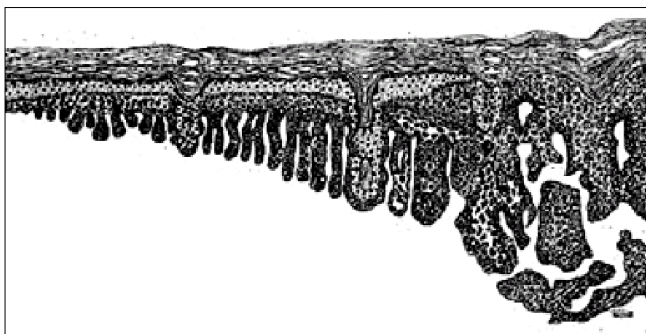
1.5.2 Diagnose

Die Diagnose „Aktinische Keratose“ wird in aller Regel auf Grund des typischen Erscheinungsbildes klinisch gestellt. Die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) gehört zu den diagnostischen Methoden und dient der genaueren Abgrenzung gegenüber dem Basalzellpapillom (Verruca seborrhoica), dem Basalzellkarzinom, Verruca vulgaris, Lentigo solaris, Tinea, Morbus Bowen und pigmentierten Neubildungen.

Zur dermatohistopathologischen Sicherung und zur histologischen Abgrenzung von einem Plattenepithelkarzinom ist im Zweifelsfall eine Biopsie zu entnehmen.

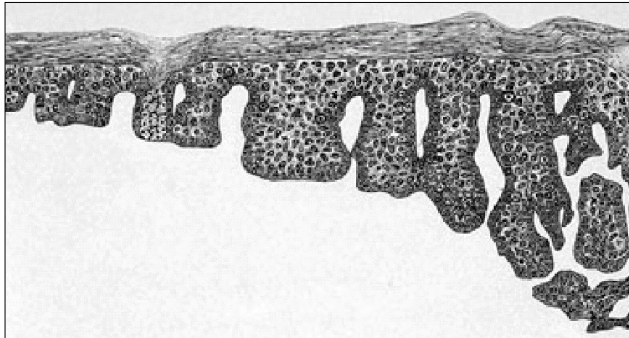
Frühe Veränderungen der aktinischen Keratose charakterisieren das histologische Bild durch eine Vermehrung basaler Keratinozyten („Crowding“-Phänomen) als auch der Nachweis einzelner atypischer Keratinozyten in der basalen Zone. Die Anordnung der Keratinozyten ist zueinander aufgehoben. Die Kerne der basalen Keratinozyten erscheinen hyperchromatisch und polymorph. Kennzeichnend für die AK ist außerdem ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose in der Epidermis („Flaggenzeichen“). Subepidermal liegen meist eine ausgeprägte solare Elastose und lymphohistiozytäre entzündliche Infiltrate vor. Bei AK, welche mit einer Immunsuppression assoziiert sind, kann eine solare Elastose fehlen [Ackermann AB 2003, Cockerell CJ 2000, Fu W & Cockerell CJ 2003].

Tabelle 1: solare Keratose [Ackerman AB & Mones JM 2006]



Nimmt die Zahl atypischer Keratinozyten zu und wird die gesamte Epidermis durchsetzt, spricht man von einem bowenoiden Bild.

Tabelle 2: Morbus Bowen [Ackerman AB & Mones JM 2006]



Für die AK wird ein histopathologisches Screening vorgeschlagen, das in Anlehnung an die cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) für die keratinozytäre intraepidermale Neoplasie (KIN) entwickelt wurde [Fu W & Cockerell CJ 2003].

Tabelle 3: keratinozytäre intraepidermale Neoplasie

Keratinozytäre intraepidermale Neoplasie (KIN)	
Grad I	Fokale Atypien basaler Keratinozyten des unteren Drittels der Epidermis
Grad II	Fokale Atypien von Keratinozyten zumindest der unteren Zweidrittel der Epidermis
Grad III	Diffuse atypische Keratinozytenproliferationen, die die gesamte Dicke der Epidermis ausfüllen

Im Gegensatz zu anderen Körperregionen wird die Diagnose des invasiven spinozellulären Karzinoms bei Epidermisschädigungen im Gesichtsbereich sehr

viel früher gestellt [Jones RE 1984]. Dies hebt das Risikopotential der AK als Carcinoma in situ und das Metastasierungsrisiko bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms hervor. Daher ist die Behandlung der AK unumgänglich und so früh wie möglich durchzuführen, um eine weitere Progression der AK zu verhindern [Cockerell CJ 2000, Salasche SJ 2000, Yantsos VA et al. 1999].

1.6 Prävention

Aktinische Keratosen wachsen sehr langsam und entstehen oft erst Jahre nach intensiver Sonnenexposition. Daher treten sie meist im höheren Alter auf und nehmen im weiteren Leben an Zahl zu.

Aufgrund der Kausalität des Zusammenhangs von UV- Exposition (insbesondere UVB) und der Entwicklung von aktinischen Keratosen ist die UV- Licht-Karenz als die wirksamste primäre Prävention anzusehen. Das kann zum einen durch den Aufenthalt im Schatten, Verwendung von entsprechenden topischen Lichtschutzpräparaten, Sonnenhüten und UV- undurchlässiger Kleidung erreicht werden. Anhand einer Studie wird belegt, dass bei alleiniger UV- Karenz 25% der AK auch ohne spezifische Therapie abheilen [Marks R et al. 1988]. Dies hebt die Bedeutung präventiver Maßnahmen hervor.

Zum anderen kann durch ein angepasstes Freizeitverhalten die (Neu-) Bildung von aktinischen Keratosen verhindert werden.

Zur sekundären Prävention zählen z. B. regelmäßige Arztbesuche (u. a. bei Immunsupprimierten) und Anweisungen zu Selbstuntersuchungen. Es gibt Andeutungen, dass eine fettarme Ernährung die Ausbildung von AK reduzieren kann [Black HS 1998].

Das Ziel der Prävention liegt vor allem in einer gründlichen Aufklärung der Bevölkerung über einen vernünftigen Umgang mit solarer und künstlicher UV-Strahlung. Diese Informationen sind der jeweiligen Altersgruppe entsprechend anzupassen.

Auf diese Weise könnten in Zukunft die prä- invasiven Läsionen und die Hautkrebsraten reduziert werden [Armstrong BK & Kricger A 2001, Thompson SC et al. 1993].

1.7 Therapie

Da die aktinische Keratose ein Carcinoma in situ darstellt und bis zu ca. 10% der Patienten in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann, ist im Allgemeinen eine Behandlungsindikation gegeben [Dodson JM. et al. 1991, Glogau R.G. 2000, Marks R et al. 1988, Salasche SJ 2000]. Eine frühe und wirkungsvolle Therapie ist essentiell um das Risiko einer späteren Krebsentwicklung zu verringern.

Zur Therapie der aktinischen Keratose gibt es viele wirkungsvolle Methoden. Bei der Auswahl des Therapieverfahrens spielen einerseits die Lokalisation, die Größe und die Anzahl der aktinischen Keratosen eine Rolle, andererseits auch die Bestandsdauer, der Verlauf der Erkrankung und die individuelle Patientenanamnese. Da es sich meist um längere Behandlungszeiträume handelt, ist die Compliance des Patienten sehr wichtig.

Für die Therapie stehen physikalische (Kryotherapie, Exzision, Kürettage/ Elektrodesikkation und ablativ Laserbehandlung), chemische (5- Fluorouracil Creme (Efudix®) und Podophyllin®), immunologische (Imiquimod Creme (Aldara®) und 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure (Solaraze®)) sowie kombinierte Behandlungsverfahren (Isoretinoin und 5- Fluorouracil) und die photodynamische Therapie (Metvix®) zur Verfügung.

Aufgrund der meist erheblichen Nebenwirkungen wie irritative Hautreaktionen, Schmerzen, Entzündungen, Hypo- und Hyperpigmentierungen sowie Narbenbildungen ist die Wahl der Therapie entscheidend. Kosmetische Modifikationen, vor allem im Gesichts- und Kopfbereich, können das äußere Erscheinungsbild erheblich verändern und somit das tägliche Leben stark belasten.

1.7.1 Verschiedene Behandlungsmodalitäten für die Therapie von aktinischen Keratosen

1.7.1.1 Kryotherapie

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff gehört zu den physikalisch destruierenden Behandlungsmethoden [Dinehart SM 2000, Drake LA et al. 1995, Zouboulis CC 1999]. Es zählt zu den am weitest verbreiteten Verfahren

bei der Behandlung von aktinischen Keratosen [Lubritz RR & Smolewski SA 1982]. Es ist eine sehr unspezifische Therapie, die nicht nur atypische, sondern auch die gesunden epithelialen Zellen zerstört. Die Kryotherapie gibt es als offenes Sprayverfahren, geschlossenes Kontaktverfahren und als Kryopeeling. Das Kryopeeling wird zusätzlich bei ausgedehnten disseminierten Läsionen angewandt [Chiarello SE 2000]. Unter und nach der Therapie kommt es zu Schmerzhaftigkeit, temporärer oft bullöser Reaktion mit Erythem- und Ödem-bildung. Nachteil der Therapie ist eine evtl. bleibende Hypo- und Hyperpigmentierung und die seltene Narbenentwicklung. In verschiedenen Studien wurden hohe Ansprechraten von 75% bis 98% beschrieben [Graham GF 1993, Szeimies RM et al. 2000]. Die Rezidivraten lagen innerhalb 1- Jahres- Nachbeobachtungszeitraum zwischen 1,2 bis 12% [Chiarello SE 2000, Lubritz RR & Smolewski SA 1982].

1.7.1.2 Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation

Die Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation gehört ebenfalls zu den Standardtherapieverfahren. Die Therapie ist effektiv, erfordert aber einen erhöhten Zeitaufwand, da eine vorherige Lokalanästhesie durchgeführt werden muss [Dinehart SM 2000]. Die Hautveränderungen werden mechanisch mittels Kürettage oder einem scharfen Löffel abgetragen [Schwartz RA 1996]. Die Therapie ist vor allem bei unklaren klinischen Befunden geeignet, da mit einer anschließenden histopathologischen Untersuchung des entfernten Gewebes die Diagnose gesichert werden kann. Sie ist außerdem bei allen klinischen Manifestationsformen besonders bei ausgeprägter hyperkeratotischer Veränderung, nach Biopsie und nach Versagen anderer Therapien verwendbar [Breuninger H 2000, Emmett AJ & Broadbent GD 1987, Fu W & Cockerell CJ 2003]. Nachteil der Therapie ist, dass es bei der Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation zu einer Narbenbildung kommen kann.

1.7.1.3 Dermabrasion

Die Dermabrasion wird schon seit Jahren bei der Behandlung aktinischer Keratosen angewandt und ist hauptsächlich auf den Gesichtsbereich begrenzt. In der Studie von Coleman wurden 23 Patienten mit der Dermabrasion

therapiert [Coleman WP 3rd et al. 1996]. Im Durchschnitt entwickelte sich das erste Rezidiv 4 Jahre nach Abschluss der Behandlung. Das Ergebnis der Studie zeigt eine längere rezidivfreie Zeit im Gegensatz zu der Therapie mit 5-FU oder dem chemischen Peeling. Bei umfangreichen Gesichtsläsionen ist diese Therapie wirkungsvoll und verhindert vor allem das Neuauftreten von aktinischen Keratosen [Barnaby JW et al. 1997].

1.7.1.4 Exzisionstherapie

Die Exzisionstherapie gehört vorwiegend zu der operativen Versorgung von Patienten mit großflächigen aktinischen Keratosen und reduziertem Allgemeinzustand [Breuninger H 2000]. Ebenso dient es zur dermatohistopathologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes um dieses genau diagnostizieren und evtl. ein invasives Wachstum ausschließen zu können.

1.7.1.5 Lasertherapie

Zu den ablativen Lasersystemen gehören der CO₂ [Fulton JE et al. 1999] oder der Erbium YAG Laser [Jiang SB et al. 2000], die insbesondere bei Einzel-läsionen angewandt werden. Bei multiplen Läsionen gibt es auch die Möglichkeit von Laser-Peeling im Swift-mode. Eine vollständige Abheilung war bei 90 bis 100% der Fälle möglich. Die Rezidivraten für Einzelläsionen lagen 3 bis 6 Monaten nach der Therapie bei 10 bis 15% [Wollina U et al. 2001, Yu TC et al. 2003]. Es kam vorübergehend zu Schmerzhaftigkeit, zu lokalen Entzündungsreaktionen, zu Pigmentverschiebung und zu Narbenbildung.

1.7.1.6 Röntgen-Weichstrahltherapie

Die Röntgen-Weichstrahltherapie darf nur in gut begründeten Fällen zum Einsatz kommen. Sie wird hauptsächlich bei älteren Patienten mit großflächigen aktinischen Keratosen eingesetzt, bei denen bisherige Therapien versagt haben [Panizzon RG 1992]. Zusätzlich zu der aktinischen Keratose kommt es zur Einwirkung ionisierender Strahlung mit kanzerogenem Potenzial. Aufgrund der Therapie ist mit akuten und chronischen Strahlenschäden zu rechnen. Als mögliche Behandlungsoption wird ein Oberflächenapplikator mit 30 kV Röhrenspannung verwendet. Die Studie von *Griep* beschrieb eine Gesamtdosis von 30

Gy mit 4 Gy Einzeldosis bei 2 oder 3x wöchentlicher Anwendung [Griep C et al. 1995].

1.7.1.7 Chemisches Peeling

Bei dem chemischen Peeling werden Agenzien verwendet wie z. B. Trichloroessigsäure, hochprozentige Alpha-Hydroxy-Säure, Phenol und Zinkchlorid, die bisher als Medikamente keine Zulassung bekommen haben. Das chemische Peeling wird hauptsächlich bei Patienten mit geringer Compliance und als Alternative bei großflächigen aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich eingesetzt [Witheiler DD et al. 1997]. Die Effektivität der Therapie ist von dem verwendeten Agens abhängig. Es kam bei 75% der Patienten zu einer Reduktion der AK. In den Biopsien der behandelten Patienten zeigten sich ähnliche Veränderungen in den Atypien der Keratinozyten, aber es konnten keine Änderungen in bereits existierenden solaren Elastosen sowie Teleangiektasien gezeigt werden. Die Rezidivrate lag innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Therapie bei 25 bis 30%. Als Nebenwirkung traten Schmerzen, Entzündungen sowie Narben auf [Lawrence N et al. 1995, Otley CC & Roenigk RK 1996, Stone PA 1998].

1.7.1.8 5- Fluorouracil (Efudix- Salbe 5%®)

5- Fluorouracil ist ein klassisches Zytostatikum, welches die Thymidylsynthetase hemmt und dadurch die Synthese der Pyrimidinnukleotide bei der DNA- / RNA Synthese [Heidelberger C & Ansfield FJ 1963, Merk HF & Bickers DR 1992]. 5% 5- Fluorouracil- Salbe wird schon seit Jahren bei der Behandlung von aktinischen Keratosen eingesetzt [Eaglstein WH et al. 1970, Epstein E 1977, Goette DK et al. 1977, Lawrence N et al. 1995, Simmonds WL 1976]. Sie wird 2x täglich über 4 bis 8 Wochen auf die Läsion aufgetragen. In der Studie von *Jorizzo 2002* zeigte sich eine Abheilungsrate von 43% [Jorizzo J et al. 2002]. In anderen Studien kam es in 50% der Fälle zu einer Abheilung. Rezidive traten in bis zu 55% nach der Therapie auf [Gupta AK 2002, Lawrence N et al. 1995, Levy S et al. 2001]. In einigen Fällen wurden massive Entzündungsreaktionen, besonders in Kombination mit Isoretinoin (Roaccutan®) beschrieben. Die Compliance der Patienten nahm zunehmend ab [Dinehart SM

2000]. Niedrig dosierte 5- FU zeigten vergleichbare Ergebnisse wie 5% 5- FU, aber unter weniger starken Nebenwirkungen. Das niedrig dosierte 5- FU ist bisher in Deutschland nicht zugelassen [Jorizzo J et al. 2002, Loven K et al. 2002]. 5 bis 10% der Bevölkerungen besitzen einen Polymorphismus im Dihydropyrimidindehydrogenase Enzym, wodurch es in seltenen Fällen bei der Behandlung multipler aktinischer Keratosen mit 5- FU zu lebensgefährlichen Komplikationen wie z.B. toxische Agranulozytose kommen kann [Johnson MP et al. 1999].

1.7.1.9 Imiquimod (Aldara Creme 5%®)

Imiquimod ist ein synthetisch hergestelltes Imidazoquinolin, welches zur topischen Anwendung bei der Behandlung von aktinischen Keratosen dient. Es gehört zu den Immune Response Modifier (IRM) und bindet an antigen-präsentierende Toll- like- Rezeptoren (TLR7) [Hemmi H et al. 2002]. Nach der Rezeptorbindung kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-kappa- β , wodurch die Expression und die Ausschüttung von Zytokinen (IFN-alpha, TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) induziert wird [Persaud AN et al. 2002]. Die zelluläre Immunantwort wird dadurch hochreguliert, wodurch vermehrt Monozyten, Makrophagen und epidermale Keratinozyten gebildet werden und die damit verbundene antivirale und antitumorale Eigenschaft verstärkt wird [Miller RL et al. 1999, Testerman TL et al. 1995]. In Deutschland ist Imiquimod für die Therapie von anogenitalen Condylomata accuminata freigegeben. In einer Studie von *Persaud 2002* wurde 5% Imiquimod- Creme bei 22 Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen 3x wöchentlich über 8 Wochen gegen Placebo getestet [Persaud AN et al. 2002]. Es konnte eine signifikante Reduktion der Läsionen pro Patient, die mit Imiquimod behandelt wurden, gezeigt werden ($p < 0,005$). In einer Studie von *Salasche 2002* wurden Patienten mit aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kapillitium 3x/ Woche mit Imiquimod für zunächst 4 Wochen und mit nachfolgendem Beobachtungszeitraum von nochmals 4 Wochen behandelt. Unter der Therapie heilten 82% der Läsionen ab. Ca. die Hälfte der Läsionen war bereits nach 8 Wochen abgeheilt [Salasche SJ et al. 2002]. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten Erythem, Pruritus, Brennen, Erosion und Krustenbildung auf. Als systemische Effekte

kamen Gelenk-, Muskel-, Kopfschmerzen und selten Fieber vor. Nachteil der Behandlung ist eine lange Behandlungsdauer.

1.7.1.10 Photodynamische Therapie

Die Photodynamische Therapie (PDT) erfordert einen Photosensibilisator mit anschließender Beleuchtung mit rotem Licht. Als Photosensibilisator wird 5-Amino-4-oxo-pentansäuremethylester (5-ALA) verwendet. Seit 2002 sind Richtlinien für die Therapie mit PDT veröffentlicht [Morton CA et al. 2002]. In der randomisierten Studien mit einer Follow-up Periode von 3 [Pariser DM et al. 2003, Szeimies RM et al. 2002] bis 4 Monaten [Freeman M et al. 2003] konnten Ansprechgeschwindigkeiten von 69 bis 91% erreicht werden. In den Studien von *Szeimies 2002* und *Freeman 2003* wurden außerdem die Effektivität, die Tolerabilität und das kosmetische Ergebnis der PDT- Therapie mit der Kryotherapie verglichen. Es konnten Heilungsraten von 75% bei oberflächlichen AK, von 66% bei normalen AK und von 52% bei hyperkeratotischen AK nach der Behandlung mit PDT verzeichnet werden [Szeimies RM et al. 2002]. Die Kryotherapie schien bei stärkeren Läsionen (PDT 52% versus Kryotherapie 69%) und bei Lokalisationen im Gesichts- und Kapillitiumbereich (75% versus 91%) der PDT überlegen zu sein. Die Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit PDT in 44% und bei 26% der Patienten mit Kryotherapie beschrieben. Die Studie zeigte ein deutlich besseres kosmetisches Ergebnis für die mit PDT behandelten Areale (98%) im Gegensatz zur Kryotherapie (91%) [Szeimies RM et al. 2002]. Eine Vergleichsstudie von PDT mit topisch applizierter 5-Aminolävulinsäure und anschließender Beleuchtung mit rotem Licht und einer 3-wöchigen 5-FU Behandlung (2x täglich appliziert) konnte keinen Unterschied in der therapeutischen Effektivität sowie im Schmerz- und Erythemscore festgestellt werden. Es kam zu einer Abheilungsrate von etwa 73% [Kurwa HA et al. 1999].

1.7.1.11 Retinoide

Retinoide (Vitamin A) spielen bei dem normalen Epithelwachstum eine wichtige Rolle. Epidemiologische und biochemische Studien haben gezeigt, dass Krebsarten, die einen epithelialen Ursprung haben, einen relativen Mangel an Retinol

aufweisen [Lotan R. 1980, Sporn MB et al. 1976]. Topische Retinoide besitzen einen antioxidativen Effekt und senken die Anzahl von sog. „Sonnenbrand-Zellen“ [Sachsenberg- Studer EM 1999, Sorg O et al. 2001]. In einer multizentrischen Studie, in der 266 Probanden mit aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich eingeschlossen wurden, kam es bei der topischen Behandlung mit 0,1% Tretinoin- Creme (Ainol®) bei einer ein- oder zweimal täglichen Anwendung über 6 bis 15 Monate Behandlung zu einer signifikanten Verkleinerung der Größe und der Anzahl der Läsionen [Kligman AM & Thorne EG 1991]. Eine ähnliche Wirksamkeit konnte für topisches Isoretinoin nachgewiesen werden [Alirezai M et al. 1994]. Andere veröffentlichte Studien zeigten, dass topische Retinoide nur eine geringe Wirkung auf die Abheilung von aktinischen Keratosen und auf zugrunde liegende neoplastische Prozesse haben [Campanelli A & Naldi L 2002, Humphreys et al. 1996, Smit JV et al. 2004].

Die Kombination aus systemisch appliziertem Isoretinoin in niedriger Dosierung und topischer Gabe von 5- Fluorouracil führte zu guten therapeutischen Ergebnissen. In einer bizenrischen Studie wurden 27 Patienten mit disseminierten aktinischen Keratosen, die überwiegend im Kopfbereich lokalisiert waren, mit 20mg Isoretinoin p. o. und 2x täglicher Applikation von 5-FU (5%) therapiert. Unter einer medianen Anwendungsdauer von 21 Tagen kam es bei allen Patienten zu einer Reduktion der aktinischen Keratosen. Bei 81% der Patienten waren die AKs komplett abgeheilt. Als Nebenwirkungen wurden schmerzhafte, zum Teil exsudative krustenartige Läsionen sowie massive Erytheme, Erosionen und Brennen beschrieben, die erst 2- 3 Wochen nach Abschluss der Therapie verschwanden [Sander CA et al. 1997].

In einer placebokontrollierten doppelblinden crossover- Studie wurden 50 Patienten mit aktinischer Keratose mit oralen Etretinat über 4 Monate behandelt [Moriarty M et al. 1982]. Es kam bei 84% der Patienten, die mit Etretinat behandelt wurden, im Gegensatz zu 5% der Placebogruppe zu einer vollständigen oder partiellen Abheilung. Die Wirksamkeit von oralem Etretinat konnte in anderen Studien ebenfalls bestätigt werden [Hughes BR et al. 1988, Verret JL 1986].

1.7.2 3,0% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure- Therapie (Solaraze®- Gel)

Das 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure (Solaraze®- Gel) ist speziell für AK entwickelt worden und in Deutschland seit September 1998 für die 3- monatige Behandlung zugelassen.

1.7.2.1 Zusammensetzung des Gels

Das Solaraze®- Gel enthält als Wirkstoff 3%iges Diclofenac- Natrium, welches an 2,5%iger Hyaluronsäure als spezifischem Trägerstoff gebunden ist.

1.7.2.2 Diclofenac

Diclofenac ist ein Arylessigsäurederivat und gehört zu der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika. Es wirkt antipyretisch, antiphlogistisch/ anti-rheumatisch und analgetisch. Das saure nicht- Opioidanalgetikum wird zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen sowie akuter Schmerzen eingesetzt. Diclofenac hemmt als nicht- selektive NSA alle Isoenzyme der Cyclooxygenase, wobei die Hemmpotenz für COX- 1 höher ist als für COX- 2 [Cordero JA et al. 2001]. Als Derivat organischer Säuren reichert sich Diclofenac im Entzündungsgebiet, welches einen leicht sauren pH- Bereich aufweist, an. Dort hemmt das NSA effektiv die Prostaglandin- und die Thromboxansynthese, dagegen kommt es zu keiner Hemmung der Leukotriensynthese. Prostaglandine (z. B. PGE₂) sind entzündungs- und durchblutungsfördernde Mediatoren. Sie sind selbst nicht schmerzauslösend, sondern steigern die Schmerzrezeptorempfindlichkeit und führen somit zu einer Hyperalgesie. In Tumoren werden Prostaglandine vermehrt gebildet [Müller-Decker K et al. 1999], womit die tumorfördernden Eigenschaften wie die Vaskularisierung [Bennett A et al. 1983, Goodwin JS et al. 1980, Miyauchi-Hashimoto H et al. 2001] und die Immunsuppression [Balch CM et al. 1984, Brunda MJ et al. 1980, Elliott GR et al. 1988, Garaci E et al. 1987] postuliert werden. Durch die Hemmung der Cyclooxygenase wird nicht nur die Prostaglandinsynthese gehemmt, sondern indirekt auch das Wachstum und die Differenzierung der Makrophagen und Lymphozyten. Es kommt zu einer Abnahme der natürlichen Killerzellen [Brunda MJ et al. 1980] und der Anti-Tumor- Toxizi-

tät. Insgesamt wird das Immunsystem geschwächt [Braun DP et al. 1989] und die Entwicklung des Tumors begünstigt. Gleichzeitig ist die Angiogenesehemmung für die Antitumorthérapie mitentscheidend [Adamson DJ et al. 2002]. Neue Untersuchungen zur Pathogenese epithelialer maligner Tumoren der Haut ergaben, dass die Karzinogenese durch die induzierbare COX- 2 erhöht werden kann [Jung YJ et al. 2003]. In UV- exponierten Arealen der gesunden Haut sowie in Basalzellkarzinomen wurde eine verstärkte Expression von COX- 2 gefunden [An KP et al. 2002, Athar M et al. 2001, Tripp CS et al. 2003]. Seit der Feststellung, dass das COX- 2 Isoenzym die Karzinogenese beeinflussen kann, wurden nicht- steroidale antiinflammatorische Medikamente mit in die Behandlung von aktinischen Keratosen aufgenommen [An KP et al. 2002, Gately S 2000, Müller- Decker K et al. 1999, Tsujii M & DuBois RN 1995, Williams CS et al. 2000]. Eines der am häufigsten verwendeten Präparate ist das 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure – Gel (Solaraze®).

Eine weitere Studie zeigte, dass genetisch veränderte Mäuse mit verstärkter COX- 2- Expression ein gesteigertes Risiko gegenüber Hautkarzinomen hatten. In dem entsprechendem Wildstamm, deren Bildung durch COX- 2- Inhibitoren unterdrückt wurde, konnte diese Korrelation nicht nachgewiesen werden [Müller- Decker K et al. 1999, Müller- Decker K et al. 2002].

Eine neueste Studie hat ergeben, dass Diclofenac auch eine Cyclooxygenase-unabhängige Wirkung besitzt. Diclofenac bindet in vitro an PRARgamma-Rezeptoren (peroxisome proliferator- activated receptor- gamma) und verringert dadurch die Proliferation von Tumorzellen [Adamson DJ et al. 2002].

Ein karzinogenes Potential kann in Folge zahlreicher Studien für den eigentlichen Wirkstoff Diclofenac ausgeschlossen werden.

1.7.2.3 Hyaluronsäure

Das Solaraze®- Gel enthält neben dem Wirkstoff Diclofenac die Träger-substanz Hyaluronsäure. Es handelt sich hierbei um ein lineares Polysaccharid aus Glukuronsäure und N- Acetyl- Glukosamin. Hyaluronat ist ein Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix und an Zell- Zell- oder Zell- Matrix- Wechselwirkung beteiligt. Aufgrund dieser Rezeptorinteraktionen ist die Hyaluronsäure als Trägersubstanz für Diclofenac ausgezeichnet geeignet. Die Hyaluronsäure besitzt einen sehr hydrophilen Charakter und einen hohen Anteil negativer Ladungen. Dies bewirkt, dass Hyaluronsäure einerseits Wasser anzieht, wodurch sogenannte „Wasserpolster“ entstehen, und andererseits durch die große Wasseransammlung ein Medium geschaffen wird, in dem ein schneller transdermaler Wirkstofftransport wie z. B. für Diclofenac möglich ist. Durch diesen gezielten Transport von Diclofenac in die Epidermis wird ein Diclofenac- Depot gebildet. Über ein „slow- release- Effekt“ wird die Halbwertszeit von Diclofenac erhöht und somit die Diffusion von Diclofenac aus der Epidermis zeitlich um 90% verzögert [Brown MB et al. 1995, Moore AR & Willoughby DA 1995]. Somit wird vor allem die Wirkdauer in entzündlichem bzw. neoplastischem Gewebe erhöht [Brown MB et al. 1995]. Zusätzlich wird die Hornschicht aufgeweicht, wodurch die perkutane Penetration topischer Präparate verbessert wird. Das Polymer bindet an spezifische endogene Rezeptoren wie RHAMM (Receptor for Hyaluronan Mediated Motility, CD168), CD44 (Cluster Designation 44) und ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, CD54) und ist an Entzündungsprozessen mitbeteiligt. Weitere komplexe Aufgaben werden daher noch zusätzlich vermutet [Freemantle C et al. 1995]. Aus Untersuchungen ging hervor, dass ICAM-1, CD44 und RHAMM in neoplastischen und entzündeten Geweben verstärkt gebildet werden. Dies hat den Vorteil, dass gerade bei der Verwendung dieser Trägersubstanz Diclofenac vermehrt zu den pathologisch veränderten Strukturen transportiert wird [Cronstein BN & Weissman G 1993, Freemantle C et al. 1995, Jackson JR et al. 1999, Schardt C et al. 1993, Yamada Y et al. 1999].

1.7.2.4 Bisher veröffentlichte Studien

Um die Effektivität und die Wirksamkeit von Solaraze® zu untersuchen, wurde zunächst eine offene Studie mit 29 Patienten mit aktinischen Keratosen in einem Durchschnittsalter von 61 Jahren durchgeführt [Rivers JK & McLean DI 1997]. Eine oder mehrere Läsionen wurden mit 1g 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure 2x täglich behandelt. Das Therapieende erfolgte entweder nach Abheilung oder maximal nach 6 Monaten. Der durchschnittliche Behandlungszeitraum lag bei 62 Tagen. Direkt nach Absetzen des Gels zeigte sich eine vollständige Abheilung der Läsionen bei 48% der Patienten. 30 Tage nach Absetzen des Medikaments ließ sich bei 81% der Patienten eine komplette Abheilung nachweisen. Bei 72% der Patienten wurden leichte bis moderate Hautirritationen festgestellt, die jedoch nach 1 bis 2 Wochen wieder nachgelassen hatten. 7% der Patienten beendeten die Therapie wegen starker Kontaktdermatitis vorzeitig.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 96 Patienten mit aktinischer Keratose, die fünf oder mehr Läsionen innerhalb von ein bis drei 5 cm² großen Hautarealen aufwiesen, mit 0,5g 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure 2x täglich über 90 Tage behandelt. Eine vollständige Heilung zeigte sich bei 50% der Verum- behandelten Patienten. Der Placebo-Effekt war deutlich niedriger ($p < 0,001$) [Wolf JE et al. 2001]. Eine weitere doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde an 195 Patienten mit mindestens fünf aktinischen Keratosen durchgeführt [Rivers JK et al. 2002]. Diese wurden auf 4 Parallelgruppen randomisiert. 3%iges Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure wurde 2x täglich auf die Hautläsionen über 30 oder 60 Tage aufgetragen. Es stellte sich heraus, dass die Zahl der Läsionen unter der 30 Tage- Solaraze®- Therapie um 58% und dagegen in der 30 Tage- Therapie unter Placebo nur um 34% zurückgingen. In der 60- tägigen Placebo- Therapie konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Dagegen zeigte sich unter der Solaraze®- Behandlung über 60 Tage eine Verbesserung um 70%. Der Unterschied von Solaraze®- zur Placebo- Therapie war somit statistisch hoch signifikant.

In einer Phase IV multizentrischen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und der Effektivität von 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure wurde eine 90- versus 30- Tage- Therapie verglichen. Dabei wurden fünf oder mehr Läsionen im Bereich der Stirn, des Gesichts oder der Glatze mit dem Gel 2x täglich behandelt. Bei der 90- tätigen Behandlung zeigte sich ein Rückgang der Läsionen um 78%. Ein Monat nach Therapieabschluss stieg die Abheilung auf 85% an [Nelson et al. 2004].

In einer Studie mit Mäusen konnte bewiesen werden, dass Diclofenac in Kombination mit Hyaluronsäure nicht nur zur Abheilung der Läsion führt, sondern es auch zu einer signifikanten Reduktion der Angiogeneese kommt [Freemantle C et al. 1995]. In einer ähnlichen Studie mit Diclofenac in Hyaluronsäure stellte sich heraus, dass in Tumorgewebe der PGE2 –Anteil um ca. 88% gesunken ist, wohingegen die gesunde Haut nicht beeinflusst wurde [Papworth J et al. 1996].

1.7.2.5 Nebenwirkungen

Insgesamt zeigt sich für das Solaraze®- Gel eine gute Verträglichkeit.

Unter einer Placebo- Therapie kamen unerwünschte Nebenwirkungen ähnlich häufig vor wie unter der Solaraze®- Therapie. Sie waren meist mild bis moderat und bildeten sich spontan innerhalb von 1 bis 2 Wochen wieder zurück [Rivers JK et al. 2002, Rivers JK & McLean DI 1997, Wolf JE et al. 2001].

Als häufigste Nebenwirkungen traten Exanthem, Hauttrockenheit, Erythem, Reaktionen am Applikationsort als auch Juckreiz auf. In seltenen Fällen war die Ausbildung einer allergischen, photoallergischen und phototoxischen Kontakt-dermatitis zu beobachten [Gebauer K et al. 2003, Ophaswongse S & Maibach H 1993]. Laborparameterveränderungen oder klinisch relevante Befunde konnten nicht festgestellt werden [Rivers JK et al. 2002, Rivers JK & McLean DI 1997, Wolf JE et al. 2001]. Es lagen keine klinischen Fälle einer Überdosierung durch eine transdermale Auftragung von Solaraze® vor. Unter der Behandlung mit Solaraze® kam es weder zu Schmerzen noch zu Narbenbildung.

1.8 Ziele und Fragestellung der vorliegenden Untersuchung im Rahmen einer multizentrischen Studie

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure (Solaraze®- Gel) bei 2x täglicher Anwendung über 3 Monate versus 6 Monate bei Patienten mit leichten bis moderaten aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kopf durchgeführt. Daten von 53 Patienten, die an der Universitätshautklinik Tübingen behandelt wurden, wurden in die vorliegende Untersuchung aufgenommen. Anhand von 10 Falldokumentationen sollen die typischen Behandlungsverläufe aus der Universitäts- Hautklinik Tübingen dargestellt werden.

Aus der Untersuchung soll hervorgehen, wie sich die Kollektive nach Alter, Geschlecht, Hauttyp und Lokalisation der aktinischen Keratosen zusammensetzen.

Es soll herausgefunden werden, ob eine 6- monatige Behandlung einer 3- monatigen Behandlung überlegen ist.

Dies wird anhand

- der Rate der klinischen Abheilung
- der Rate der histologischen Abheilung
- der Rate der partiellen oder kompletten Remission
- des Durchmessers der Markerläsion
- des kosmetischen Ergebnisses
- der Toxizität

beurteilt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie der Phase IV durchgeführt. Da von einer Abbruchquote in dieser Studie von 5% ausgegangen wird, lag das Patientengut dieser Studie bei 418 Patienten mit nachgewiesener aktinischer Keratose im Gesichts- und Kopfbereich, 209 in jedem Arm.

Insgesamt beteiligten sich 21 Zentren in Deutschland an der Studie. Die Patientendaten der anderen Studienteilnehmer wurden zugefaxt und in die dafür vorgesehene Datenbank an der Universitätshautklinik Tübingen eingegeben. Die randomisierten Patienten wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten rekrutiert. Die Behandlung wurde 6 Monate nach dem Datum des Behandlungsbeginns beendet.

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur die Daten von 54 Patienten, die im Rahmen der Studie in der Universitätshautklinik Tübingen behandelt wurden, ausgewertet.

2.2 Studienablauf

Die Studie wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen von August 2005 bis Februar 2008 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen durchgeführt. Es ist eine offene, nicht verblindete, vergleichende, randomisierte multizentrische Studie.

Die Randomisierung ist eine permutierte Block Randomisierung, stratifiziert nach Zentren. Aus dem Kollektiv wurden zwei Gruppen gebildet. Zum einen die Patienten des Arms A (Kontrollgruppe), die das 3,0%ige Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure zweimal täglich über 3 Monate und als Vergleichsgruppe die Patienten des Arms B (Experimentalgruppe), die das 3,0%ige Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure zweimal täglich über 6 Monate aufgetragen hatten.

Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine genaue Ausmessung der Markerläsion sowie eine Fotodokumentation zur exakten Festlegung der Markerläsion für die abschließende Biopsie. Die Biopsieentnahme diente der histologischen

Sicherung leichter bis moderater Keratosen. Ein Screeningverfahren erfolgte 4 Wochen vor Studienbeginn. Zusätzlich durften maximal 5 weitere aktinische Keratosen im Gesichts- und Kopfbereich mitbehandelt werden.

Alle 6 Wochen während der Behandlungsphase mussten die Patienten zu einer Folgeuntersuchung erscheinen. Dies entsprach für den Arm A einer Kontrolle nach der 6., 12. und der 32. Woche und für den Arm B zusätzlich die 18. und die 24. Woche. Bei der Wiedervorstellung der Patienten wurde die AK, sofern diese noch vorhanden, erneut untersucht, ausgemessen und fotografiert. Es wurde außerdem der Gesundheitszustand des Patienten festgehalten. 32 Wochen nach dem Behandlungsbeginn erfolgte eine Abschlussuntersuchung der Markerläsion als auch der mitbehandelten Stellen. Es wurde erneut Gewebe der Markerläsion entnommen, um histologisch nachzuweisen, ob es zu einer partiellen oder kompletten Remission der aktinischen Keratose gekommen war. Falls dies nicht der Fall war, wurde die weitere medizinische Versorgung der AK mit dem behandelndem Arzt besprochen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Patienten konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie

- klinisch und histologisch gesicherte AK im Gesichts- und Kopfbereich hatten
- eine Einverständniserklärung vorlag
- ≥ 18 - 80 Lebensjahren
- Eine Aufklärung über den Studienablauf erfolgte, einschließlich folgender Punkte:
- Applikation des Solaraze®- Gels 2x täglich auf die vorgegebenen Areale
- 5-7 Vorstellungen im Rahmen der Studie
- zwei Biopsien zur histologischen Sicherung (eine zu Beginn der Therapie und eine nach Behandlungsende)

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien bei den Probanden waren:

- jegliche instabile Begleiterkrankungen, die zu kardiovaskulären, hämatologischen, hepatischen, neurologischen, renalen, endokrinen, kollagen-vaskulär oder gastrointestinalen Krankheitsbildern gehörten
- keine dermatologischen Erkrankungen im Therapieareal (im Bereich von 3 cm) vorliegen, die durch die Behandlung mit Diclofenac verursacht oder verschlimmert wurden
- eine bekannte Abhängigkeit von chemischen Substanzen und Alkohol hatten
- zeitgleiche Teilnahme an einer anderen Studie oder bereits an anderen klinischen Studien mit Solaraze® in den letzten 30 Tagen teilnahmen

- Behandlung des vorgesehenen Therapieareal im letzten Monat mit topischem Imiquimod oder 5- FU
- invasiver Tumor im Behandlungsareal wie z. B. ein Merkelzell- Tumor, ein invasives spinozelluläres Karzinom oder ein Basalzellkarzinom
- Patientinnen in gebärfähigem Alter ohne effektive Kontrazeption als auch Schwangere oder stillende Patientinnen
- Patienten mit Allergien auf Bestandteile des Medikaments

2.3.3 Dokumentation

Die an dieser Arbeit verwendeten Daten stammten von Patienten, die an der Universitätsklinik Tübingen mit der Diagnose einer aktinischen Keratose vorgestellt und nach den Voraussetzungen der vorliegenden Studie behandelt wurden. Zur Dokumentation wurden Datenerhebungsbögen erstellt (siehe Anhang).

2.4 Lokale Hautreaktionen

Bei der Screening-, jeder Folge- und bei der Abschlussuntersuchung wurden die lokalen Hautreaktionen der Markerläsion und deren Umgebung von 2cm rund um die Läsion von dem behandelndem Arzt beurteilt und notiert.

Die Lokalisation der Markerläsion und der mitbehandelten aktinischen Keratosen wurde nach dem folgenden Schlüssel kodiert:

Tabelle 4: Kodierung der aktinischen Keratosen

173.00 Lippenhaut	173.20 äußeres Ohr
173.01 Oberlippe, äußere Haut	173.21 Ohrmuschel
173.02 Unterlippe, äußere Haut	173.22 äußerer Gehörgang
173.10 Augenlid	173.30 andere Teile der Gesichtshaut
173.11 Oberlid	173.31 Nase
173.12 Unterlid	173.32 Wange
173.13 innerer Augenwinkel	173.33 Stirn
173.14 äußerer Augenwinkel	173.34 Schläfe
173.15 Meibomsche Drüse	173.35 Kinn
	173.36 Kieferwinkel

Folgende Kategorien der Lokalreaktionen sollten für die Studie bei jeder Wiedervorstellung erfasst werden:

- Erythem
- Schwellung/ Ödem
- Erosion/ Ulzeration
- Schuppung/ Krustenbildung
- Induration/ Narbenbildung

Der Arzt bestimmt die Intensität von jeder Lokalreaktion durch folgende kodierte Skala:

0 = keine Reaktion

1 = geringe Reaktion

2 = mäßige Reaktion

3 = schwere Reaktion

4 = sehr schwere Reaktion

Die beschriebenen Hautreaktionen wurden in der entsprechenden CRF genau festgelegt. Jede Reaktion, die außerhalb des genannten Bereiches lag, sollte unter „nachteilige Fälle“ extra verzeichnet werden. Jeder Patient sollte außerdem an jeder Untersuchung von dem gleichen Arzt behandelt werden.

2.5 Statistische Methoden

Die Datenauswertung fand an der Universitätshautklinik Tübingen statt. Zur statistischen Analyse der Daten diente das Software- Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 13.0).

Um einen Unterschied zwischen den beiden Armen feststellen zu können, wurden Häufigkeitstabellen sowie Kreuztabellen erstellt. Numerische Variablen wurden durch Mediane und IQR (Interquartile ranges) sowie durch Mittelwerte und Standardabweichungen entsprechend ihrer Verteilung beschrieben. Zum Vergleich der Werte in den beiden Gruppen hinsichtlich des Geschlechts, Alters, Hauttyps sowie der Lokalisationsstellen der Markerläsion als auch der maximal fünf mitbehandelten AK wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat- Test mit einem Signifikanzniveau von 5% ($P > 0,05$) sowie ein unabhängiger T- Test (bei kontinuierlichen Variablen) angewendet, numerische kontinuierliche Variablen wurden mittels eines Median-Tests verglichen.

Der unabhängige T- Test gehört zur Gruppe der parametrischen Verfahren und ist ein Hypothesentest. Er setzt eine theoretisch normalverteilte Grundgesamtheit voraus. Mit ihm können die Mittelwerte eines metrischen Merkmals für zwei voneinander unabhängige Gruppen unter gewissen Verteilungsannahmen verglichen werden. Wird ein Merkmal während der Beobachtungseinheit mehrfach gemessen, wird mittels gepaarter Stichproben geprüft, ob zwischen den Vor- und Nachwerten ein signifikanter Unterschied besteht.

Der Chi- Quadrat- Test ist ein unabhängiger Signifikanztest zur Prüfung von Verteilungseigenschaften einer statistischen Grundgesamtheit. Er ist ein Analogon zum unverbundenen t- Test. Man unterscheidet den Anpassungstest von dem Unabhängigkeitstest. In dem Anpassungstest wird geprüft, ob die vorliegenden Daten einer bestimmten Verteilung entstammen. Bei dem Unabhängigkeitstest wird getestet, ob zwei Merkmale stochastisch voneinander unabhängig sind.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenprofile

3.1.1 Kasuistik 1

Bei dem 80-jährigen Herrn F. S., Hauttyp 2, befand sich im Bereich des linken Oberrandes der Helix eine erythematöse Makula mit geringer hyperkeratotischer Oberfläche in einem Durchmesser von 7 x 5 mm. Die histologische Untersuchung bestätigte die Diagnose einer aktinischen Keratose. Die Veränderungen waren erstmals vor 3 bis 4 Jahren aufgetaucht. Seitdem litt der Patient unter einer starken Schuppung. Beruflich bestand eine starke Sonnenexposition, da er im familiären Landwirtschaftsbetrieb sehr eingebunden war. Seine Mutter hatte ein Melanom an der Stirn. Ansonsten war die Familienanamnese unauffällig.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am Unterrand der Epidermis lagen knospenartige Keratinozytenproliferate mit Zell- und Kernatypien. Die regelmäßige Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Subepidermal befand sich ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm B der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. 2 x täglich wurde das Gel dünn auf die zu behandelnden Stellen aufgetragen. Ab der 12. Behandlungswoche zeigt sich eine stetige Größenabnahme der Markerläsion. Bei der Abschlussbehandlung nach der 32. Woche ist eine komplette klinische Abheilung festzuhalten. Unter der Therapie zeigte sich über mehrere Tage hinweg eine mäßige Schuppung und Verkrustung auf dem Boden eines geringen Erythems. Einige Zeit später brannte

und spannte die Haut und das Erythem nahm an Größe zu. Nach einigen Tagen kam es zur Abheilung sowie zur deutlichen Verkleinerung der Markerläsion. In der posttherapeutischen histologischen Untersuchung zeigte sich eine aktinische Keratose vom bowenoiden Typ.



Abbildung 1: vor Therapiebeginn



Abbildung 2: vor Therapiebeginn
vergrößerter Ausschnitt

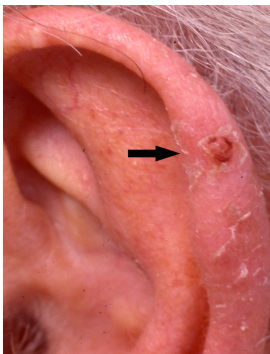


Abbildung 3: nach 12 Wochen
hämorrhagischer Randsaum

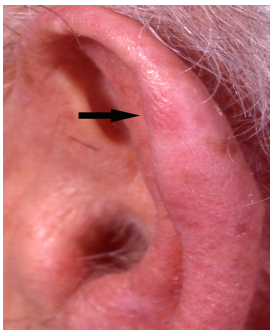


Abbildung 4: nach 32 Wochen
komplette Abheilung der AK

3.2 Kasuistik 2

Bei Herrn K.H. Z, 59 Jahre, befand sich an der Nasenspitze eine erythematöse hyperkeratotische Plaque. Teleangiektasien waren kaum sichtbar. Im Durchmesser war die Veränderung 12 x 10 mm groß. Bei der histologischen Untersuchung konnte eine aktinische Keratose bestätigt werden. Der Patient gab keine spezifischen Beschwerden an. Berufliche Sonnenexposition bestand nicht, er gab zu seiner Freizeit eine mäßige Sonnenexposition an. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebserkrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm B der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Ein deutliches Ansprechen der aktinischen Keratose konnte ab der 18. Behandlungswoche festgestellt werden. Im Verlauf zeigten sich lediglich geringe Lokalreaktionen, ein Erythem Grad 1 und eine Schuppung Grad 1, die sich im Laufe der Behandlung wieder zurückbildeten. In der posttherapeutischen histologischen Untersuchung konnte keine aktinische Keratose mehr festgestellt werden. In der Abschlussbiopsie stellte sich die Hautveränderung als ein Komedo mit einer entzündlichen Begleitreaktion dar.



Abbildung 5: vor Therapiebeginn

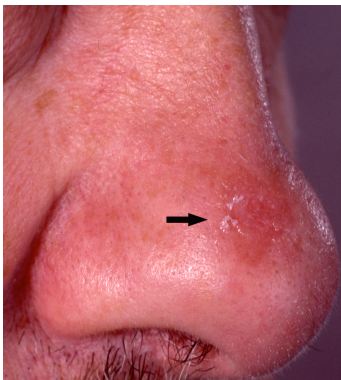


Abbildung 6: nach 6 Wochen
Erythem mit Keratose



Abbildung 7: nach 32 Wochen
komplette Abheilung

3.2.1 Kasuistik 3

Bei dem 73-jährigen Herrn E. W., Hauttyp 2, konnte rechts parietal ein geringes Erythem mit hyperkeratotischer Plaque festgestellt werden. Die Hautveränderung hatte eine Neigung zur stärkeren Induration mit begleitender Narbenbildung. Der Durchmesser betrug 250 x 200 mm. Die histologische Untersuchung ergab eine aktinische Keratose. Diese trat vor ca. 5 Jahren auf und stellte sich leicht schuppige Veränderung dar. Der Patient gab keine weiteren Beschwerden an. Beruflich bestand keine Sonnenexposition. In der Freizeit war er fast immer an der frischen Luft. Im Kindesalter hatte er häufiger einen Sonnenbrand. In der Familie waren keine weiteren Hautkrebserkrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm B der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Nach kurzer Behandlungszeit zeigte sich eine deutliche Vergrößerung der Markerläsion auf 30 x 22mm. Im Verlauf zeigten sich geringe Lokalreaktionen, ein Erythem Grad 1 und eine Schuppung Grad 3, die sich im Laufe der Behandlung nur mäßig wieder zurückbildeten. In der Abschlussbesprechung konnte keine Abheilung der Markerläsion festgestellt werden. Die

anderen mitbehandelten Stellen zeigten dagegen eine deutliche Remission unter der Therapie. Eine Abschlussbiopsie konnte nicht gewonnen werden.

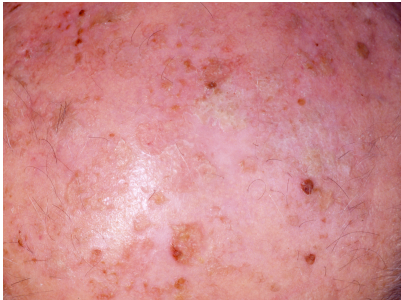


Abbildung 8: vor Therapiebeginn



Abbildung 9: nach 18 Wochen
Vergrößerung der Läsion



Abbildung 10: nach 32 Wochen
leichtes Erythem mit geringer
Erosion & schwerer Schuppung

3.2.2 Kasuistik 4

Bei dem 69- jährigen Herrn W.K., Hauttyp 2, befand sich an der Stirn über der rechten Augenbraue eine unscharf begrenzte und leicht schuppige Makula, die im Durchmesser 10 x 10mm maß. In der histologischen Untersuchung konnte eine aktinische Keratose bestätigt werden. Vor einem Jahr fing die Erkrankung leicht schuppig an und vergrößerte sich im Laufe der Zeit. Beruflich gab der Patient keine Sonnenexposition an. In der Freizeit nutzte er jede Minute, um sich seinem Garten, dem Skifahren und dem Wandern im Hochgebirge oder dem Schwimmen zu widmen. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebserkrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm A der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Nach der 12. Behandlungswoche konnte eine deutliche Verkleinerung der solaren Keratose festgestellt werden. Im Verlauf zeigte sich lediglich ein Erythem Grad 1, welches sich im Laufe der Behandlung schnell wieder zurückbildete. Nach der 3- monatigen Behandlung war die aktinische Keratose klinisch wieder etwas vergrößert und histologisch noch nachweisbar. Es zeigte sich nach Therapieende ein gutes kosmetisches Ergebnis.

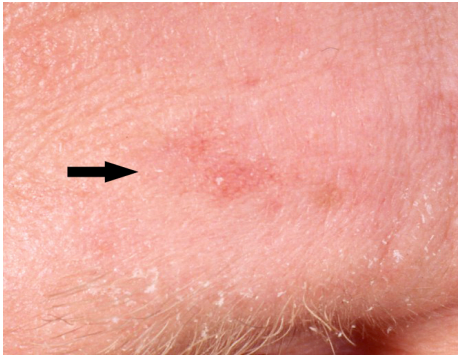


Abbildung 11: vor Therapiebeginn

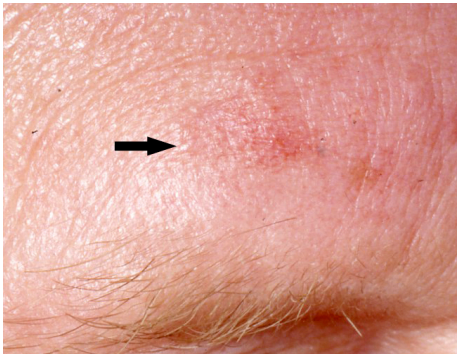


Abbildung 12: nach 32 Wochen
keine vollständige Abheilung
der Markerläsion

3.2.3 Kasuistik 5

Bei dem 69-jährigen Herrn A. T., Hauttyp 2, befand sich links präaurikulär eine erythematöse Makula mit geringer hyperkeratotischer Oberfläche. Der maximale Durchmesser betrug ca. 2,5 x 2,5cm. Die Biopsie ergab eine aktinische Keratose. Der Patient gab keine spezifischen Beschwerden an. Es bestand keine berufliche Sonnenexposition. In seiner Freizeit gab er eine mäßige Sonnenexposition an. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebskrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm A der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Ein deutliches Ansprechen im Sinne einer Verkleinerung und Abheilung der aktinischen Keratose konnte ab der 6. Behandlungswoche festgestellt werden. Im Verlauf zeigten sich lediglich geringe Lokalreaktionen, ein Erythem Grad 1 und eine Schuppung Grad 1, die sich im Laufe der Behandlung wieder zurückbildeten. Nach der 3-monatigen Behandlung blieb eine aktinische Keratose weiterhin mikroskopisch und makroskopisch bestehen.

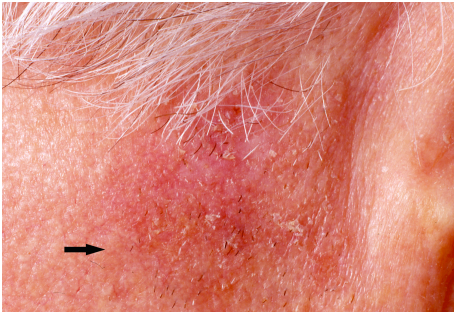


Abbildung 13: vor Therapiebeginn



Abbildung 14: nach 6 Wochen
Verkleinerung & Abflachung der Läsion



Abbildung 15: nach 32 Wochen
Vergrößerung der
erythematösen Keratose

3.2.4 Kasuistik 6

Bei der 67- jährigen Frau P. W., Hauttyp 2, zeigte sich an der linken Augenbraue eine erythematöse Makula mit einer leichten erosiven und schuppenden Oberfläche. Der maximale Durchmesser betrug 10 x 6mm. Bei der histologischen Untersuchung wurde eine aktinische Keratose festgestellt. Zu Beginn der Erkrankung gab die Patientin eine leichte Schuppung an. Berufliche war Frau W. in der Landwirtschaft tätig und arbeitete täglich mehrere Stunden im Freien. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebserkrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm B der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Ein deutliches Ansprechen der aktinischen Keratose konnte ab der 18. Behandlungswoche festgestellt werden. Im Verlauf zeigten sich ein Erythem Grad 3, eine Schuppung Grad 1 und eine Erosion Grad 2, die sich im Laufe der Behandlung wieder zurückbildeten. Nach der 6- monatigen Behandlung war die aktinische Keratose klinisch und histologisch nicht mehr nachweisbar. Das kosmetische Ergebnis war sehr gut.

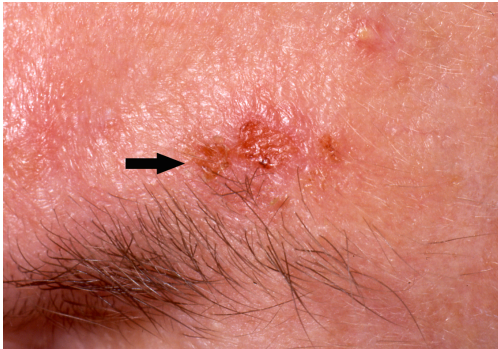


Abbildung 16: vor Therapiebeginn

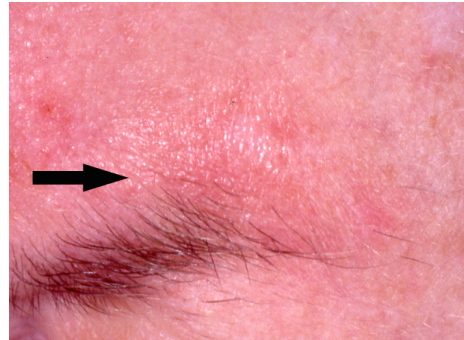


Abbildung 17: nach 6 Wochen
Keratose abgeflacht
Erythem Grad I



Abbildung 18: nach 12 Wochen
erythematöse, erosive
& hyperkeratotische Plaque

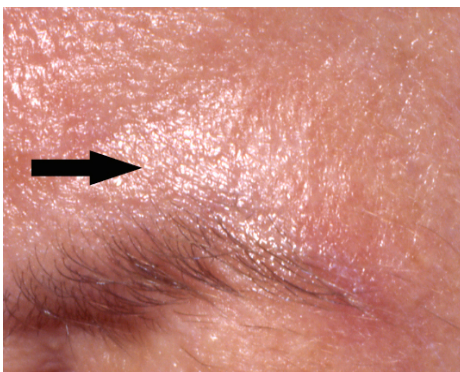


Abbildung 19: nach 32 Wochen
komplette Abheilung der AK

3.2.5 Kasuistik 7

Bei dem 51-jährigen Herrn H.K. B. fand sich am Capillitium rechts eine hyperkeratotische Plaque, die im Durchmesser 10 x 10mm maß. Die histologische Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose aktinische Keratose. Der Patient gab keine spezifischen Beschwerden an. Berufliche Sonnenexposition bestand nicht, er war in seiner Freizeit jedoch viel an der frischen Luft. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebskrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm B der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Unter der Therapie kam es zu einer starken Lokalreaktion, welche zu einem Abbruch der Behandlung führte. In der Abschlussbesprechung zeigte sich, dass es unter der erheblichen Lokalreaktion zu einer deutlichen Remission der aktinischen Keratose gekommen war. Histologisch war allerdings eine hypertrophe aktinische Keratose noch nachweisbar. Das kosmetische Ergebnis war sehr gut.



Abbildung 20: vor Therapiebeginn

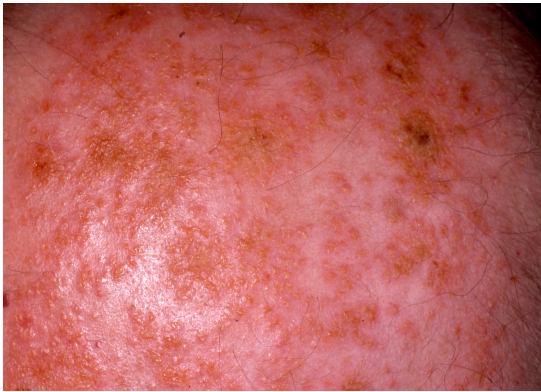


Abbildung 21: nach 4 Wochen
diffuses Erythem mit eitrigem Krusten
z. T. erythematöse Plaque
 Abbruch der Therapie

3.2.6 Kasuistik 8

Bei dem 69- jährigen Herrn J. K. wurde an der linken Schläfe eine erythematöse hyperkeratotische Plaque festgestellt. Histologisch konnte eine aktinische Keratose bestätigt werden. Der Patient gab keine spezifischen Beschwerden an. Berufliche Sonnenexposition bestand nicht, er gab in seiner Freizeit geringfügige Sonnenexposition an. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebskrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm B der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Nach kurzer Behandlungszeit zeigte sich eine Befundverbesserung. Im Verlauf zeigten sich geringe Lokalreaktionen, ein Erythem Grad 1 und eine Schuppung Grad 2, die sich im Laufe der Behandlung wieder zurückbildeten. Die Therapie erbrachte ein gutes kosmetisches Ergebnis. Eine komplette Remission der aktinischen Keratose konnte jedoch nicht erzielt werden.

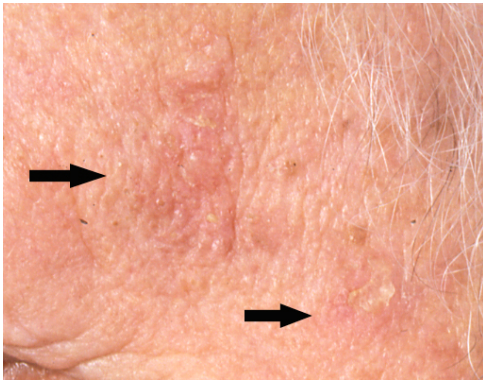


Abbildung 22: vor Therapiebeginn
erythematöse &
hyperkeratotische Plaque

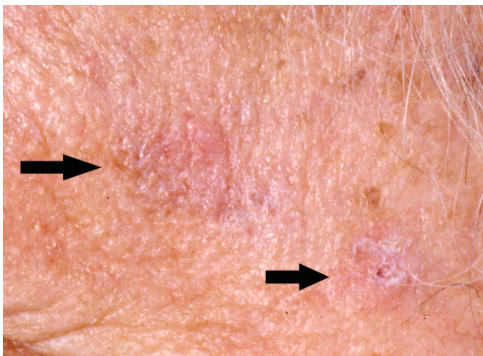


Abbildung 23: nach 24 Wochen
Verkleinerung der Läsion
hyperkeratotische Oberfläche auf
erythematösen Grund

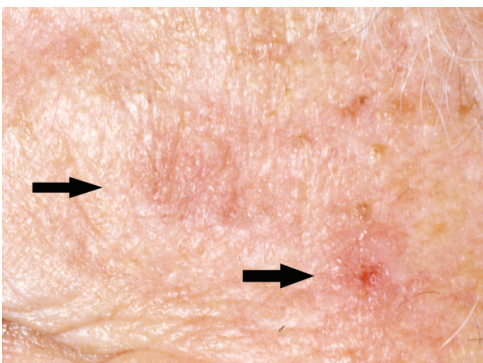


Abbildung 24: nach 32 Wochen
Verkleinerung der erythematösen &
schuppigen Plaque

3.2.7 Kasuistik 9

Bei dem 62- jährigen Herrn P. K. befand sich seit langen am Kapillitium eine erythematöse Makula, die im Durchmesser 10 x 10mm maß. Die histologische Untersuchung ergab als Diagnose eine aktinische Keratose. Der Patient litt seit ca. 10 Jahren an den schuppigen Hautveränderungen. Eine berufliche Sonnenexposition bestand nicht. Seine Freizeit verbrachte er sehr gerne beim Surfen und Wandern. Bei seinem 8 Jahre älteren Bruder war ein Basaliom bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm A der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Nach kurzer Behandlungszeit zeigte sich schnell eine Befundverbesserung mit einer kompletten klinischen Remission. Bei der Abschlussbeurteilung war die Markerläsion allerdings wieder leicht vergrößert. Im Verlauf zeigten sich nur sehr geringe Lokalreaktionen, ein Erythem Grad 1 und eine Schuppung Grad 1, die sich im Laufe der Behandlung wieder zurückbildeten. Das kosmetische Ergebnis wurde aufgrund des Wiederauftretens als schlecht bewertet.

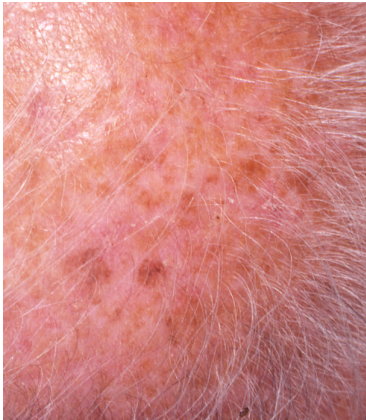


Abbildung 25: vor Therapiebeginn
gesamtes Kapillitium im Sinne
einer Feldkanzerose betroffen



Abbildung 26: nach 12 Wochen
Abheilung ohne Lokalreaktionen

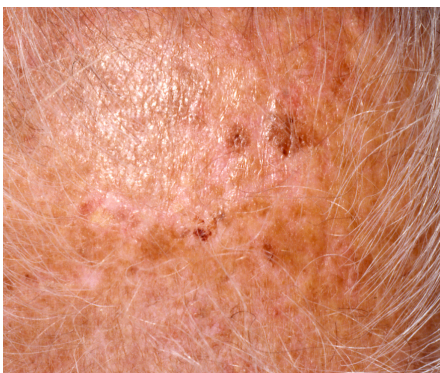


Abbildung 27: nach 32 Wochen
Vergrößerung der erythematösen &
hyperkeratotischen Plaque

3.2.8 Kasuistik 10

Bei dem 64- jährigen Herrn W.K., Hauttyp 3, wurde an der linken Wange eine erythematöse, schuppige Plaque im Durchmesser von 20 x 16mm festgestellt. In der histologischen Untersuchung konnte eine aktinische Keratose nachgewiesen werden. Der Patient gab als spezifische Beschwerden eine starke Druckempfindlichkeit der rauhen Läsion an. Beruflich bestand keine Sonnenexposition. In seiner Freizeit war er gerne an der frischen Luft. In der Familie sind keine weiteren Hautkrebserkrankungen bekannt.

Histopathologischer Befund:

In der Epidermis zeigte sich ein Wechsel zwischen Ortho- und Parakeratose mit irregulärer Akanthose. Am unteren Rand der Epidermis befanden sich knospenähnliche Keratinozytenproliferate. Die Anordnung der Keratinozyten war zueinander aufgehoben. Es zeigten sich hyperchromatische und polymorphe Kerne der basalen Keratinozyten. Subepidermal lag ein lymphohistiozytäres entzündliches Infiltrat vor.

Vorbehandlung:

Keine bekannt

Behandlung und Therapieverlauf:

Der Patient wurde im Arm A der Solaraze®- Studie über einen Zeitraum von 3 Monaten behandelt. 2x täglich wurde das Gel dünn auf die betroffene Stelle aufgetragen. Nach der 12. Behandlungswoche hatte der Patient eine starke Lokalreaktion, welche sich mit starkem Juckreiz, einem induriertem Erythem und vereinzelt blutigen Erosionen äußerte. Bei der Abschlussbeurteilung war die Markerläsion fast komplett abgeheilt und der Patient hatte keine Beschwerden mehr. Das kosmetische Ergebnis war sehr gut.

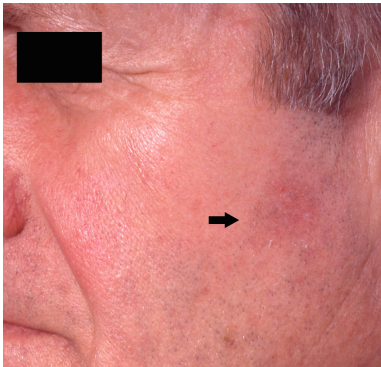


Abbildung 28: vor Therapiebeginn



Abbildung 29: nach 18 Wochen
induriertes Erythem mit
vereinzelt Erosionen



Abbildung 30: nach 32 Wochen
Therapieabschluss mit
kompletter Abheilung der AK

3.3 Zusammenfassung der Kasuistiken

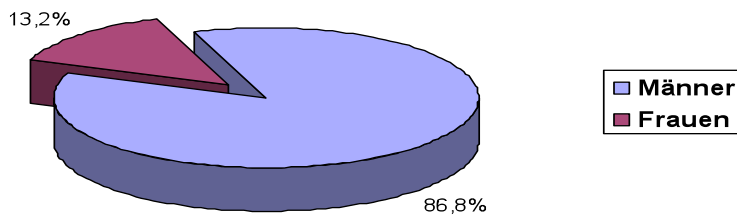
Aus den 54 im Rahmen der Studie an der Universitätshautklinik Tübingen behandelten Patienten wurden 10 Falldokumentationen mit ihren typischen Behandlungsverläufen exemplarisch dargestellt. Bei den hier aufgeführten Kasuistiken wurden 4 Patienten im Arm A für 3 Monate und 6 Patienten im Arm B für 6 Monate behandelt. Die Patienten befanden sich zwischen dem 50-sten und 80-sten Lebensjahr und hatten hauptsächlich den Hauttyp II oder III. Fast alle Patienten berichteten über eine schon seit längerem bestehende Keratose. Das Krankheitsbild begann meistens als leicht schuppige, brennende, nicht juckende, hyperkeratotische Plaque, die sich im Laufe der Zeit vergrößerte. Überwiegend traten diese Hautveränderungen an den sog. „Sonnenterrassen“ des Körpers, wie z. B. Kapillitium, Schläfe, Wange, Nase und Ohrmuschel, auf. Der Nacken blieb frei. 75% der Patienten in Arm A und 83,3% der Patienten in Arm B wiesen mindestens eine weitere aktinische Keratose auf, welche mitbehandelt wurde. Unter der Therapie konnte ein unterschiedliches Ansprechen auf das Solaraze®- Gel festgestellt werden. Bei einem Großteil der Patienten kam es zu Beginn zu mäßigen bis starken Lokalreaktionen, welche sich als Erythem, Ödem, Ulzerationen, Krustenbildung und selten als Narbenbildung darstellten. Meist konnte jedoch nach Abklingen der Lokalreaktionen auch eine deutliche Verkleinerung bzw. Abheilung der aktinischen Keratosen festgestellt werden. Manche Patienten reagierten auf das Gel mit einem ausgeprägten, diffusen und schuppigen Erythem, welches zusätzlich fibrinbehaftete Krusten aufwies, so dass diese Patienten die Therapie abbrechen mussten. Histologisch zeigten alle Patienten zu Beginn der Therapie die typischen Zeichen einer aktinischen Keratose. Je nachdem wie gut die Patienten auf die Therapie angesprochen hatten, konnte eine klinische und histologische Remission festgehalten werden. Bei den hier exemplarisch dargestellten Fällen konnte nicht gezeigt werden, dass eine längere Behandlung zu einem besseren Ergebnis führte.

3.4 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von 54 Patienten, die an der Solaraze®- Studie der Universitätshautklinik Tübingen teilnahmen, ausgewertet. Die Behandlungskollektive wurden zunächst hinsichtlich der Faktoren Geschlecht, Alter der Patienten zu Behandlungsbeginn, Verteilung in Arm A und Arm B, Hauttyp, Lokalisation der Markerläsion, Lokalisation der weiter mitbehandelten Läsionen und Lokalreaktionen unter Therapie analysiert. Zusätzlich wurden bei der Abschlussuntersuchung der histologische und der klinische Nachweis der AK überprüft als auch das kosmetische Ergebnis beurteilt. Eine Einverständniserklärung und eine Anfangsbiopsie lagen von jedem Patienten vor. Die Randomisierungskriterien wurden nicht von allen ausgewerteten 54 Patienten alle erfüllt. Ein Patient wurde als Protokollverletzer klassifiziert, da sich die aktinische Keratose am Handrücken befand und er somit gegen das Protokoll verstieß. Dieser Patient wurde bei der Auswertung nicht mitberücksichtigt. 26 der Patienten wurden in Arm A und 27 Patienten in Arm B randomisiert. Von den 53 Patienten beendeten 50 die Studie (92,6%). 53 Patienten wurden als „Intent to treat“ ausgewertet, wovon zwei Patienten als „Lost to follow- up“ behandelt wurden. Ein Patient brach aufgrund sehr starker Lokalreaktionen die Therapie ab. Somit gingen bei der Schlussauswertung die Daten von 50 Patienten per Protokoll mit ein. Es gab keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Armen im Bezug auf das Alter und ihrer medizinischen Vorgeschichte.

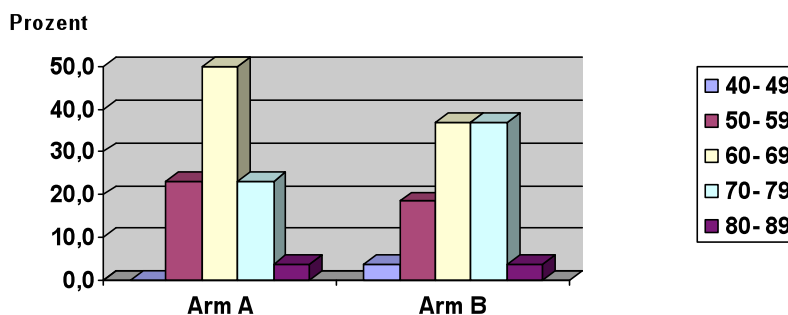
3.4.1 Vergleich der Geschlechtsverteilung

Bei der Erfassung der 53 Patienten überwogen die männlichen Patienten mit 86,8% (46 Patienten) gegenüber den weiblichen Patienten mit 13,2% (7 Patientinnen).



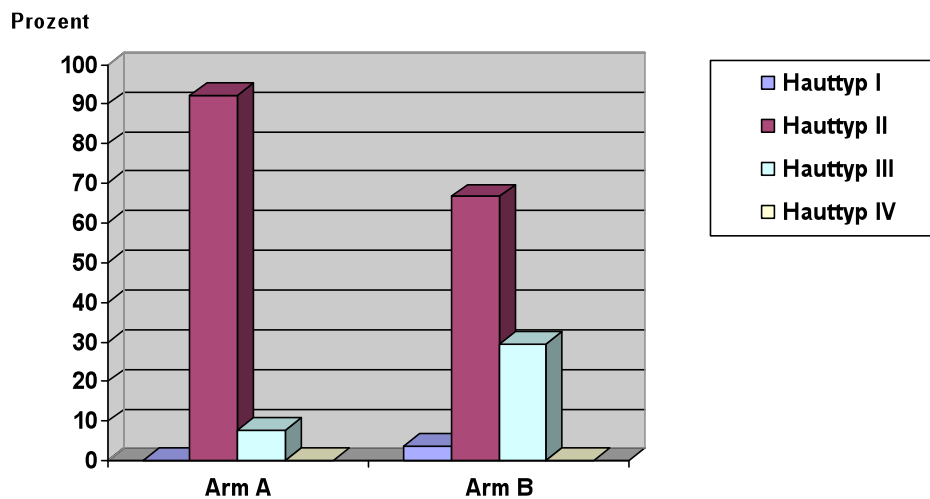
3.4.2 Vergleich der Altersverteilung

Die Altersverteilung lag zwischen 46 und 84 Jahren. Die Patienten im Arm A waren zu 50,0% zwischen 60 und 69 Jahren alt und stellten damit den größten Anteil am Gesamtkollektiv dar. Im Arm B verteilten sich die Patienten hauptsächlich auf zwei Altersbereiche. 37% der Patienten befanden sich zwischen 60 und 69 und 37% zwischen 70 und 79 Jahren. Die Altersverteilung zwischen beiden Armen war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,651$). Der Median lag in Arm A bei 66 und in Arm B bei 67 Jahren und erwies sich zwischen beiden Armen als nicht signifikant ($p = 0,669$).

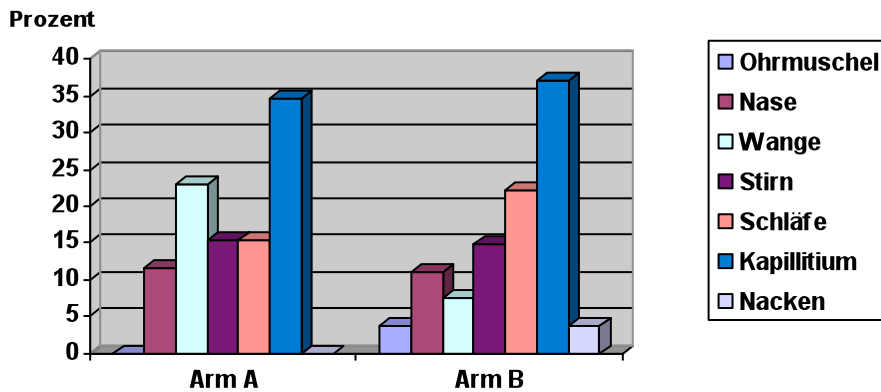


3.4.3 Vergleich des Hauttyps

Die Einteilung der Hauttypen entsprach der Klassifizierung nach Fitzpatrick. Patienten mit dem Hauttyp II waren in beiden Armen am häufigsten vertreten. Im Arm A hatten 92,3% und im Arm B 66,7% den Hauttyp II. Der Hauttyp III war im Arm A mit 7,7% und im Arm B mit 29,6% am zweithäufigsten vertreten. Einen sehr geringen Anteil stellte der Hauttyp I mit 0% im Arm A und mit 3,7% im Arm B dar. Der Hauttyp IV kam im Gesamtkollektiv nicht vor. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen ($p = 0,066$).



3.4.4 Verteilung der Lokalisation der Markerläsion



In dem obigen Schaubild sind die prozentualen Angaben der Markerlokalisierungen bezogen auf das Patientenkollektiv (n= 53) ersichtlich. Die aktinischen Keratosen kamen in beiden Armen am häufigsten im Bereich des Kapillitiums vor (34,6% Arm A, 37,0% Arm B). Die sonnenexponierten Stellen wie z.B. die Stirn mit 15,4% im Arm A und 14,8% im Arm B, sowie die Schläfe mit 15,4% im Arm A und 22,2 % im Arm B und die Wange mit 23,1% im Arm A und 7,4% im Arm B waren häufiger betroffen als die Nase mit 11,5% im Arm A und 11,1% im Arm B, die Ohrmuschel mit 0% im Arm A und 3,7% im Arm B und der Nacken mit 0% im Arm A und 3,7% im Arm B. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen festgestellt werden ($p = 0,618$).

3.4.5 Weitere Lokalisationen

In beiden Armen hatten die Patienten außer der Markerläsion noch zusätzliche Stellen mit aktinischen Keratosen im Hals-/ Kopfbereich. Davon konnten maximal fünf mittherapiert werden. 50% in Arm B und 50% in Arm A wiesen mindestens eine weitere Läsion mit aktinischer Keratose auf.

Tabelle 5: Anzahl der mitbehandelten aktinischen Keratosen

	Arm A	Arm B
1 weitere Lok. mit AK	20 (50%)	20 (50%)
2 weitere Lok. mit AK	9 (40,9%)	13 (59,1%)
3 weitere Lok. mit AK	6 (50%)	6 (50%)
4 weitere Lok. mit AK	1 (25%)	3 (75%)
5 weitere Lok. mit AK	0	2 (100%)

3.4.6 Durchmesser der Markerläsion

Der Durchmesser der Markerläsion lag zu Beginn im Arm A bei einem Median von 67,0mm und im Arm B bei einem Median von 80,0mm. Es konnte zwischen beiden Armen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,487$). Zu Therapieende war im Arm A der Median bei 20,0mm, wohingegen im Arm B der Median bei 4,0mm lag. Das Ergebnis zeigte einen hoch signifikanten Unterschied zwischen Arm A und Arm B ($p = 0,005$). In Arm B kam es unter der längeren Therapie zu einer deutlichen Größenabnahme.

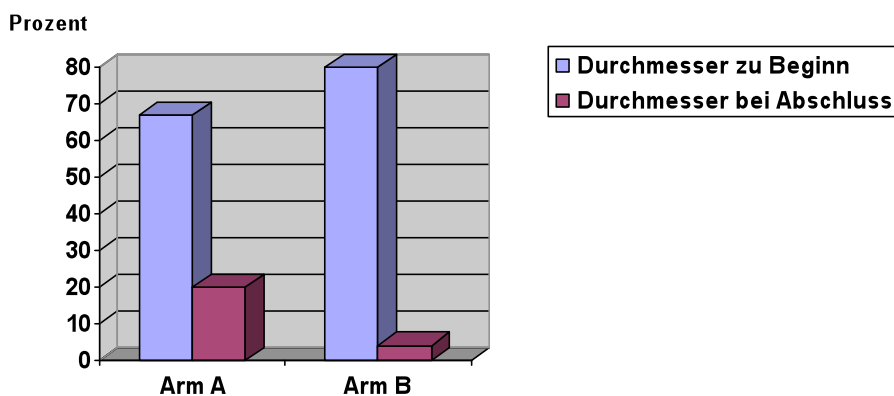


Tabelle 6: Übersicht der Kollektive

	Arm A		Arm B		p- Wert
	n	%	n	%	
Verteilung	26	49	27	51	
Geschlecht					0,725
Männlich	23	88,5	23	85,2	
Weiblich	3	11,5	4	14,8	
Alter					
Median	66,0		67,0		Mediantest p = 0,669
Altersverteilung					0,651
'40 – 49 Jahre'	0	,0	1	3,7	
'50 – 59 Jahre'	6	23,1	5	18,5	
'60 – 69 Jahre'	13	50,0	10	37,0	
'70 – 79 Jahre'	6	23,1	10	37,0	
'80 – 89 Jahre'	1	3,8	1	3,7	
Hauttyp					0,066
I	0	,0	1	3,7	
II	24	92,3	18	66,7	
III	2	7,7	8	29,6	
IV	0	,0	0	,0	
Lokalisation					0,618
Ohrmuschel	0	,0	1	3,7	
Nase	3	11,5	3	11,1	
Wange	6	23,1	2	7,4	
Stirn	4	15,4	4	14,8	
Schläfe	4	15,4	6	22,2	
Kapillitium	9	34,6	10	37,0	
Nacken	0	,0	1	3,7	
Weitere Lokalisationen mit AK					
1 weitere Lok. mit AK	20	50	20	50	
2 weitere Lok. mit AK	9	40,9	13	59,1	
3 weitere Lok. mit AK	6	50	6	50	
4 weitere Lok. mit AK	1	25	3	75	
5 weitere Lok. mit AK	0	,0	2	100	
Durchmesser d. Markerläsion					
zu Beginn					0,487
Median	67,0		80,0		
bei Abschluss					0,005
Median	20,0		4,0		

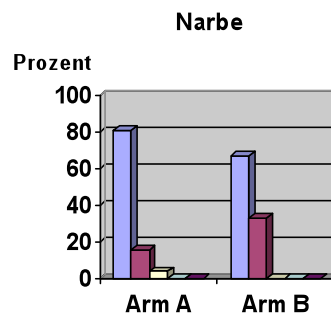
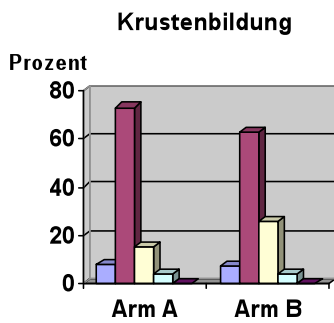
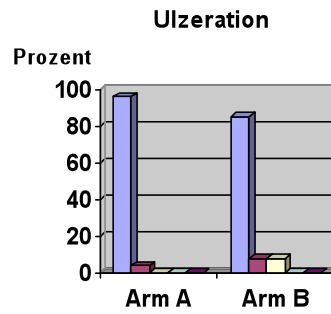
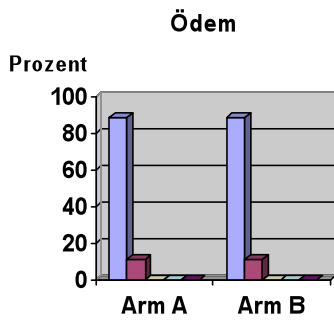
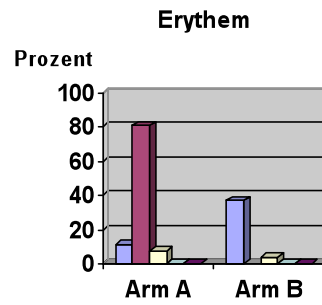
3.4.7 Lokalreaktionen der Markerläsion

Tabelle 7: Lokalreaktionen der Markerläsion zu Beginn der Therapie

	Arm A		Arm B		p-Werte
	n	%	n	%	
Erythem					0,093
Keine	3	11,5	10	37,0	
Gering	21	80,8	16	59,3	
Mäßig	2	7,7	1	3,7	
Schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Ödem					0,961
Keine	23	88,5	24	88,9	
Gering	3	11,5	3	11,1	
Mäßig	0	,0	0	,0	
Schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Ulzeration					0,301
Keine	25	96,2	23	85,2	
Gering	1	3,8	2	7,4	
mäßig	0	,0	2	7,4	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Krustenbildung					0,823
keine	2	7,7	2	7,4	
gering	19	73,1	17	63,0	
mäßig	4	15,4	7	25,9	
schwer	1	3,8	1	3,7	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Narbenbildung					0,208
keine	21	80,8	18	66,7	
gering	4	15,4	9	33,3	
mäßig	1	3,8	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	

Bei der Analyse der im Verlauf der Erkrankung aufgetretenen Lokalreaktionen ergaben sich zwischen beiden Armen keine signifikanten Unterschiede. Nach dem Chi- Quadrat- Test nach Pearson ($p = 0.093$) konnte ein Trend für die längere Behandlung für die Lokalreaktion Erythem festgestellt werden. 37% der im Arm B behandelten Patienten bekamen gegenüber 11,5% im Arm A behandelten Patienten kein Erythem. Ein geringes Erythem zeigte sich im Arm A

zu 80,8% und im Arm B zu 59,3%. In beiden Armen traten bei ca. 89% keine Ödeme unter der Therapie auf. Es konnten zwischen beiden Armen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,961$). Ebenfalls wurden zu 96,2% im Arm A und zu 88,9% im Arm B keine Ulzerationen nachgewiesen. Unter der Therapie zeigten 73,1% im Arm A und 63,0% im Arm B eine geringe Krustenbildung. Bei 80,8% im Arm A und bei 66,7% im Arm B kam es zu keiner Narbenbildung.



3.4.8 Abschluss der Therapie nach Woche 32

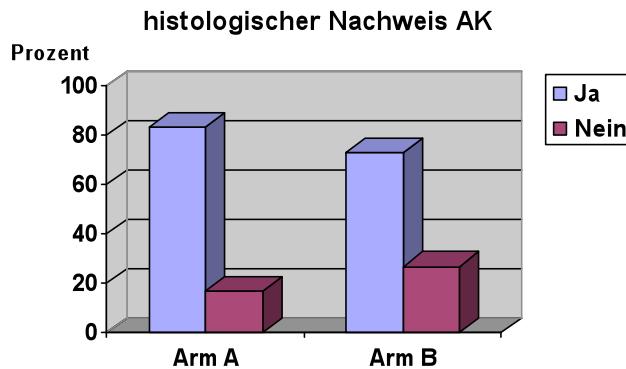
Tabelle 8: Übersicht über die Abschlussbeurteilung nach der 32. Woche

	Arm A		Arm B		P-Wert
	n	%	n	%	
Markerläsion					
Abschlussbiopsie					0,530
ja	24	92,3	26	96,3	
nein	2	7,7	1	3,7	
Nachweis AK histologisch					0,382
ja	20	83,3	19	73,1	
nein	4	16,7	7	26,9	
Klinische Beurteilung					0,412
partielle Remission	12	50	10	38,5	
komplette Remission	12	50	16	61,5	
Unterschied Abheilung klinisch/ histologisch					0,045
keine klin. Abheilung	20	83,3	13	50,0	
klin. u. histologisch	2	8,3	6	23,1	
klinisch/nicht histolog.	2	8,3	7	26,9	
Kosmetisches Ergebnis					0,171
sehr gut	3	12,5	9	34,6	
gut	11	45,8	9	34,6	
mäßig	6	25,0	7	26,9	
schlecht	4	16,7	1	3,8	
Anwendung des Gels					0,522
täglich 2x	22	91,7	24	88,9	
wenige Male vergessen	0	,0	1	3,7	
nicht mehr als die Hälfte der Woche vergessen	1	4,2	0	,0	
nicht angewandt	1	4,2	2	7,4	

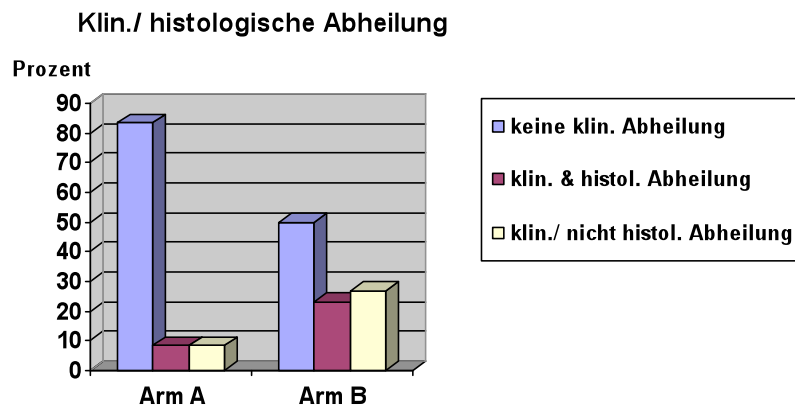
Tabelle 9: partielle oder komplette Remission der mitbehandelten AK nach 32 Wochen

	Arm A		Arm B		P-Wert
	n	%	n	%	
1 mitbeh. Keratose					0,630
partielle Remission	9	50	8	42,1	
komplette Remission	9	50	11	57,9	
2 mitbeh. Keratose					0,309
partielle Remission	5	55,6	4	33,3	
komplette Remission	4	44,4	8	66,7	
3 mitbeh. Keratose					0,064
partielle Remission	3	50	0	,0	
komplette Remission	3	50	5	100	
4 mitbeh. Keratose					0,083
partielle Remission	1	100	0	,0	
komplette Remission	0	,0	2	100	
5 mitbeh. Keratose					
partielle Remission	0	,0	0	,0	
komplette Remission	0	,0	2	100	

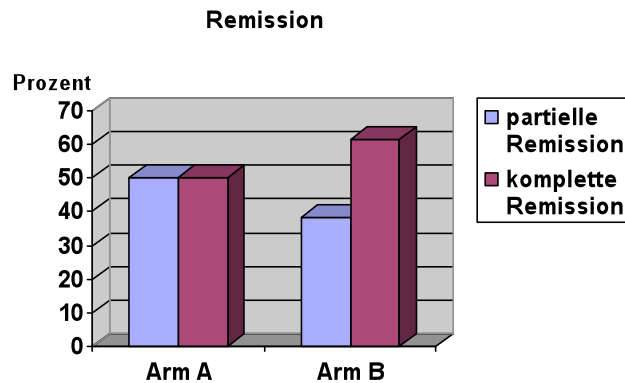
Bei der Abschlussuntersuchung lag von 92,3% der Patienten im Arm A und von 96,3% der Patienten im Arm B eine Abschlussbiopsie vor. Bei 7,7% im Arm A und 3,7% im Arm B konnte keine Abschlussbiopsie durchgeführt werden. Histologisch konnten bei 83,3% im Arm A und bei 73,1% im Arm B die Markerläsion nach Therapieende noch nachgewiesen werden.



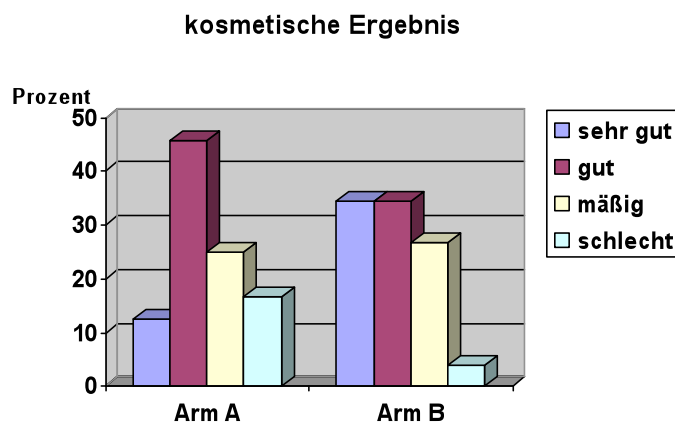
16,7% im Arm A und 26,9% im Arm B zeigten eine vollständige histologische Abheilung der aktinischen Keratose. Zu einer klinischen und histologischen Abheilung kam es bei 8,3% der Patienten im Arm A und bei 23,1% der Patienten im Arm B. 8,3% der Patienten im Arm A und 26,9 der Patienten im Arm B zeigten eine klinische, aber nicht histologische Abheilung. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Armen festgestellt werden ($p=0,045$).



Bei 50% der Patienten im Arm A und bei 38,5% der Patienten im Arm B kam es zu einer partiellen Remission der AK, wohingegen bei 50% der Patienten im Arm A und bei 61,5% der Patienten im Arm B eine komplette Remission unter der Therapie erzielt werden konnte. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen ($p = 0,412$).



Das kosmetische Ergebnis war im Arm B mit 34,6% sehr gut, wohingegen im Arm A nur 12,5% ein sehr gutes Ergebnis hatten. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen ($p = 0,171$).



91,7% im Arm A und 88,9% im Arm B trugen das Solaraze®- Gel täglich 2x auf die zu behandelnden Stellen auf. 3,7% im Arm B vergaßen es wenige Male. 4,2% im Arm A behandelten die AK nicht mehr als die Hälfte der Woche und 4,2% im Arm A und 7,4% im Arm B hatten das Gel nicht angewandt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen ($p= 0,522$).

3.4.8.1 Abschluss der fünf maximal mitbehandelten aktinischen Keratosen

Von den maximal fünf mitbehandelten Keratosen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen. In Arm A heilten die Keratosen in 50% partiell und in 50% komplett ab. In Arm B dagegen zeigten ca. 37,7% eine partielle und 62,3% eine komplette Abheilung der aktinischen Keratose.

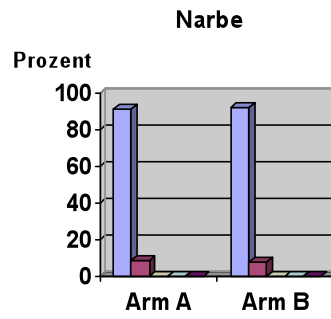
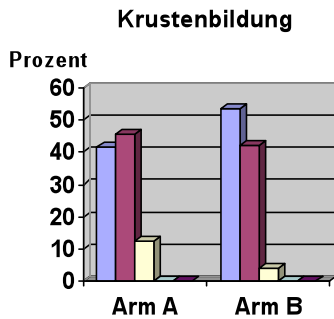
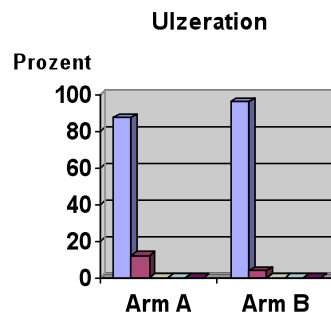
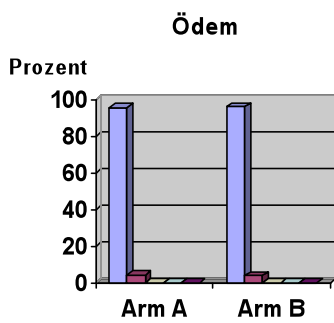
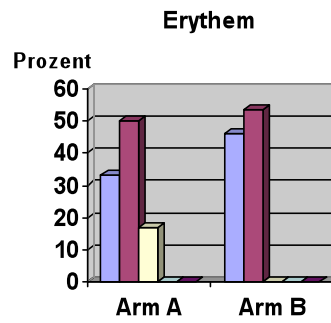
3.4.9 Lokalreaktionen der Markerläsion zum Zeitpunkt des Abschlusses

Tabelle 10: Lokalreaktionen der Markerläsion nach der 32. Woche

	Arm A		Arm B		P-Wert
	n	%	n	%	
Erythem					0,087
keine	8	33,3	12	46,2	
gering	12	50	14	53,8	
mäßig	4	16,7	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Ödem					0,954
keine	23	95,8	25	96,2	
gering	1	4,2	1	3,8	
mäßig	0	,0	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Ulzeration					0,260
keine	21	87,5	25	96,2	
gering	3	12,5	1	3,8	
mäßig	0	,0	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Krustenbildung					0,452
keine	10	41,7	14	53,8	
gering	11	45,8	11	42,3	
mäßig	3	12,5	1	3,8	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Narbenbildung					0,933
keine	22	91,7	24	92,3	
gering	2	8,3	2	7,7	
mäßig	0	,0	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	

Bei der Abschlussuntersuchung nach der 32. Woche zeigten sich leichte Veränderungen der Lokalreaktionen im Vergleich zum Therapieanfang. Bei 46,2% der Patienten im Arm B war es unter der Therapie zu keinem Erythem gekommen, wohingegen im Arm A 33,3% kein Erythem hatten. Zwischen beiden

Armen konnte zum Zeitpunkt des Abschlusses keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,087$). Unter der längeren Therapie war die Neigung zu Ödemen ebenfalls verringert. 95,8% der im Arm A und 96,2% der im Arm B behandelten Patienten entwickelten keine Ödeme. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Armen ($p = 0,954$). 87,5% im Arm A und 96,2% im Arm B entwickelten unter der Behandlung keine Ulzerationen. Bei 12,5% im Arm A und bei 3,8% im Arm B traten geringe Ulzerationen auf. Schwere und sehr schwere Ulzerationen traten bei den Patienten nie auf. Auch bei der Lokalreaktion Ulzeration zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen ($p = 0,260$). Gegen Therapieende nahm die Krustenbildung deutlich ab. Zu Beginn der Behandlung hatten noch 73,1% im Arm A und 63,0% im Arm B eine geringe Krustenbildung, wohingegen am Ende der Therapie im Arm A 45,8% und im Arm B 42,3% der Patienten eine geringe Kruste entwickelten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Armen konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,452$). Auch unter der längeren Therapie kam es nicht zu einer verstärkten Narbenbildung. 91,7% in Arm A und 92,3% in Arm B wiesen keine Narben auf.



3.4.10 Lokalreaktionen der mitbehandelten Keratosen zum Zeitpunkt des Abschlusses

Tabelle 11: Lokalreaktionen der mitbehandelten AK nach der 32. Woche

	Arm A		Arm B		P-Wert
	n	%	n	%	
Erythem					0,331
keine	4	22,2	7	36,8	
gering	14	77,8	12	63,2	
mäßig	0	,0	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Ödem					0,612
keine	18	69,2	18	66,7	
gering	0	,0	1	3,7	
mäßig	8	30,8	8	29,6	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Ulzeration					0,298
keine	17	94,4	19	100	
gering	1	5,6	0	,0	
mäßig	0	,0	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Krustenbildung					0,984
keine	8	44,4	9	47,4	
gering	9	50,0	9	47,4	
mäßig	1	5,6	1	5,3	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	
Narbenbildung					0,324
keine	18	100	18	94,7	
gering	0	,0	1	5,3	
mäßig	0	,0	0	,0	
schwer	0	,0	0	,0	
sehr schwer	0	,0	0	,0	

Die mitbehandelten aktinischen Keratosen verhielten sich bezüglich der Lokalreaktionen ähnliche wie die Markerläsion. Auch hier zeigte eine 6- monatige Behandlung keine verstärkten Nebenwirkungen als eine 3- monatige. 22,2% der Patienten im Arm A und 36,8% der Patienten im Arm B entwickelten kein

Erythem. Im Arm B zeigten 63,2% ein geringes Erythem, wohingegen 77,8% der Patienten im Arm A zu einer stärkeren Erythembildung neigten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen ($p = 0,331$). Unter der Therapie bekamen 66,7% im Arm B und 69,2% im Arm A ein Ödem. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen verzeichnet werden ($p = 0,612$). Im Arm B wiesen 100% keine Ulzeration auf, demgegenüber zeigten 94,4% im Arm A keine und 5,6% eine geringfügige Ulzeration. Es konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen festgehalten werden ($p = 0,298$). Zu einer geringen Krustenbildung kam es zu 50% im Arm A und zu 47,4% im Arm B. Bei 100% im Arm A und bei 94,7% im Arm B kam es unter der Behandlung zu keiner Narbenbildung. Insgesamt konnten bezüglich der Lokalreaktionen der mitbehandelten Keratosen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen festgestellt werden.

Im Verlauf der Therapie traten in beiden Arme keine neuen aktinischen Keratosen im Gesichts- und Kopfbereich auf. Es wurden auch keine Umwandlungen in ein invasives Plattenepithelkarzinom beobachtet.

4 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung sollten die zwei Behandlungsarme der Solaraze®- Studie hinsichtlich der Faktoren Geschlecht, Altersverteilung, Hauttyp, Lokalisation der Markerläsion, Lokalisation der zusätzlich mitbehandelten Keratosen als auch die Lokalreaktionen, welche unter der Therapie aufgetreten waren, erfasst werden. 32 Wochen nach Behandlungsbeginn war bei der Abschlussuntersuchung der histologische und der klinische Nachweis der aktinischen Keratose zu überprüfen als auch das kosmetische Resultat festzuhalten. Die bislang durchgeführten Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der aktinischen Keratosen unter der Therapie mit 3,0%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure (Solaraze®- Gel) [Gebauer K et al. 2003, Nelson et al. 2004, Rivers JK et al. 2002, Rivers JK & McLean DI 1997, Wolf JE et al. 2001].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Behandlung leichter bis moderater aktinischen Keratosen im Gesichts- und Kopfbereich mit 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure bei zweimal täglicher Anwendung zu untersuchen. Es wurde getestet, ob eine 6- monatige Behandlung einer 3- monatigen überlegen ist. Der Behandlungseffekt der aktinischen Keratosen soll anhand des Tübinger Datensatzes dargestellt werden.

4.1 Kollektivbeschreibung in Bezug zur Literatur

Die Geschlechter- und Altersverteilung, der Hauttyp, sowie die Lokalisationen der aktinischen Keratosen verhielten sich in der vorliegenden Arbeit ähnlich wie die in der Literatur beschriebenen Angaben.

4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Im Kollektiv der vorliegenden Studie waren überwiegend männliche Patienten mit 86,8%. In mehreren veröffentlichten Studien ergaben sich ganz ähnliche Verhältnisse [Nelson et al. 2004, Rivers JK et al. 2002, Smith SR et al. 2006, Smith SR Morhenn VB & Piacquadio DJ 2006]. Auch bei dem Vorkommen von invasiven Plattenepithelkarzinomen spiegelte sich diese Geschlechterverteilung wider [Nelson et al. 2004, Salasche SJ 2000].

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 67 Jahren und entsprach dem in der Literatur beschriebenen Alter [Marks R et al. 1988, Memon AA et al. 2000]. Dies ist insofern wichtig, da sämtliche Erhebungen zu Prävalenz und zu Inzidenz eine Altersabhängigkeit der aktinischen Keratosen belegen [Salasche SJ 2000].

4.1.2 Hauttyp

Für die Entstehung der aktinischen Keratosen stellen die UV- Strahlen das eigentliche Kanzerogen dar. Ein erhöhtes Risiko besteht daher generell bei intensiver Sonnenbestrahlung. Besonders Menschen des UV- sensitiven Hauttyp I und II nach der Fitzpatrick- Einteilung sind besonders gefährdet aktinischen Keratosen zu entwickeln [Memon AA et al. 2000, Naruse K et al. 1997, Salasche SJ 2000]. Auch in der vorliegenden Untersuchung kamen in beiden Kollektiven der Hauttyp II und III am häufigsten vor. Der Hauttyp IV tauchte im gesamten Patientengut nicht auf.

4.1.3 Lokalisationen der aktinischen Keratosen

In den bisher veröffentlichten Studien wurden die meisten Läsionen im Bereich der Stirn, im gesamten Gesicht, Nacken, Handgelenke, Unterarme und Ohren registriert [Frost CA & Green Ac. 1994, Gebauer K et al. 2003, Nelson et al. 2004, Rivers JK et al. 2002, Wolf JE et al. 2001]. In der vorliegenden Untersuchung wurden vor allem die aktinischen Keratosen des Gesichts- und des Kopfbereiches berücksichtigt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Im Bereich des Kapillitiums (37%), der Stirn (15%) und der Wange (23%) traten die Läsionen überwiegend auf. Häufig litten die Patienten nicht nur an einer, sondern an mehreren aktinischen Keratosen. In der Studie durften maximal fünf weitere Keratosen im Gesicht und am Kopf mitbehandelt werden. In dem gesamten Kollektiv hatten die Patienten in beiden Armen zu 50% mindestens eine weitere aktinische Keratose.

4.2 Ergebnisse der Studie in Bezug zu anderen Studien

4.2.1 Schwerpunkte dieser Studie im Vergleich zu anderen Studien

Die Therapie mit 3,0%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure (Solaraze®-Gel) war Grundlage von zwei offenen Studien und drei randomisierten, multi-zentrischen, doppelblinden und placebokontrollierten Studien. Insgesamt wurden ca. 470 Patienten mit aktinischen Keratosen mit Diclofenac behandelt [Gebauer K et al. 2003, Nelson et al. 2004, Rivers JK et al. 2002, Rivers JK & McLean DI 1997, Wolf JE et al. 2001].

In der ersten offenen Studie mit 29 Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 61 Jahren wurden eine oder mehrere Läsionen mit 1,0g Solaraze®-Gel 2x täglich bis zur vollständigen Abheilung der Läsionen bzw. maximal 180 Tage behandelt. Der Therapieerfolg wurde anhand eines 7- Punkte- Score (vollständiges Abklingen bis erhebliche Verschlechterung), des Schweregrades und der Anzahl der Läsionen sowie anhand einer standardisierten Fotodokumentation beurteilt. Die Hautveränderungen wurden nach Studienbeginn, nach 60, nach 120 und nach 180 Tagen, sowie eine Kontrolle 30 Tage nach Abschluss der Behandlung protokolliert. Die Therapie führte bei 81% der Patienten mit aktinischer Keratose nach durchschnittlich 62 Tagen Behandlung und 4 Wochen Follow- up zur vollständigen Abheilung der Läsion. Der überwiegende Rest der Patienten wies eine deutliche Verbesserung der Läsion auf. Die Behandlung wurde generell gut vertragen. Es traten bei 72% der Patienten vorübergehend leichte bis moderate Hautirritationen als einzige klinisch relevante Nebenwirkung auf. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften des Solaraze®-Gel kam es zu einer verlängerter Wirkdauer, welche vor allem im Follow- up zu einer deutlichen Verbesserung der aktinischen Keratosen beitrug.

In den drei randomisierten Studien wurden Patienten mit einer oder mehrerer AK in einem Behandlungsbereich von 5x 5 cm bei 2x täglicher Anwendung von 3,0%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure therapiert. In den Studien von *Wolf et al.* [Wolf JE et al. 2001] und *Rivers et al.* [Rivers JK et al. 2002] wurden

als quantitative Prüfkriterien die Anzahl der aktinischen Keratosen im behandelten Hautareal ohne bzw. mit neu hinzugekommenen Läsionen (TLNS- bzw. CLNS- Score) bestimmt. Eine qualitative Beurteilung der Therapie wurde von Ärzten (IGII- Score) und Patienten (PGII- Score) anhand einer 7- Punkte-Skala vorgenommen. In der Studie von *Gebauer et al.* [Gebauer K et al. 2003] wurde der Behandlungserfolg anhand des Baseline Severity Index (BSI), der Anzahl der Patienten (%) mit vollständiger Abheilung der Läsionen und der Anzahl der Patienten (%) mit > 50%iger Reduktion der Läsionen beurteilt. Alle drei randomisierten Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der AK gegenüber der Placebobehandlung vor allem im Follow- up der Studien. Im Follow- up einer Behandlung mit dem Solaraze®- Gel kam es bei den Patienten in 50% zu einer vollständigen Abheilung der Läsion, wohingegen bei Patienten mit Placebo es nur zu einer 20%igen Abheilung gekommen war [Gebauer K et al. 2003, Rivers JK et al. 2002, Wolf JE et al. 2001]. In der offenen Phase IV Studie von *Nelson et al.* [Nelson et al. 2004] zeigten 78% der Patienten nach 90 Tagen und 85% nach dem Follow- up (120 Tagen) anhand des TLNS- Score eine deutliche klinische Verbesserung der aktinischen Keratosen. Im CLNS- Score kam es bei 32% der Patienten nach 90 Tagen und im Follow- up bei 45% zu einer kompletten Abheilung.

In den bisher veröffentlichten Studien wurde der Verlauf der aktinischen Keratose unter Behandlung mit dem Solaraze®- Gel anhand des klinischen Erscheinungsbildes festgehalten. Auf eine Abschlussbiopsie wurde in den bisherigen Studien verzichtet. In der vorliegenden Untersuchung war es wichtig herauszufinden, bei wievielen Patienten am Ende der Behandlung es zu einer klinischen und vor allem histologischen kompletten Remission der Läsion gekommen war. Es wurde bei allen Patienten zu Behandlungsbeginn eine Biopsie gewonnen und bei 92,3% (n= 24) der Patienten im Arm A und bei 96% (n= 26) der Patienten im Arm B eine histologische Sicherung am Ende der Behandlung durchgeführt. Bei 3 Patienten konnte keine Biopsie entnommen werden, da ein Patient die Therapie komplett abgebrochen hatte und bei 2 Patienten eine fehlende Nachbehandlung vorlag. In der Abschlussbiopsie war bei 83,3% im Arm A und bei 73,1% der Patienten im Arm B histologisch das

Bild einer aktinischen Keratose vorhanden. Bei den nicht mehr nachgewiesenen AK könnte es auch zu einer Spontanremission gekommen sein. In der Literatur wurde beschrieben, dass aktinische Keratosen in etwa 10% dazu neigen sich selbst wieder zurückzubilden [Glogau R.G. 2000, Marks R et al. 1986]. Das schlechte Ergebnis der Histologie lässt sich nicht auf die Compliance der Patienten zurückführen. 91,7% der Patienten im Arm A und 88,9% der Patienten im Arm B applizierten das Solaraze®- Gel 2x täglich auf die zu behandelten Stellen. Es zeigte sich in der Untersuchung eine gute Compliance. Ein Grund, warum diese Studie schlechter als andere Studien abgeschnitten hat, lag wahrscheinlich daran, dass die vorliegende Studie die erste Studie war bei der eine Anfangs- und Abschlussbiopsie entnommen wurde.

4.2.2 Effektivität und Verträglichkeit

Bei den bisher beschriebenen Studien wurde die Effektivität und die Verträglichkeit des Solaraze®- Gels anhand des TLNS- Score, des CLNS- Score, des TTS- Score, des IGII- Score und des PGII- Score dokumentiert. Der TLNS- Score wurde erstmalig von *Wolf et al.* [Wolf JE et al. 2001] erwähnt. Er bezieht sich auf die zu Therapiebeginn vorhandenen Läsionen. Der CLNS- Score schließt zusätzlich die während der Therapie im behandelten Hautareal neu entstandenen Läsionen mit ein. Im TTS- Score wurde die Dicke der Läsionen nach Palpation und visueller Betrachtung beurteilt. Eine globale qualitative Beurteilung der Veränderungen unter der Therapie wurde sowohl vom Arzt (IGII- Score) als auch vom Patient (PGII- Score) nach einer 7-stelligen Skala angegeben (-2 = signifikant verschlechtert; -1 = etwas schlechter; 0 = keine Veränderung; 1 = leichte Besserung; 2 = mäßige Besserung; 3 = deutliche Besserung; 4 = vollständig ausgeheilt).

Die vorliegende Untersuchung im Rahmen der Solaraze®- Studie wich von der oben beschriebenen Score- Verwendung ab. Es wurde ein größerer Schwerpunkt auf die Lokalreaktionen, die unter der Behandlung mit dem Solaraze®- Gel aufgetaucht waren, gelegt ohne dabei die bisherigen Scores zu verwenden. Bereits *Wolf et al.* [Wolf JE et al. 2001] und *Rivers et al.* [Rivers JK et al. 2002] be-

schrieben in ihren Arbeiten die prozentuale Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Therapie mit Diclofenac versus Placebo- Behandlung. Dabei wurden Veränderungen im Bereich des gesamten Körpers (grippeartige Symptome, Infektion, Kopfschmerzen), des Nervensystems (Paraesthesien, Hyperaesthesien) als auch im Bereich der Haut und der Hautanhangsorgane (Pruritus, flüchtiges Exanthem, Hauttrockenheit) beobachtet. Dabei traten die unerwünschten Nebenwirkungen ähnlich häufig auf wie unter Placebo. Sie waren fast ausschließlich mild bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich meist spontan wieder zurück.

Als häufigste Nebenwirkung waren Pruritus, Irritationen, Hauttrockenheit, Exanthem und Erythem im Applikationsbereich zu nennen. Eine systemische Reaktion wie Veränderung der Laborparameter oder klinisch relevanter Befunde wurde nicht festgestellt [Rivers JK et al. 2002, Rivers JK & McLean DI 1997, Wolf JE et al. 2001]. Da die Nebenwirkungen der bisherigen Studien sich am stärksten an dem Applikationsbereich ausgeprägt hatten, wurden in der vorliegenden Untersuchung speziell die Veränderungen, die auf die Epidermis beschränkt waren, dokumentiert.

Als Nebenwirkungen wurden folgende Parameter beobachtet: Erythem, Ödem, Ulzeration, Krustenbildung und Narbenbildung. Es gab jeweils eine Skala von keiner, geringer, mäßiger, schwerer bis sehr schwerer Ausprägung. Bei jeder Kontrolle wurden diese Parameter erhoben. Wie aus den Tabellen auf S. 61 und S. 70 ersichtlich ist, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen zum Zeitpunkt des Anfangs- und Endbestandes. Unter der 6-monatigen Therapie wurden weniger Nebenwirkungen festgestellt als unter der 3-monatigen Therapie. Ödeme, Ulzerationen und Narbenbildung verhielten sich in beiden Armen mit leichter bis mäßiger Ausprägung ähnlich. Es konnte in dieser Untersuchung bewiesen werden, dass eine längere Behandlung nicht zu einer verstärkten Nebenwirkungsrate führte, sondern es eher zu einem Nachlassen der Lokalreaktionen gekommen war.

4.2.3 Verhalten der Markerläsion unter Therapie

4.2.3.1 Größe der Läsionen

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden die Durchmesser der Markerläsionen bei jeder Kontrolle genau festgehalten. Zu Beginn lag der Median im Arm A bei 67,0mm und im Arm B bei 80,0mm. Zum Zeitpunkt des Abschlusses wurde der Median in Arm A bei 20,0mm und im Arm B bei 4,0mm gemessen. Dies zeigte eindeutig, dass sich die Markerläsion im Arm A um 86,6% verkleinerte, wohingegen im Arm B, trotz eines größeren Anfangsdurchmessers, es zu einer 95% Verkleinerung der aktinischen Keratose gekommen war. Das Ergebnis zwischen den beiden Armen war signifikant ($p= 0,005$).

4.2.3.2 Remission

Nach der klinischen Beurteilung kam es im Arm A bei 50% der Patienten zu einer partiellen und bei 50% zu einer kompletten Remission. Im Arm B zeigten dagegen 38,5% eine partielle und 61,5% eine komplette Remission. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven festgestellt werden ($p= 0,412$).

In der Phase IV- Studie von *Nelson et al.* [Nelson et al. 2004] kam es nach 120 Tagen bei mehr als der Hälfte der Patienten (58%) zu einer kompletten Abheilung der Läsionen. In der Studie von *Wolf et al.* [Wolf JE et al. 2001] kam es nach 90 Tagen bei 79% aller Fälle zu einer vollständigen Befreiung oder deutlichen Verbesserung der AK. In der placebokontrollierten Studie von *Rivers et al.* [Rivers JK et al. 2002] nahm die Anzahl der Läsionen nach 60- tägiger Therapie hochsignifikant um 70% ab.

In der hier vorliegenden Auswertung wurde die klinische mit der histologischen Remission verglichen. Dabei gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven ($p= 0,045$). 83,3% der Patienten im Arm A zeigten keine klinisch komplette Abheilung, wohingegen es im Arm B bei 50% der Patienten zu keiner klinisch kompletten Abheilung gekommen war. 8,3% im Arm A und 23,1% im Arm B hatten eine klinische und histologische Abheilung und 8,3% im Arm A und 26,9% im Arm B hatten eine klinische, aber keine histologische Ab-

heilung. Von den mitbehandelten Keratosen kam es im Arm A bei 50% zu einer partiellen und bei 50% zu einer kompletten Remission. Im Gegensatz dazu konnte im Arm B zu ca. 38% eine partielle und zu ca. 60% eine komplette Remission festgestellt werden. Auch hier brachte eine längere Therapie einen größeren Erfolg. Von den mitbehandelten Keratosen wurden allerdings keine Biopsien entnommen. Daher kann nur von einer klinischen Verbesserung ausgegangen werden.

4.2.3.3 Kosmetisches Ergebnis

In den bisher veröffentlichten Solaraze®- Studien wurde auf ein kosmetisches Ergebnis im Hinblick auf die Anwendung im Gesichtsbereich wenig geachtet [Rivers JK et al. 2002, Wolf JE et al. 2001]. Es wurde nur eine allgemein gute Verträglichkeit erwähnt. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei der Abschlussuntersuchung das kosmetische Ergebnis der Therapie registriert. Es reichte bei der subjektiven Einschätzung von sehr gut bis schlecht. 45,8% der im Arm A und 34,6% der im Arm B behandelten Patienten wiesen ein gutes kosmetisches Ergebnis auf. In nachfolgenden Studien sollte genau festgelegt werden, ab welchem Durchmesser ein sehr gutes, gutes, mäßiges und schlechtes Ergebnis zu verzeichnen ist, um das Ergebnis zu objektivieren.

4.2.3.4 Aufzeigen verschiedener Therapieoptionen in Bezug auf die Verträglichkeit des Solaraze®- Gels und das damit verbundene kosmetische Ergebnis

Zur Behandlung von aktinischen Keratosen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Es gibt physikalische Therapien (Kryotherapie, Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation), Exzisions- und die Lasertherapie [Breuninger H 2008, Dinehart SM 2000, Drake LA et al. 1995, Fu W & Cockerell CJ 2003], chemische (5- Fluoruracil und Podophillin), immunologische (Imiquimod, Retinoide), die photodynamische Therapie als auch kombinierte Behandlungsverfahren. Beispielhaft sei erwähnt, dass z. B. bei der Kryotherapie, der Elektrodessikkation als auch bei 5- Fluoruracil (5- FU) bedeutende Ansprechraten erzielt werden konnten, jedoch verursachten die verschiedenen Therapien erhebliche Nebenwirkungen und zeigten ein schlechtes kosmetisches Ergebnis. 5-FU führte häufig zu Hautentzündungen mit Erythemen, Trockenheit, Juckreiz,

Brennen und Schmerzen sowie Erosion, gegebenenfalls Ulzeration. Eine Heilung und eine damit verbundene Verbesserung des kosmetischen Aussehens trat meist erst nach 2 bis 4 Wochen ein [Epstein E 1998]. Die unerwünschten Reaktionen korrelierten mit der Ausprägung der aktinischen Schädigung. Es kam in 43% der Fälle zu einer vollständigen Abheilung der Läsion [Jorizzo J et al. 2002]. In einer offenen bilateralen verblindeten Studie wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von 3,0%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure in der Behandlung über 90 Tage im Vergleich zu 5% Fluorouracil über 28 Tage in der Behandlung der aktinischen Keratosen miteinander verglichen. Unter beiden Therapien zeigten sich ähnliche Abheilungsraten. Die Differenz zeigte sich jedoch eindeutig in Bezug auf die Verträglichkeit. 27% der Patienten mit der Diclofenac- Behandlung versus 83% der Patienten mit 5- FU- Behandlung hatten moderate oder schwere Erytheme. Dies spiegelte sich auch in der Patientenzufriedenheit wieder. 79% der Patienten waren mäßig oder vollständig mit der Behandlung von 3,0%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure zufrieden [Smith SR et al. 2006]. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine hohe Compliance der Patienten.

4.2.3.5 Differenzen zwischen der klinischen und der histologischen Abheilung

In dieser Untersuchung kam es bei 8,3% der Patienten im Arm A und bei 26,9% der Patienten im Arm B zu einer klinischen, aber nicht zu einer histologischen Abheilung der aktinischen Keratose. Es stellt sich die Frage, warum es zu dieser Differenz zwischen der klinischen und der histologischen Abheilung gekommen ist.

Histologisch fällt eine Vermehrung transformierter Zellen auf, welche durch das Vorkommen von hohen Mutationsraten des Telomerasegens und des Tumorsuppressorgens p53 charakterisiert sind [Fu W & Cockerell CJ 2003, Mittelbronn MA et al. 1998b]. Das p53 gilt als der so genannte Wächter des Genoms. Es sorgt im normalen Zellzyklus dafür, dass sich eine Zelle nur dann weiter teilen kann, wenn ihr Erbgut in Ordnung ist. Hat die DNA größere Schäden,

verhindert es die weitere Teilung der Zelle oder leitet die Apoptose ein. Auf diese Weise kann normalerweise verhindert werden, dass sich mutierte Zellen weiter vermehren können. Unter UV- Licht kommt es zur Schädigung im p53 Gen. Folglich kommt es zu einer Zunahme neoplastischer Veränderungen im Genom [Brash DE et al. 1996]. UV- bedingte Veränderungen im p53 Gen konnten bei 90% der SCCs nachgewiesen werden. Interessanterweise hatte man dieselben p53 Mutationen bei den aktinischen Keratosen festgestellt [Ziegler A. et al. 1994]. Eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung von AK spielt das *ras* Gen. Das *ras* Gen ist ein Protoonkogen und ist ein zentrales Glied in Wachstums- und Differenzierungsprozessen. Es konnte in AK als auch in SCC nachgewiesen werden [Spencer JM et al. 1995]. Andere Faktoren, die ebenfalls beim Apoptosevorgang beteiligt sind und die gleichermaßen durch das UV- Licht geschädigt werden, sind CD95 (Fas), Tumornekrosefaktor (TNF), TRAIL (TNF- related apoptosis-inducing ligand) und FLIP (flice inhibitory protein [Bachmann F et al. 2001, Filipowicz E et al. 2002]. Durch die verringerte Apoptoserate der Zellen mit geschädigter DNA erhöht sich der Anteil geschädigter Keratinozyten in aktinischen Keratosen und das damit verbundene erhöhte Risiko einer Umwandlung in ein invasives Plattenepithelkarzinom. Ein anderer Mechanismus, bei dem UV- Licht eine Progression von AK in ein SCC verursacht, ist die Unterdrückung der immunologischen Abwehr gegenüber den Tumorzellen. Immunsupprimierte und organtransplantierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko aktinische Keratosen zu entwickeln [Hafner J et al. 2002, Kraemer KH 1997]. Die Cyclooxygenase (COX) ist ein Schlüsselenzym in der proinflammatorischen Kaskade, in der die Arachnidonsäure in Prostaglandine und andere Eicosanoide umgewandelt wird. In menschlichen Zellen existieren drei verschiedene COXs, COX-1, COX-2 und COX-3. Die COX 2 kommt hauptsächlich in entzündlichem Gewebe vor und triggert dort die Produktion von Prostaglandinen. Eine erhöhte Aktivität von COX-2 ist in einigen prämaligen Geweben und Tumoren, einschließlich AK und SCC, gefunden worden [An KP et al. 2002, Gately S 2000, Tsujii M & DuBois RN 1995, Williams CS et al. 2000]. Es wurde gezeigt, dass es zu einer Vermehrung der COX-2 unter UV- Bestrahlung kam [Buckman SY et al. 1998, Tripp CS et al. 2003]. Die COX-2 besitzt

selbst ein krebserzeugendes Potential. Sie führt zu einer gesteigerten Angiogenese sowie zu einer Immunsuppression [Balch CM et al. 1984, Gately S 2000, Williams CS et al. 2000].

Das UV- Licht führt zu Schädigungen und Veränderungen im Gen. Eine mögliche Erklärung, warum es zu einer Differenz zwischen der klinischen und der histologischen Abheilung gekommen ist, liegt darin, dass 3,0% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure eine zelluläre Wirkung hat ohne dabei das Genom an sich zu beeinflussen. Es hat keinen Effekt auf eine schon stattgefundene Mutation in den Keratinozyten. Die COX- Hemmung führt zu einer verminderten Angiogenese, einer verminderten Prostaglandinsynthese als auch indirekt zu einer Hemmung des Wachstums und Differenzierung der Makrophagen und Lymphozyten [Adamson DJ et al. 2002]. In vitro bindet Diclofenac an PRARgamma Rezeptoren und verringert dadurch die Proliferation von Tumorzellen [Adamson DJ et al. 2002].

Trotz Therapie mit dem Solaraze®- Gel kann eine Entwicklung in ein invasives Plattenepithelkarzinom nicht vermieden werden. Es ist anzunehmen, dass durch die verringerte Angiogenese und die verringerte Proliferation der geschädigten Keratinozyten das Risiko ein SCC zu entwickeln unter der Behandlung verringert werden kann. Um dieses beweisen zu können, müsste eine langfristige Follow- up Untersuchung erfolgen.

4.2.4 Studienablauf/- design

Bei dieser Untersuchung im Rahmen einer klinischen, multizentrischen, offenen, nicht verblindeten, vergleichenden, randomisierten Studie der Phase IV waren 21 Zentren in Deutschland beteiligt. Insgesamt wurden 418 Patienten mit histologisch gesicherter aktinischer Keratose im Gesichts- und Kopfbereich rekrutiert. Bei der statistischen Auswertung wurden nur die Daten der Patienten, die an der Universitäts- Hautklinik Tübingen behandelt wurden, verwendet (n= 54). Ein Patient fiel aufgrund Verletzung der Randomisierungskriterien aus der Wertung.

Die 53 Patienten der Universitätshautklinik Tübingen wurden zufällig in einen der zwei Untersuchungsarme zugeteilt. Der Arm A behandelte die aktinische Keratose mit zweimal täglicher Anwendung des 3,0%igen Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure für einen Zeitraum von 3 Monaten, wohingegen der Arm B bei gleicher Anwendung über einen Zeitraum von 6 Monaten die AK behandelte.

Statistisch gesicherte Veränderungen des relativ kleinen Kollektivs (n= 53) können nur Tendenzen von der Mehrzahl bzw. einem Teil der Patienten aufzeigen. In nachfolgenden Studien wäre es wichtig den Datensatz der 21 Zentren auszuwerten, um die Probandenzahl zu erhöhen. Damit könnte das Ergebnis dem Anspruch einer internationalen multizentrischen Studie gerecht werden.

An der Studie waren 4 Ärzte beteiligt. Dies war problematisch, da die Patienten nicht durchwegs von demselben Arzt betreut werden konnten. Somit kam es teilweise zur Verwechslung der Markerläsion, falls diese nicht eindeutig in der Akte skizziert wurde. Eine gute Verlaufskontrolle erfordert eine(n) kontinuierlichen Untersucher(in), welche(r) die Zielläsion in regelmäßigen Abständen beurteilt. Dieses Kriterium konnte aus organisatorischen Gründen nicht immer erfüllt werden. Ähnlich verhielt es sich bei der Fotodokumentation. In dieser Studie wurden die Fotos in dem Universitätsfotolabor vorgenommen. Es wurden teilweise nicht immer die Markerläsionen fotografiert, sondern die mit-

behandelten Keratosen und die Markerläsion vergessen. Dies hing wahrscheinlich mit den fehlenden genauen Angaben der Markerläsion an den Fotografen zusammen. Besser wäre eine direkte Fotodokumentation mittels Digitalkamera durch den Studienarzt gewesen. Somit könnten Fehler in der Fotodokumentation zukünftig vermieden werden. Aus der Datenbank ging nicht hervor wie die Weiterbehandlung der Patienten aussah, bei denen es zu keiner vollständigen Abheilung gekommen war.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Epitheliale Hauttumoren sind zu über 80% im Gesichts- und Kopfbereich lokalisiert. Aufgrund der demographischen Entwicklung mit zunehmender Lebenserwartung und der vermehrten UV- Belastung der Haut kam es in den letzten 3 Dekaden zu einer Verdopplung der Inzidenzrate der aktinischen Keratose. Die Lokalisation der AK korreliert mit den Hautstellen, welche am stärksten der UV- Strahlung ausgesetzt sind. Bei multiplen Läsionen ist mit einer Progression von 10- 20% in ein Plattenepithelkarzinom innerhalb von 10 Jahren zu rechnen. Eine frühe und wirkungsvolle Therapie ist essentiell, um das Risiko einer späteren Krebsentwicklung zu verringern.

Aktinische Keratosen sind im klinischen Alltag wegen ihrer Häufigkeit, ihrer bevorzugten Lokalisation an sonnenexponierten Stellen und ihrer Zuweisung als Carcinoma in situ des Plattenepithelkarzinoms von großer Bedeutung und erfordern eine frühzeitige Erkennung und eine schnelle Behandlung.

Ziel der Untersuchung war die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure (Solaraze®) anhand einer multizentrischen Studie bei Patienten mit leichten bis moderaten aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kopf bei zweimal täglicher Anwendung über 3 Monate versus 6 Monate darzustellen. 21 Zentren waren in ganz Deutschland an der Studie mitbeteiligt. Zur Auswertung wurden die Daten von 54 Patienten der Universitäts- Hautklinik Tübingen verwendet. In der vorliegenden Untersuchung war die Frage, ob es unter der längeren Therapie zu einer besseren histologisch kontrollierten kompletten Heilung der als Markerläsion bestimmten AK gekommen war. Nebenbei sollte die komplette Abheilung aller aktinischen Keratosen (maximal 5 weiter mitbehandelte AK), die Verträglichkeit der Therapie und die Lebensqualität der Patienten mitberücksichtigt werden. Wichtig waren dabei die Zusammensetzung der Kollektive nach Alter, Geschlecht und Lokalisation der aktinischen Keratosen sowie die Unterschiede der Lokalreaktionen unter der Therapie. Bei der Abschlussuntersuchung wurde das kosmetische Ergebnis als auch der klinische und der histologische Nachweis der aktinischen Keratosen festgehalten.

Eine histologische Diagnosesicherung erfolgte vor Behandlungsbeginn und am Tag der abschließenden Nachsorgeuntersuchung (32 Wochen nach Behandlungsbeginn). Vor Behandlungsbeginn wurde eine Fotodokumentation zur exakten Festlegung der Markerläsion für die abschließende Biopsie durchgeführt. Die Patienten wurden alle 6 Wochen bezüglich des Heilungsfortschrittes ambulant kontrolliert. Eine Abschlussuntersuchung erfolgte 6 Wochen nach Behandlungsende.

Von den 53 behandelten Patienten befanden sich 26 in Arm A und 27 in Arm B. Hinsichtlich der Merkmale Geschlecht, Alter, Hauttyp und Lokalisation der als Markerläsion bestimmten aktinischen Keratose gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen. Der Durchmesser der Markerläsion lag zu Beginn der Therapie bei einem Median von 67,0mm im Arm A und bei 80,0mm im Arm B. Es konnte in beiden Armen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,487$). Zu Therapieende war im Arm A der Median bei 20,0mm, wohingegen im Arm B der Median bei 4,0mm lag. Das Ergebnis zeigte einen hoch signifikanten Unterschied zwischen Arm A und Arm B ($p = 0,005$). Im Arm B kam es unter der längeren Therapie zu einer deutlichen Größenabnahme. Die Lokalreaktionen Erythem, Ödem, Ulzeration, Krustenbildung und Narbenbildung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungskollektiven. Schwere Ulzerationen, Krustenbildungen oder Narbenbildungen traten unter der Therapie in beiden Armen nie auf. Im Hinblick auf die 2x tägliche Anwendung des Gels, das kosmetische Ergebnis und die klinische Beurteilung, ob es zu einer partiellen oder kompletten Remission gekommen war, kam es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Armen. Am Ende der Therapie wurde genau festgehalten, ob es zu keiner klinischen Abheilung, zu einer klinisch und histologischen Abheilung oder ob es zu einer klinischen, aber nicht histologischen Abheilung gekommen war. Hier konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven nachgewiesen werden. Die mitbehandelten aktinischen Keratosen verhielten sich ähnlich der Markerläsion in Bezug auf Lokalisation, Lokalreaktion als auch der partiellen oder kompletten Remission. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen festgestellt werden.

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass für die Behandlung von leichten bis moderaten aktinischen Keratosen im Gesichts- und Kopfbereich die Therapie mit 3%igem Diclofenac in 2,5%iger Hyaluronsäure wirkungsvoll war. Im Vergleich der beiden Kollektive kam es unter der 6- monatigen Anwendung zu ähnlich geringen Nebenwirkungen wie unter der 3- monatigen Therapie. Die längere Behandlung resultiert in einer signifikanten Verkleinerung des Durchmessers der Markerläsion im Vergleich zu der 3 monatigen. Zwischen den beiden Behandlungsarmen konnte in Bezug auf keine klinische Abheilung, klinische und histologische Abheilung und klinisch, aber nicht histologischen Abheilung signifikante Unterschiede gezeigt werden. Die klinische Abheilungsrate war in der längeren Behandlung deutlich höher als in der kürzeren Therapiedauer. Histologisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Ein Trend zu einem besseren kosmetischen Ergebnis konnte für die längere Therapie festgestellt werden. Bei der klinischen Beurteilung, ob eine partielle oder eine komplette Remission stattgefunden hatte, kam es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen beiden Kollektiven.

Von Interesse und großer Bedeutung ist, ob die positiven Ergebnisse der 6- monatigen Therapie auch noch nach einem längeren Zeitabstand festzustellen sind oder ob es zu einem Rezidiv oder einer Progression der aktinischen Keratose kommt. Aufgrund der Diskrepanz zwischen der klinischen und histologischen Abheilungsrate in der vorliegenden Untersuchung wurde für die Studie ein Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr festgelegt.

Literaturverzeichnis

1. Ackerman AB, Mones JM (2006) Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 155: 9-22
2. Ackermann AB (2003) Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 139: 1216-7
3. Adamson DJ, Frew D, Tatoud R, Wolf CR, Palmer CN (2002) Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor-gamma signaling. *Mol Pharmacol* 61: 7-12
4. Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, Souteyrand P, Frappaz A, Sendagorta E (1994) Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 30: 447-51
5. An KP, Athar M, Tang X, Katiyar SK, Russo J, Beech J, Aszterbaum M, Kopelovich L, Epstein EH, Mukhtar H, Bickers DR (2002) Cyclooxygenase-2 expression in murine and human nonmelanocytic skin cancers: Implications for therapeutic approaches. *Photochem Photobiol* 76: 73-80
6. Armstrong BK, Kricger A (2001) The epidemiology of UV induces skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 139: 8-18
7. Ashton KJ, Weinstein SR, Maquire DJ, Griffiths LR (2003) Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol* 139: 876-82
8. Athar M, An KP, Morel KD, Kim AL, Aszterbaum M, Longley J, Epstein EH, Bickers DR (2001) Ultraviolet B (UVB)- induced COX-2 expression in murine skin: An immunohistochemical study. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 1042-7
9. Bachmann F, Buechner SA, Wernli M (2001) ultraviolet light downregulates CD95 ligand and trail receptor expression facilitating actinic keratosis and squamous cell carcinoma formation. *J Invest Dermatol* 94: 59-66
10. Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA, Tilden AB (1984) Prostaglandin E2-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery* 95: 71-7
11. Barnaby JW, Styles AR, Cockerell CJ (1997) Actinic keratoses. Differential diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 11: 186-205

12. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melchers WJ (2004) Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol* 14: 95-105
13. Bennett A, Berstock DA, Carroll MA, Stamford IF, Wilson AJ (1983) Breast cancer, its recurrence, and patient survival in relation to tumor prostaglandins. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 12: 299-302
14. Black HS (1998) Influence of dietary factors on actinically- induced skin cancer. *Mutat Res* 422: 185-190
15. Braakhuis BJTabor MP, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH (2003) a genetic explanation of slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 63: 1727-30
16. Brash DE, Ziegler A., Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ (1996) Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1: 136-42
17. Braun DP, Taylor SG, Harris JE (1989) Modulation of immunity in cancer patients by prostaglandin antagonists. *Immunity to Cancer II*: 48
18. Breuninger H (2000) Double butterfly suture for high tension: a broadly anchored, horizontal, buried interrupted suture. *Dermatol Surg* 26: 215-8
19. Breuninger H (2008) Double butterfly suture for high tension: a broadly anchored, horizontal, buried interrupted suture. *Dermatol Surg* 26: 215-8
20. Brown MB, Marriott C, Martin GP (1995) The effect of hyaluronan on the in vitro deposition of diclofenac within the skin. *Int J Tissue React* 17: 133-40
21. Brunda MJ, Herberman RB, Holden HT (1980) Inhibition of murine natural killer cell activity by prostaglandins. *J Immunol* 124: 2682-7
22. Buckman SY, Gresham A, Hale P, Hruza G, Anast J, Masferrer J, Pentland AP (1998) COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis* 19: 723-9
23. Campanelli A, Naldi L (2002) A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 205: 146-52

24. Chiarello SE (2000) Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg* 26: 728-32
25. Chuang TY, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ (1992) PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 26: 173-7
26. Cockerell CJ (2000) Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 42: 11-7
27. Coleman WP 3rd, Yarborough JM, Mandy SH (1996) Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 22: 17-21
28. Cordero JA, Camacho M, Obach R, Domenech J, Vila L (2001) In vitro based index of topical anti-inflammatory activity to compare a series of NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm* 51: 135-42
29. Cronstein BN, Weissman G (1993) The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 36: 147-57
30. Di Gregorio C., Gebbia V., Florena A.M., Franco V., Moschella F. (1995) Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Anticancer Research* 15: 1107-16
31. Dinehart SM (2000) The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 21: 25-8
32. Dinehart SM, Nelson- Adesokan P, Cockerell C, Russell S, Brown R (1997) Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer* 79: 920-3
33. Dodson JM., DeSpain J, Hewett JE, Clark DP (1991) Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment: a patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 127: 1029-31
34. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz RW, Graham GF, Lewis CW, Salasche SJ, Turner ML, et al. (1995) Guidelines of care for actinic keratoses. Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol* 32: 95-8
35. Dubreuilh WA (1896) Des hyperkeratoses circonscrites. *Ann Dermatol Venereol* 27: 1158-204
36. Eaglstein WH, Weinstein GD, Frost P. (1970) Fluorouracil: Mechanism of action in human skin and actinic keratoses. *Arch Dermatol* 101: 132-9

37. Elliott GR, Tak C, Pellens C, Ben- Efraim S, Bonta IL (1988) ndo-methacin stimulation of macrophage cytostasis against MOPC-315 tumor cells is inhibited by both prostaglandin E2 and nordihydroguaiaretic acid, a lipoxygenase inhibitor. *Cancer Immunol Immunother* 27: 133-6
38. Emmett AJ, Broadbent GD (1987) Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg* 80: 47-54
39. English DR, Armstrong BK, Kricger A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL (1998) Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer* 76: 628-34
40. Epstein E (1977) Treatment of lip keratoses (actinic cheilitis) with topical fluorouracil. *Arch Dermatol* 113: 906-8
41. Epstein E (1998) Does intermittent "pulse" topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 38: 77-80
42. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A (2003) Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 348: 1681-91
43. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil- Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J (1995) Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 22: 222-9
44. Feldman SR, Fleischer AB Jr, McConnell RC (1998) Most common dermatologic problems identified by internists, 1990-1994. *Arch Intern Med* 158: 1952-3
45. Filipowicz E, Adegboyega P, Sanchez RL, Gatalica Z. (2002) Expression of CD95 (Fas) in sun- exposed human skin and cutaneous carcinoma. *Cancer* 94: 814-9
46. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C (1996) Site distribution of different types of skin cancer: new etiological clues. *Int J Cancer* 67: 24-8
47. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P (2003) A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 14: 99-106

48. Freemantle C, Alam CA, Brown JR, Seed MP, Willoughby DA (1995) The modulation of granulomatous tissue and tumour angiogenesis by diclofenac in combination with hyaluronan (HYAL EX-0001). *Int J Tissue React* 17: 157-66
49. Freudenthal W (1926) Verruca senilis und Keratoma senilis. *Arch Dermatol Syphilol* 158: 539-544
50. Frost CA, Green AC. (1994) Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 131: 455-64
51. Fu W, Cockerell CJ (2003) The actinic (solar) keratosis: a 21st- century perspective. *Arch Dermatol* 139: 66-70
52. Fulton JE, Rahimi AD, Helton P, Dahlberg K, Kelly AG (1999) Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO2 lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. *Dermatol Surg* 25: 729-32
53. Garaci E, Mastino A, Jezzi T, Riccardi C, Favalli C (1987) Effect of in vivo administration of prostaglandins and interferon on natural killer activity and on B-16 melanoma growth in mice. *Cell Immunol* 106: 43-52
54. Gately S (2000) The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 19: 19-27
55. Gebauer K, Brown P, Varigos G (2003) Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 44: 40-43
56. Glogau R.G. (2000) The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 42: 23-4
57. Goette DK, Odom RB, Owens R. (1977) Allergic contact dermatitis from topical fluorouracil. *Arch Dermatol* 113: 196-8
58. Goodwin JS, Husby G, Williams RC (1980) Prostaglandin and cancer growth. *Cancer Immunol Immunother* 8: 3-7
59. Graham GF (1993) Advances in cryosurgery during the past decade. *Cutis* 52: 365-72
60. Green A, Battistutta D (1990) Incidence and determinants of skin cancer in a high risk Australian population. *Int J Cancer* 15: 356-61
61. Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D (1988) Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol* 19: 1045-52

62. Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW (1995) Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1347-50
63. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR (1999) Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 41: 443-8
64. Gupta AK (2002) The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmacoeconomic evaluation. *Cutis* 70: 30-6
65. Hafner J, Kempf W, Schmid H, et al. (2002) Epitheliale Hauttumore. Eine interdisziplinäre Aufgabe für Grundversorger und Spezialisten. *Schweiz Med Forum* 16: 369-75
66. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M (1996a) Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 74: 1308-12
67. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M (1996b) Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 74: 1302-7
68. Harwood CA, Proby M (2002) Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 15: 101-14
69. Heaphy MR Jr, Ackermann AB (2000) The nature of solar keratoses: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* 43: 138-50
70. Heidelberger C, Ansfield FJ (1963) experimental and clinical use of Fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 23: 1226-43
71. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. (2002) Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 3: 196-200
72. Holman CD, Armstrong DK, Evans PR, Lumsden GJ, Dallimore KJ, Meehan CJ, Beagley J, Gibson IM (1984) Relationship of solar keratosis and history of skin cancer to objective measures of actinic skin damage. *Br J Dermatol* 110: 129-38
73. Hughes BR, Marks R, Pearse AD, Gaskell SA (1988) Clinical response and tissue effects of etretinate treatment of patients with solar

- keratoses and basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 18: 522-9
74. Humphreys, Werth V, Dzubow L, Kligman A (1996) Treatment of photo-damaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 34: 638-44
 75. Jackson JR, Gilmartin A, Abrahamson J (1999) Monoclonal antibody antagonists of RHAMM, a hyaluronan receptor that is highly expressed in human tumor cell lines, and required for activation of MAP kinase. *Clin Cancer Res* 5:
 76. Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A (2000) Role of Bak in UV- induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes & Dev* 14: 3065-73
 77. Jackson S, Storey A (2000) E6 Proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 19: 592-8
 78. Jensen P, Moller B, Hansen S (2000) Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 42: 177-86
 79. Jiang SB, Levine VJ, Nehal KS, Baldassano M, Kamino H, Ashinoff RA (2000) Er:YAG laser for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 26: 437-40
 80. Johnson MP, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB (1999) Life threatening toxicity in a dihydropyrimidin-dehydrogenase-deficiency patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clinical Cancer Research* 5: 2006-11
 81. Jones RE (1984) Questions to the editorial board and other authorities. *Am J Dermatopathology* 6: 301-6
 82. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis SA, Espy P, Hino P, Rodriguez D, Savin R, Stough D, Furst K, Connolly M, Levy S (2002) Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 70: 335-9
 83. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. (2003) IL-1 β -mediated up- regulation of HIF-1 α via an NF κ B/COX-2 pathway identifies HIF- 1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASE J* 17: 2115-7
 84. Kligman AM, Thorne EG (1991) topical therapy of actinic keratoses with tretinoin. Blackwell Scientific Publications 66-73

85. Kraemer KH (1997) Sunlight and skin cancer: another link revealed. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 11-14
86. Kurwa HA, Yong- Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ (1999) A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 41: 414-8
87. Lawrence N, Cox SE, Cockerekk CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr. (1995) A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 131: 176-81
88. Leffell DJ (2000) The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 42: 18-22
89. Levy S, Furst K, Chern W. (2001) A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of a 5% formulation. *Clin Ther* 23: 901-7
90. Lober BA, Lober CW (2000) Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 93: 650-5
91. Lotan R. (1980) Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 605: 33-91
92. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S (2002) Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 24: 990-1000
93. Lubritz RR, Smolewski SA (1982) Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 7: 631-2
94. Marks R (1995) An overview of skin cancers: incidence and causation. *Cancer* 151: 455-64
95. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS (1986) Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 115: 649-55
96. Marks R, Jolley D, Dorevitch AP, Selwood TS (1989) The incidence of non-melanomic skin cancer in an Australian population: results of a five year prospective study. *Med J Aust* 150: 475-8
97. Marks R, Jolley D, Leclerc S, Foley P (1990) The role of childhood sunlight exposure in the development of solar keratoses and non-melanoma skin cancer. *Med J Aust* 152: 62-6

98. Marks R, Rennie G, Selwood TS (1988) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1: 795-7
99. Marks R, Selwood TS (1985) Solar keratoses: the association with erythematous radiation in Australia. *Cancer* 56: 2332-6
100. Marks R, Staples M, Giles GG (1993) Trends in non-melanoma skin cancer treated in Australia: the second national study. *Int J Cancer* 53: 585-90
101. Marks R. (1996) Squamous cell carcinoma. *Lancet* 347: 735-8
102. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS (2000) Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 142: 1154-9
103. Merk HF, Bickers DR (1992) Immunsuppressive und zytotoxische Arzneimittel. *Dermatopharmakologie und Dermatotherapie*, Blackwell, Berlin 180-3
104. Meyer T, Arndt R., Nindl I., Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E (2003) Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transplant Int* 16: 146-153
105. Meyer T., Arndt R., Christophers E., Nindl I., Stockfleth E. (2001) Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev* 25: 533-47
106. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA (1999) Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 21: 1-14
107. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Klowers FP (1998a) aktive, Arbeitspatienten können eine fast harmlose Behandlung für 90 Tage schätzen, während jene Patienten mit wenigen oder keinen allgemeinen Verpflichtungen es vorziehen können, mit einem Kurs des Tag 28- der weit weniger erträglichen Therapie behandelt zu werden. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 37: 677-81
108. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Klowers FP (1998b) Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 37: 677-81
109. Miyauchi-Hashimoto H, Kuwamoto K, Urade Y, Tanaka K, Horio T (2001) Carcinogen-induced inflammation and immunosuppression are enhanced in xeroderma pigmentosum group A model mice associated with hyperproduction of prostaglandin E2. *J Immunol* 166: 5782-91

110. Moore AR, Willoughby DA (1995) hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. *Int J Tissue React* XVII: 153-6
111. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I (1982) Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet* 1: 364-5
112. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, Lebwohl M, Lew R, Naldi L, Parrish JA, Piepkorn M, Stern RS, Weinstein GD, Withmore SE (1998) Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 134: 595-8
113. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, Martin de Lassalle E, Thomas P, Piette F, Formstecher P, Polakowska R, Danze PM (2002) Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett* 176: 205-14
114. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE (2002) Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 146: 552-67
115. Müller- Decker K, Neufang G, Berger I, Neumann M, Marks F, Fürstenberger G (2002) Transgenic cyclooxygenase-2 overexpression sensitizes mouse skin for carcinogenesis. *PNAS* 99: 8
116. Müller- Decker K, Reinerth G, Krieg P, Zimmermann R, Heise H, Bayerl C, Marks F, Fürstenberger G (1999) Prostaglandin-H-synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. *Int J Cancer* 82: 648-56
117. Naruse K, Ueda M, Nagano T, Suzuki T, Harada S, Imaizumi K, Watanabe S, Ichihashi M (1997) Prevalence of actinic keratosis in Japan. *J Dermatol Sci* 15: 183-7
118. Nelson, C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J (2004) Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol* 3: 401-7
119. Ophaswongse S, Maibach H (1993) Topical nonsteroidal anti- inflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis* 29: 57-64

120. Otley CC, Roenigk RK (1996) Medium-depth chemical peeling. *Semin Cutan Med Surg* 15: 145-54
121. Panizzon RG (1992) Die Röntgenweichstrahltherapie als Alternative bei älteren Patienten. New York 7
122. Papworth J, Seed MP, Willoughby DA (1996) Resident granulomatous tissue and tumour prostaglandin synthesis inhibition by topical diclofenac in hyaluronan (HYAL EX- 0001). *Round Tables Series* 45: 54-8
123. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS (2003) Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 48: 227-32
124. Persaud AN, Shamelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, Lamba S, Lebwohl MG (2002) Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 47: 553-6
125. Pfister H, Fuchs PG, Majewski S, Jablonska S, Pniewska I, Malejczyk M (2003) High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res* 295: 273-9
126. Pinkus H (1958) 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* 29: 193-207
127. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D, Falqueyret JP, Friesen RW, Gordon R, Greiq G, Guay J, Mancini J, Quillet M, Wonq E, XU L, Boyce S, Visco D, Girard Y, Prasit P, Zamboni R, Rodger IW, Gresser M, Ford- Hutchinson AW, Young RN, Chan CC (2001) Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 296: 558-66
128. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y (2002) Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *146* 1: 100
129. Rivers JK, McLean DI (1997) An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. *Arch Dermatol* 133: 1239-42
130. Rosen RH, Studniberg H (2003) Solar keratosis: analysis in a dermatological practice in Australia. *Australas J Dermatol* 44: 34-39

131. Sachsenberg- Studer EM (1999) Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology* 199 suppl 1: 61-3
132. Salasche SJ (2000) Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 42: 4-7
133. Salasche SJ, Levine N, Morrison L (2002) Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 47: 571-7
134. Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G. (1997) Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 36: 236-8
135. Schardt C, Heymann J, Rotsch M, Havemann K (1993) Differential expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in lung cancer cell lines of various histological types. *Eur J Cancer* 29 A: 2250-5
136. Schwartz RA (1996) Therapeutic perspectives in actinic and other keratoses. *Int J Dermatol* 35: 533-8
137. Simmonds WL (1976) Management of actinic keratoses with topical 5-fluorouracil. *Cutis* 18: 298-300
138. Smit JV, de Sevaux RG, Blokk WA, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, de Jong EM (2004) Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol* 50: 189-96
139. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ (2006) Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 5: 156-9
140. Smith SR Morhenn VB, Piacquadio DJ (2006) Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 5: 156-9
141. Sorg O, Tran C, Saurat JH (2001) Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 363-72
142. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W (1995) Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 131: 796-800

143. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM (1976) Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 35: 1332-8
144. Stern RS, Laird N (1994) The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer* 73: 2759-64
145. Stern RS, Lunder EJ (1998) Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 134: 1582-5
146. Stockfleth E, Nindl I., Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T (2004) Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 30: 604-9
147. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E (2002) Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 160: 251-8
148. Stone PA (1998) The use of modified phenol for chemical face peeling. *Clin Plast Surg* 25: 21-44
149. Strickland PT, Vitasa BC, West SK, Rosenthal FS, Emmett EA, Taylor HR (1989) Quantitative carcinogenesis in man: solar ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland watermen. *J Natl Cancer Inst* 81: 1910-3
150. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L (2002) Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47: 258-62
151. Szeimies RM, Radakovic S, Calzavara-Pinton PG (2000) a prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix O to cryotherapy in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 12: 235
152. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, Wagner TL, Tomai MA (1995) Cytokine induction by the immunomodulators Imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 58: 365-72
153. Thompson SC, Jolley D, Marks R (1993) Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. *N Engl J Med* 329: 1147-51
154. Tripp CS, Blomme EA, Chinn KS, Hardy MM, LaCelle P, Pentland AP (2003) Epidermal COX-2 induction following ultraviolet irradiation:

- suggested mechanism for the role of COX-2 inhibition in photoprotection. *J Invest Dermatol* 121: 853-61
155. Tsujii M, DuBois RN (1995) Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 83: 493-501
 156. Verret JL (1986) Etretinate and the prevention of skin cancers. *Ther Umsch* 43: 699-702
 157. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, Ng SK, Munoz B, Emmett EA (1990) Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 65: 2811-7
 158. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA (1979) Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol* 5: 609-14
 159. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN (2000) Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 105: 1589-94
 160. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG (1997) Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 23: 191-6
 161. Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S (2001) Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 40: 709-13
 162. Wollina U, Konrad H, Karamfilov T (2001) Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 3: 63-6
 163. Yamada Y, Itano N, Narimatsu H, Kudo T, Hirohashi S, Ochiai A, Niimi A, Ueda M, Kimata K (1999) Receptor for hyaluronan-mediated motility and CD44 expressions in colon cancer assessed by quantitative analysis using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 90: 987-92
 164. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ (1999) Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 18: 3-14
 165. Yu TC, Rahman Z, Ross BS (2003) Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis* 71: 381-4

166. Ziegler A., Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE (1994) Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 372: 773-6
167. Zouboulis CC (1999) Principles of cutaneous cryosurgery: an update. *Dermatology* 198: 111-7

6 Anhang

Datenerhebungsbogen

In der vorliegenden Untersuchung zur Solaraze®- Studie wurden zur Erfassung der Daten Datenerhebungsbögen entwickelt. Sie bestanden jeweils aus einem Ersterhebungsbogen und aus mehreren Folgeerhebungsbögen. Die erhobenen Fakten wurden entsprechend den Erhebungsbögen direkt auf den PC in ein eigens für die Erfassung erstelltes Programm eingegeben. Dieses Programm besteht aus einer Eingabemaske, die wiederum in mehrere Screens eingeteilt ist. Sie entspricht im Wesentlichen dem Aufbau der Datenerhebungsbögen (siehe Anhang). Jedes an der Studie beteiligte Zentrum übermittelte die Daten per Fax an das Studienzentrum in Tübingen. Dort erfolgten die Eingaben in die Datenbank.

Als Datum der Ersterhebung galt das Randomisierungsdatum des Patienten. Aus Gründen des Datenschutzes wurden jeweils die ersten beiden Initialen des Vor- und Nachnamens des Patienten eingetragen. Dadurch wurde die Anonymität der Patienten beibehalten und ihre Identität vor nicht Autorisierten geschützt. Während der Behandlungsperiode wurde die klinische Auswertung der Markerläsion der AK und der bis zu fünf zusätzlich behandelten AKs dokumentiert. Die lokalen Hautreaktionen wurden festgehalten. Der maximale Durchmesser [mm] und der 90°- Durchmesser [mm] der Markerläsion wurde notiert. Die Anwendung des Solaraze®- Gels nach dem Protokoll, eine Unterbrechung oder der Abbruch der Behandlung wurden registriert.

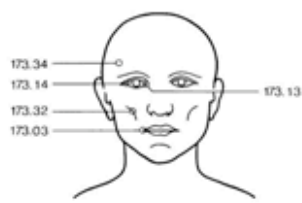
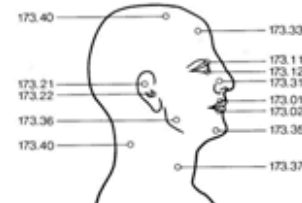
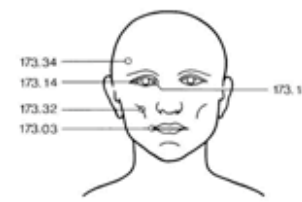

Die letzte Untersuchung erfolgte 6 Wochen nach Behandlungsende. Wie in den Folgeerhebungsbogen wurde Größe des Durchmessers [mm] und der 90°- Durchmesser [mm] der Markerläsion, die klinische Beurteilung der Markerläsion sowie bis zu fünf zusätzlich behandelte AKs festgehalten. Zusätzlich wurde das histopathologische Ergebnis vermerkt. Eine abschließende Beurteilung über die Wirksamkeit der Behandlung und des kosmetischen Ergebnisses wurde mit in das Protokoll aufgenommen. Als Datum der Folgeuntersuchung wurde der dokumentierte Nachsorgetermin gewählt.

Zu Beginn, nach 6 Behandlungswochen und bei der Abschlussevaluation wurde ein dermatologischer Lebensqualitätsindex (nach Finlay) von dem Patienten ausgefüllt. Dieser wurde bei der vorliegenden Untersuchung nicht mit erfasst.

Case Report Form ADO-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.:

Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%
 Screening (1), Seite 1

Patientendaten		
Geschlecht	m <input type="checkbox"/> ₁ f <input type="checkbox"/> ₂	Alter <input type="text"/> Jahre Hauttyp (n. Fitzpatrick) (1-6) <input type="text"/>
Aktinische Keratosen Daten		
Marker Läsion		
Lokalisation: <input type="text"/> Klartext: <input type="text"/>		
(bitte einzeichnen und Ziffer unterstreichen)		
		Seite rechts <input type="checkbox"/> ₁ links <input type="checkbox"/> ₂
Größter Durchmesser [mm] und 90° Durchmesser [mm] <input type="text"/> X <input type="text"/>		Photodokumentation <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tag Monat Jahr Photolabor <input type="checkbox"/> Arzt <input type="checkbox"/>
Histologische Sicherung (Datum) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Histo-Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
weitere Aktinische Keratosen zur Mitbehandlung (nicht mehr als 5 AK): Lokalisationen bitte mit Kreuz einzeichnen und nummerieren, sowie seitlich als Klartext aufführen:		
		1. <input type="text"/> 2. <input type="text"/> 3. <input type="text"/> 4. <input type="text"/> 5. <input type="text"/>
geplanter Behandlungsbeginn		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tag Monat Jahr
Lokalisationsschlüssel IDC-O-DA		
173.00 Lippenhaut 173.01 Oberlippe, äußere Haut 173.02 Unterlippe, äußere Haut 173.03 Mundwinkel, Außenseite 173.10 Augenlid 173.11 Oberlid 173.12 Unterlid 173.13 Innerer Augenwinkel 173.14 Äußerer Augenwinkel 173.15 Meibomsche Drüse	173.20 Äußeres Ohr 173.21 Ohrmuschel 173.22 Äußerer Gehörgang 173.30 Andere Teile der Gesichtshaut 173.31 Nase 173.32 Wange 173.33 Stirn 173.34 Schläfe 173.35 Kinn 173.36 Kieferwinkel	173.40 Kopfhaut 173.41 Behaarter Kopf 173.42 Nacken 173.43 Hals
..... Datum Name d. Ärztin/Arztes Unterschrift

Case Report Form ADO-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

 Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.:

 Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%
 Screening (1), Seite 2

Lokalbefund der Markerläsion vor Behandlungsbeginn					
Lokalreaktion	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Induration/Narbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Legende zur Einordnung der Lokalreaktionen					
	gering	mäßig	schwer	sehr schwer	
Erythem	leichte Rötung der behandelten Stelle	deutliche Rötung der behandelten Stelle	deutliche Rötung < 2 cm über die behandelte Stelle hinaus	starke Rötung > 2cm über die behandelte Stelle hinaus	
Schwellung/Ödem	gerade erkennbar	Schwellung der behandelten Stelle	Schwellung < 2 cm über die beh. Stelle hinaus	Schwellung > 2cm über die beh. Stelle hinaus	
Erosion/Ulzeration	beginnende Erosion	Erosion der behandelten Stelle	beginnende Ulzeration der behandelten Stelle	Ulzeration über die beh. Stelle hinaus	
Schuppung/Krusten	Schuppung der behandelten Stelle	Schuppung/Krusten der beh. Stelle	Schuppung/Krusten < 2cm über die behandelte Stelle hinaus	Schuppung/Krusten > 2cm über die behandelte Stelle hinaus	
Induration/Narbenbildung	Induration der beh. Stelle	stärkere Induration /beg. Narbenbildung der beh. Stelle	Induration/Narbenbildung <2cm über die behandelte Stelle hinaus	Induration/Narbenbildung >2cm über die behandelte Stelle hinaus	
..... Datum Name d. Ärztin/Arztes	 Unterschrift		

Case Report Form AD0-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

 Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.:

Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%

Randomisierung (2)

Patientendaten																		
Randomisierungsdatum	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Tag</td> <td>Monat</td> <td colspan="2">Jahr</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tag	Monat	Jahr					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>											
Tag	Monat	Jahr																
Einschluß/Ausschlußkriterien																		
Sichtbare und histologisch gesicherte AK	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Einverständnis zur Studienteilnahme	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Alter ≥ 18 < 80 Jahre	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Aufklärung über Studienablauf incl.	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Applikation v. Solaraze auf best Areal 2x tägl.	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
5-7 Vorstellungen im Rahmen d. Studie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Biopsien (2) z. histologischen Sicherung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Instabile Begleiterkrankungen																		
Kardiovaskulär	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Hämatologisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Hepatisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Neurologisch	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Renal	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Endokrin	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Kollagen-vaskulär	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Gastrointestinal	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Allergien auf Bestandteile des Medikaments	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Dermatol. Erkrankungen im Therapieareal (im Bereich v. 3 cm)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Bekannte Abhängigkeit (Drogen, Alkohol)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Teilnahme an anderen klinischen Studien																		
m. Medikamentenapplikation in d. letzten 30 Tagen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
topische Behandlung m. Imiquimod oder 5-FU in den letzten 30 Tagen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Anderer maligner Tumor im Bereich von 20mm um die AK	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Schwangere oder stillende Patientinnen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
Patienten in gebärfähigen Alter ohne effektive Kontrazeption	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>																
..... Datum Name d. Arzti/Arztes Unterschrift																

Case Report Form AD0-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.:

Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%

Zweiter Kontrolltermin (4)

AK-Daten					
Kontrolltermin	nach 12 Wochen	<input type="checkbox"/> Arm A	<input type="checkbox"/> Arm B	Datum	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Marker Läsion					
Größter Durchmesser [mm] und 90° Durchmesser [mm]		<input type="text"/>	X	<input type="text"/>	
Klinische Beurteilung:	größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung	
	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	
Lokalbefund der Markerläsion					
Lokalreaktion (LR)	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Induration/Innenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Beurteilung weiterer behandelter aktinischer Keratosen					
1. _____		größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung
2. _____		<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
3. _____		<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
4. _____		<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
5. _____		<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Stärkste Lokalreaktion der behandelten AKs:					
Lokalreaktion (LR)	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Induration/Innenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Anwendung von Solaraze seit letzter Vorstellung					
nach Protokoll <input type="checkbox"/> ₀ wenige Male vergessen <input type="checkbox"/> ₁ nicht mehr als Hälfte der Woche vergessen <input type="checkbox"/> ₂ nicht angewandt <input type="checkbox"/> ₃					
ausgesetzt für ____ Tage wg. LR <input type="checkbox"/> ₄ Abbruch wg. LR <input type="checkbox"/> ₅					
Abbruch aus anderen Gründen <input type="checkbox"/> ₆ (bitte erläutern) _____					
..... Datum Name d. Ärztin/Arztes Unterschrift			

Case Report Form ADO-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.: Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%
Dritter Kontrolltermin (5)

AK-Daten																	
Kontrolltermin	<input type="checkbox"/> Arm A																
nach 18 Wochen	<input type="checkbox"/> <i>nur Arm B (24 Wo Therapie)</i>																
Datum	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Tag</td> <td>Monat</td> <td>Jahr</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tag	Monat	Jahr			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>												
Tag	Monat	Jahr															
Marker Läsion																	
Größter Durchmesser [mm] und 90° Durchmesser [mm]	<input type="text"/>		X	<input type="text"/>													
Klinische Beurteilung:	größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung													
	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
Lokalbefund der Markerläsion																	
Lokalreaktion (LR)	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer												
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Induration/Marbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Beurteilung weiterer behandelter aktinischer Keratosen																	
1. _____	größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung													
2. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
3. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
4. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
5. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
Stärkste Lokalreaktion der behandelten AKs:																	
Lokalreaktion (LR)	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer												
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Induration/Marbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Anwendung von Solaraze seit letzter Vorstellung																	
nach Protokoll	<input type="checkbox"/> ₀	wenige Male vergessen	<input type="checkbox"/> ₁	nicht mehr als Hälfte der Woche vergessen	<input type="checkbox"/> ₂	nicht angewandt	<input type="checkbox"/> ₃										
ausgesetzt für _____ Tage wg. LR	<input type="checkbox"/> ₄	Abbruch wg. LR				<input type="checkbox"/> ₅											
Abbruch aus anderen Gründen <input type="checkbox"/> ₆ (bitte erläutern) _____																	
..... Datum Name d. Ärztin/Arztes		 Unterschrift													

Case Report Form AD0-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.:

Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%

Vierter Kontrolltermin (6)

AK-Daten																	
Kontrolltermin	<input type="checkbox"/> Arm A																
nach 24 Wochen	<input type="checkbox"/> <i>nur Arm B (24 Wo Therapie)</i>																
Datum	<table border="1"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Tag</td> <td>Monat</td> <td>Jahr</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Tag	Monat	Jahr			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>												
Tag	Monat	Jahr															
Marker Läsion																	
Größter Durchmesser [mm] und 90° Durchmesser [mm]	<input type="text"/>		X	<input type="text"/>													
Klinische Beurteilung:	größer <input type="checkbox"/> ₀	k. Änderung <input type="checkbox"/> ₁	kleiner <input type="checkbox"/> ₂	Abheilung <input type="checkbox"/> ₃													
Lokalbefund der Markerläsion																	
<u>Lokalreaktion (LR)</u>	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer												
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Induration/Harbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Beurteilung weiterer behandelter aktinischer Keratosen																	
1. _____	größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung													
2. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
3. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
4. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
5. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃													
Stärkste Lokalreaktion der behandelten AKs:																	
<u>Lokalreaktion (LR)</u>	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer												
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Induration/Harbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄												
Anwendung von Solaraze seit letzter Vorstellung																	
nach Protokoll <input type="checkbox"/> ₀	wenige Male vergessen <input type="checkbox"/> ₁	nicht mehr als Hälfte der Woche vergessen <input type="checkbox"/> ₂	nicht angewandt <input type="checkbox"/> ₃														
ausgesetzt für ____ Tage wg. LR <input type="checkbox"/> ₄	Abbruch wg. LR <input type="checkbox"/> ₅																
Abbruch aus anderen Gründen <input type="checkbox"/> ₆ (bitte erläutern) _____																	
..... Datum Name d. Arzti/Arztes		 Unterschrift													

Case Report Form ADO-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.: Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%
Abschluß (7)

Abschlussbeurteilung					
Kontrolltermin	nach 32 Wochen		Arm A <input type="checkbox"/>	Arm B <input type="checkbox"/>	Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
			Tag Monat Jahr		
Photodokumentation	Datum			Photolabor <input type="checkbox"/>	Arzt <input type="checkbox"/>
	Tag Monat Jahr				
Marker Läsion					
Größter Durchmesser [mm] und 90° Durchmesser [mm]			<input type="text"/>	X	<input type="text"/>
	SHA [mm]				
Klinische Beurteilung:	größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung	
	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	
Histologische Beurteilung	Nachweis von AK		kein Nachweis von AK		
	<input type="checkbox"/> ₀		<input type="checkbox"/> ₁		
Lokalreaktion (LR)	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Induration/Narbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Beurteilung weiterer behandelter aktinischer Keratosen					
1. _____	größer	k. Änderung	kleiner	Abheilung	
2. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	
3. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	
4. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	
5. _____	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	
Stärkste Lokalreaktion der behandelten AKs:	keine	gering	mäßig	schwer	sehr schwer
Erythem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schwellung/Ödem	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Erosion/Ulzeration	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Schuppung/Krusten	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Induration/Narbenbildung	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Anwendung von Solaraze über den gesamten Behandlungszeitraum					
nach Protokoll <input type="checkbox"/> ₀ wenige Male vergessen <input type="checkbox"/> ₁ unregelmäßige Anwendung <input type="checkbox"/> ₂ keine Anwendung <input type="checkbox"/> ₃					
ausgesetzt für _____ Tage wg. LR <input type="checkbox"/> ₄ Abbruch wg. LR <input type="checkbox"/> ₅					
Abbruch aus anderen Gründen <input type="checkbox"/> ₆ (bitte erläutern) _____					
Kosmetisches Ergebnis: sehr gut <input type="checkbox"/> ₀ gut <input type="checkbox"/> ₁ mäßig <input type="checkbox"/> ₂ schlecht <input type="checkbox"/> ₃					
Auswertung					
<input type="checkbox"/> per Protokoll (die Behandlung erfolgte im Wesentlichen nach Protokoll)					
<input type="checkbox"/> intent to treat (Vorliegen einer schweren Protokollverletzung)					
<input type="checkbox"/> drop out (fehlende Nachbeobachtung oder falsche Diagnose)					
Datum..... Name d. Arztes/Ärztin Unterschrift.....					

Case Report Form ADO-Solaraze-AK-3-6 Vers. 13, 01.08.2005

Zentrum: Pat. Initialen: Randomisierungsnr.:

Behandlung von aktinischen Keratosen mit Diclofenac-Gel 3%

Legende zur Einordnung der Lokalreaktionen				
	gering	mäßig	schwer	sehr schwer
Erythem	leichte Rötung der behandelten Stelle	deutliche Rötung der behandelten Stelle	deutliche Rötung < 2 cm über die behandelte Stelle hinaus	starke Rötung > 2cm über die behandelte Stelle hinaus
Schwellung /Ödem	gerade erkennbar	Schwellung der behandelten Stelle	Schwellung < 2 cm über die beh. Stelle hinaus	Schwellung > 2cm über die beh. Stelle hinaus
Erosion /Ulzeration	beginnende Erosion	Erosion der behandelten Stelle	beginnende Ulzeration der behandelten Stelle	Ulzeration über die beh. Stelle hinaus
Schuppung /Krusten	Schuppung der behandelten Stelle	Schuppung/Krusten der beh. Stelle	Schuppung/Krusten < 2cm über die behandelte Stelle hinaus	Schuppung/Krusten > 2cm über die behandelte Stelle hinaus
Induration /Narbenbildung	Induration der beh. Stelle	stärkere Induration /beg. Narbenbildung der beh. Stelle	Induration/Narbenbildung <2cm über die behandelte Stelle hinaus	Induration/Narbenbildung >2cm über die behandelte Stelle hinaus

Danksagung

Abschließend möchte ich meinen herzlichen Dank an Prof. Dr. med. C. Garbe für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit vorhandene Beratung und Hilfe bei der Erstellung der Arbeit aussprechen.

Für die Hilfe bei der praktischen Durchführung möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Studienzentrums bedanken, besonders bei Frau Gabriele Blank für die freundliche und immer sehr hilfsbereite Unterstützung, bei Frau Dr. Annette Pflugfelder für die aufmunterten Worte, ihrer Hilfsbereitschaft, ihre konstruktiven Tipps sowie die kritische Durchsicht der Arbeit. Bei Herrn Michael Kreissig möchte ich mich für die hilfsbereite Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Anschließend danke ich herzlichst meiner Familie und meinem Freund, die mir mit viel Humor, Geduld und Aufmunterung immer wieder hilfreich zur Seite standen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ann- Katharin Welter

Geburtsdatum: 15.02.1983

Geburtsort: Nürtingen

Familienstand: ledig

Werdegang

09/89 – 07/93 Grundschule Friedrich Glück, Nürtingen

08/93 – 07/02 Max- Planck- Gymnasium, Nürtingen

Studium

WS 02 – WS 04 Studium der Humanmedizin an der Otto- von- Guericke
Universität Magdeburg

Ab SS 05 Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls
Universität Tübingen

14/05/09 Ärztliche Prüfung