CME

Zertifizierte Fortbildung

Aktinische Keratosen

Aktuelle Leitlinie und praxisbezogene Empfehlungen

D. Nashan¹ · S. Hüning¹ · M. V. Heppt² · A. Brehmer¹ · C. Berking²

¹ Hautklinik, Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund, Deutschland

² Hautklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Zusammenfassung

Am 30.06.2019 erfolgte die Veröffentlichung der S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“. Zeitlich nachfolgend erschienen Publikationen, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen mit neuen Fragestellungen zur Vergleichbarkeit von Studiendaten und zur Heterogenität der Auswertungen, die unter anderem durch divergente Messparameter wie auch unzureichende Berücksichtigung von Vorbehandlungen und kombinierten Behandlungen bedingt sind. Im Kontext der Kritik und mit Blick auf notwendige Entwicklungen und Forschung wurde diese prägnante Übersicht verfasst. Thematische Abschnitte zur Epidemiologie, Pathogenese, Prävention, Klinik und Therapie wie auch BK (Berufskrankheit) 5103 wurden erarbeitet. Die Therapie, untergliedert in lokal destruktive und topische arzneimittelgestützte Verfahren, basiert auf den Leitlinienempfehlungen, die als Zitate gekennzeichnet und mit dem zugehörigen Evidenzlevel versehen sind. Für die Umsetzung im Alltag werden Kerndaten, Nebenwirkungen und Besonderheiten der Therapeutika genannt. Die aktuellen Entwicklungen und Fragestellungen zu aktinischen Keratosen werden deutlich.

Schlüsselwörter

S3-Leitlinie · Diagnostik · Therapie · BK 5103 · Individualisierte Therapieziele

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages ...

- werden Sie an Sicherheit in der Diagnostik aktinischer Keratosen gewonnen haben,
- kennen Sie die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zu aktinischen Keratosen,
- sind Sie mit den aktuellen Therapiemöglichkeiten sowie deren Vor- und Nachteilen vertraut und können patientenorientierte und evidenzbasierte Therapiekonzepte erstellen,
- sind Ihnen aktuelle Entwicklungen aus der Forschung bekannt.

Einleitung

In einer **S1-Leitlinie** zum Thema aktinische Keratosen (AKs), die am 06.12.2011 fertiggestellt wurde, waren wissenschaftliche Grundlagen und Therapieoptionen als Expertenkonsens niedergeschrieben worden. Zahlreiche Gründe wie die zunehmende Inzidenz der AKs, eine Vielfalt von neuen Therapieoptionen und Zulassungen sowie die fehlende systematische Aufarbeitung der klinischen Studien führten zur Erarbeitung einer **S3-Leitlinie** „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“, die seit Juni 2019 online verfügbar ist [1]. Unterschiede insbesondere in der Zulassung von Präparaten ermöglichen aktuell keinen internationalen Konsens, obwohl auch ein Entwicklungsbedarf beispielsweise für thematisch verwandte Leitlinien aus Kanada, Großbritannien und Europa erkannt wird [2].

Im Folgenden sind die Empfehlungen der S3-Leitlinie zu den AKs durch aktuelle Publikationen und einen Ausblick auf laufende Forschung ergänzt. Evidenzbasierte Standards zu Klinik, Diagnostik und möglichen Therapieregimen sollen ein qualitätsgesichertes Vorgehen ermöglichen.

Epidemiologie

Nach aktuellem Stand wird die **Prävalenz** aktinischer Keratosen (AKs) mit 2,7 % der Bevölkerung angegeben. Detailliertere epidemiologische Daten aus sonnenreichen Ländern liegen vor: Die altersbezogenen Prävalenzen für 20-, 30- und 60-jährige Patienten in Australien betragen 7 %, 27 % und 74 % und zeigen den frühen Beginn wie auch eine altersbezogene Zunahme [3].

Die **Inzidenz** ist schwieriger zu beziffern, da zum einen durch die Gruppierung der „non-melanoma skin cancer“ (NMSC) in einer ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) (C44) neben AKs als einem Carcinoma in situ auch invasive kutane Plattenepithelkarzinome (PEK) und Basalzellkarzinome (BZK) eingeschlossen sind. Zum anderen fehlt eine flächendeckende Registrierung. Vom Robert Koch-Institut werden 229.750 Neuerkrankungen für 2016 angegeben, auf 100.000 Personen 143 Frauen und 184 Männer [4]. Die Erkrankungshäufigkeit bei 2844 konsekutiv in Schweizer Allgemeinärztlpraxen gesehenen Patienten betrug 25 % [5]. Mit einem kontinuierlichen Anstieg von AKs ist weiterhin zu rechnen [6], wie auch die vielfach aus AKs resultierende steigende Inzidenz von PEK die Aufgabenstellung von Prävention und frühzeitiger Behandlung verdeutlicht.

Pathogenese

Per definitionem handelt es sich bei AKs um chronische, durch UV-Licht verursachte Schädigungen in der verhornten Epidermis. Genderbezogen dominieren hinsichtlich der AKs die Männer, nicht nur aufgrund einer androgenetischen Alopezie, sondern auch aufgrund eines geringeren Risikobewusstseins und schlechterer primärer und sekundärer Prävention im Vergleich zum weiblichen Kollektiv [7].

Prädisponierend und aggravierend wirken sich Hauttyp I und II, Sonnenbrände in der Kindheit, **mangelnder Sonnenschutz** und **Immunsuppression** aus wie z. B. bei organtransplantierten Patienten.

Actinic keratoses. Current guideline and practical recommendations

The S3 guideline “Actinic keratosis and squamous cell carcinoma of the skin” was published on 30 June 2019. Subsequently, publications, reviews and meta-analyses appeared with new questions regarding the comparability of study data and heterogeneity of the evaluations, which are caused, among other things, by divergent measurement parameters as well as insufficient consideration of pretreatments and combined treatments. This concise overview was written in the context of criticism and in view of necessary developments and research. Topics include epidemiology, pathogenesis, prevention, clinical presentation, therapy and BK5103. Therapy is divided into local destructive procedures and topical applications. Recommendations with quotation marks are based on the actual guideline. Corresponding evidence levels are given. For the implementation in daily routine basic data, side effects and features of therapeutic options are mentioned. The current developments and questions concerning actinic keratoses become clear.

Keywords

S3 guideline · Diagnosis · Therapy · BK5103 · Precision medicine

ten. Aber auch Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen insbesondere unter Einnahme des Januskinaseinhibitors Ruxolitinib oder unter Gabe von Hydroxyurea sind beschrieben [8]. Ein HPV(humanes Papilloma-Virus)-Nachweis ist nach aktuellem Wissen nicht vorrangig pathophysiologisch entscheidend, obwohl für kutane PEK bei jüngeren Patienten – nicht für AKs – der Nachweis von verschiedenen HPV-Hochrisiko-Genotypen publiziert wurde [9]. AKs und PEK der Haut werden jedoch nicht in der HPV-Tumorliste geführt, wozu PEKs von Anus und Oropharynx, Vulva, Vagina und Penis gehören [10]. Als **genetische Ursachen** einer keratinozytären Kanzerogenese sind bisher p53-Mutationen und Mutationen des Ras-Onkogens identifiziert worden. p53 in seiner Schlüsselrolle für Zellzyklusarrest, DNS(Desoxyribonukleinsäure)-Reparatur, Seneszenz und Apoptose ist für die Mutagenese vieler solider Tumoren verantwortlich. An eigentlichen Schlüsselgenen für die Progression von AK zu PEK wird gearbeitet [11] – eine spannende Analyse, da nur ein Teil der zumeist unbehandelten AKs zu PEK werden, diese Umwandlung aber nicht vorhersehbar ist.

Zuvor bestand die Einstufung der AKs als „keratinocyte intraepithelial hyperplasia“ nach Röhwert-Huber et al. (KIN I bis KIN III)[12]. Verbreitet im klinischen Gebrauch und auch Bezugspunkt in vielen Studien und damit den Empfehlungen der Leitlinie folgend ist die **Olsen-Klassifikation**, die semiquantitativ ebenso 3 Ausprägungen unterscheidet. Allerdings stimmen die klinische und histologische Graduierung nicht immer überein. Inzwischen ist die Hypothese einer steten, kontinuierlichen Entwicklung von Grad I bis III mit anschließender Invasion widerlegt. Fernández-Figueras [13] wies als Erste nach, dass auch AKs Grad I nach Olsen in invasive PEK übergehen können. Ergebnisse aus den Arbeiten von Dirschka et al. wie auch der aktuellen Publikation von Schmitz et al. [14] zeigen, dass sich unter den Tastbefunden divergente histologische Muster verstecken und die Proliferation atypischer Keratinozyten im basalen Segment der Epidermis, als „budding und papillary sprouting“ beschrieben, wegweisend für weiteres invasives Verhalten sind [15]. Hinzu kommt, dass die Biopsie nur einer AK aus

einer Feldkanzerisierung nicht als repräsentativ angesehen werden kann [16], sondern von einer histologischen Heterogenität auszugehen ist. So fasst die Leitlinie zusammen: „Im Augenblick können keine belastbaren Werte für die Wahrscheinlichkeit des Übergangs AK in PEK angegeben werden.“ [1] Vor allem ein besseres Verständnis der molekularen Faktoren, die eine **Progression** von AK zu PEK fördern, ist notwendig, um prognostisch valide Klassifikationssysteme zu entwickeln. Bis dahin fokussiert die Diskussion zum Outcome und zur Wertung von Studiendaten auf einem „core outcome“, der die Rezidivrate nach 6 und 12 Monaten vorsieht und als Langzeitparameter die Progression in ein PEK [17].

► Merke

Die Leitlinie fasst zusammen: „Im Augenblick können keine belastbaren Werte für die Wahrscheinlichkeit des Übergangs AK in PEK angegeben werden.“

Prävention

Zur **primären Prävention** werden Kleidung, Hut, Brille, bewusste Lebensführung und Sonnencreme gezählt. Die **sekundäre Prävention** umfasst Eigenuntersuchungen der Haut und hautärztliche Untersuchungen.

► Merke

Primäre Prävention:

- Kleidung einschließlich Hut
- Sonnenbrille
- Lebensführung
- Sonnencreme

Sekundäre Prävention:

- Eigenuntersuchungen
- Hautkrebscreening

Untersuchungen zu verschiedenen Interventionen wie eine „Smart phone sun-safety mobile App“ [18] oder Aufklärungskampagnen zeigen eine unzureichende und insbesondere Männer weniger erreichende Durchsetzung präventiver Strategien.

Man hat auch herausgefunden, dass etwa 70 % der Bevölkerung nur ein Viertel der effektiven Menge eines Sonnenschutzes anwenden [19]. Auf eine adäquate Applikation von **UV-Sonnenschutz** ist daher bei Patienten mit AKs als Basismaßnahme immer wieder hinzuweisen. Bezüglich aktinisch geschädigter Haut und der Prävention von AKs wird in der Leitlinie „die regelmäßige Applikation eines wirksamen Lichtschutzfilters als Basismaßnahme“ empfohlen [1]. Diese sollte UVA- und UVB-Schutz umfassen und ist in ausreichender Dicke aufzutragen. Bei einer gewünschten Menge von 2 mg/cm² Körperoberfläche bedeutet die Hochrechnung für einen 75 kg schweren 1,80 m großen Menschen ca. 1,5 m² Körperoberfläche und damit 30 g für die einmalige Anwendung am gesamten Integument [20].

Als **Medikation** steht der Einsatz oraler Retinoide zur Diskussion, da in einzelnen, älteren Untersuchungen eine reduzierte Anzahl neu entstehender AKs gezählt wurde. Dieser Effekt ist aber auf die Dauer der Einnahme beschränkt und geht nach dem Absetzen

des Medikamentes verloren. Darüber hinaus sind Nebenwirkungen wie unter anderem Xerosis cutis, Mukositis, Leberenzym- und Fettwerterhöhungen, Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen abzuwägen [21], sodass die Leitlinie „keine Empfehlung für die Therapie der AKs weder mit systemischen noch topischen Retinoiden“ gibt (Level of Evidence [LoE] 2–3) [1]. Unter der Einnahme von Nicotinamid (500 mg/2-mal täglich über 12 Monate) hat sich in einer placebokontrollierten Studie ebenfalls ein zeitlich limitierter präventiver Effekt gezeigt [22]. Bei überschaubarer Datenlage kann daher bei Hochrisikopatienten Nicotinamid zur Prävention von NMSC eingesetzt werden.

Neben dem Ziel einer reduzierten Entstehung von AKs ist der zweite erstrebenswerte Effekt die Verhinderung eines **Progresses** in ein invasives PEK. Entsprechend der Leitlinie haben sich der Einsatz externer Retinoide sowie die systemische Anwendung von Difluormethylornithin (500 mg/m²/Tag) dafür nicht bewährt, und eine Chemoprävention mit Celecoxib (200 mg/Tag) ist zurückhaltend und nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse einsetzbar.

Klinik

Vorrangig von AKs betroffene Lokalisationen sind der unbehaarte Oberkopf, Stirn, Nase, Wangen und Ohren. Man spricht auch gerne von den „**Sonnenterassen**“. Am Körper sind häufig die dorsalen Handflächen und Unterarme betroffen und bei entsprechend langfristiger UV-Exposition auch das restliche Integument. Kennzeichnend ist ein **Reibeisenphänomen**: festsitzende rezidivierende Keratosen, die dem Patienten häufig durch beständiges Abkratzen bekannt sind, bis hin zu deutlich hyperkeratotischen, zum Teil krustösen Läsionen und pigmentierten Varianten.

► Merke

Die **Diagnose** einer AK wird primär klinisch gestellt, wobei die Olsen-Klassifikation und der AKASI-Score als klinische Schweregradeinteilungen hinzugezogen werden können.

Eine **Feldkanzerisierung** ist bei UV-bedingtem poikilodermem Hautbild mit Teleangiektasien, Atrophie, Hypo- und Hyperpigmentierungen sowie klinisch sichtbaren oder palpablen AKs zu vermuten, wobei nicht alle genannten Zeichen gleichzeitig vorhanden sein müssen (**Abb. 1 und 2**). Damit ist die Feldkanzerisierung zunächst eine klinische Diagnose, die therapeutisch zu berücksichtigen ist.

Im Sinne einer klinischen Schweregradeinstufung wurde der AKASI („actinic keratoses activity and severity index“-) Score entwickelt. Mit Blick auf eine mögliche Vergleichbarkeit von Resultaten auch im Rahmen von Studien kann der **AKASI-Score** eingesetzt werden. Dieser soll der Vielgestaltigkeit der klinischen Bilder gerecht werden und eine standardisierte Erfassung des Hautbefunds ermöglichen. Erythem, Verteilung und Dicke der AKs werden vom Untersucher dokumentiert. Die Zuteilung zu Kopfhaut (40 %), Stirn (20 %) und rechter (20 %) oder linker (20 %) Gesichtshälfte ermöglicht die lokalisationsbezogene Punktevergabe von 0 bis 18 und damit die Einteilung in Schweregrade auf einer kontinuierlichen Skala [23]. Zur einfachen Umsetzung ist die Durchführung des AKASI auch mit Smartphone-gestützter App möglich. Ein Nachteil

Abb. 1 ▲ Feldkanzerisierung am Kapillitium mit flächig verteilten festen Keratosen, zum Teil auf rötlich entzündeter Haut, neben hypopigmentierten und lentiginösen Hautveränderungen und mit bioptisch gesichertem Plattenepithelkarzinom (PEK) frontal

Abb. 2 ▲ Feldkanzerisierung am Dekolleté mit dem typischen poikilodermalem Bild und initialen aktinischen Keratosen

des AKASI ist, dass er bisher nur für AKs auf dem Kopf oder im Gesicht anwendbar ist.

Therapie

Grundsätzlich besteht eine Indikation für die Behandlung aller AKs, da immer noch keine verlässliche Präzisierung, welche AK in welchem zeitlichen Verlauf in ein invasives PEK übergeht, möglich ist. In Abhängigkeit von klinischem Bild, Komorbiditäten, dem Status des/r Patienten/in und den Vorbehandlungen ergeben sich die Therapieentscheidungen. Beachtung finden sollten die Anzahl, die Verteilung, der klinische Schweregrad der AKs und das Vorliegen einer Feldkanzerisierung. Weitere individuelle Einfluss- und Risikofaktoren sowie prognostische Erwägungen im Hinblick auf Nichtbehandlung oder unzureichende Behandlung sowie eine Abwägung der unterschiedlichen Therapieregime mit Hinblick auf Effizienz und Nebenwirkungen sollten berücksichtigt werden. Schließlich spielen auch die persönlichen Erwartungen des/r Patienten/in nicht zuletzt auch in kosmetisch-ästhetischer Hinsicht eine Rolle. In Abwägung dieser zahlreichen **Entscheidungskriterien** und unter Berücksichtigung der Patientenadhärenz lassen

sich meist eine recht klare Behandlungsstrategie und längerfristige Prognose erstellen.

Die weiteren Abschnitte zu den Behandlungsoptionen sind in mechanisch destruktive und lokaltherapeutische Verfahren eingeteilt; 0,5 % 5-Fluorouracil als Creme, 0,025 %, 0,015 % und 0,05 % Ingenolmebutat als Gel, die in den Leitlinien abgehandelt sind, werden aufgrund fehlender bzw. zurückgezogener Zulassungen in Europa im Folgenden ausgespart.

Da die Behandlung **immunsupprimierter Patienten** eine besondere Herausforderung darstellt, wird auf entsprechende Übersichtsarbeiten und detailliertere Angaben in der Leitlinie verwiesen [24]. Als konkrete Therapieempfehlungen werden für diese Hochrisikopopulation die photodynamische Therapie (PDT) in konventioneller Durchführung, Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 %-Gel und 5-Fluorouracil (5-FU) 5 % in Cremegrundlage ausgesprochen. Für 5-FU 5 % besteht jedoch keine explizite Zulassung für chronisch immunsupprimierte Patienten.

Lokal destruktive Verfahren

Kryochirurgie

Mittels **flüssigen Stickstoffs** von -196°C wird durch Kontaktstempel oder Sprayverfahren eine Temperatur von -25°C im betroffenen Hautareal angestrebt, um so durch die intra- und extrazelluläre Kristallisation und temperaturbedingte Umkristallisation eine Gewebeerstörung zu erzielen. Etabliert hat sich die Kälteapplikation von 15–40 s in 2 kurz aufeinanderfolgenden Vereisungen mit einer zwischenzeitlichen Auftauphase. Pauschal sind Abheilungsraten von ca. 68 % anzunehmen [25, 26, 27]. Das Verfahren ist jedoch wenig standardisiert, und die Abheilungsraten sind somit von der Erfahrung und Expertise des Behandlers abhängig.

Die Leitlinie formuliert: „Die Kryochirurgie sollte läsionsgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I–III nach Olsen bei immunkompetenten Personen angeboten werden (LoE Expertenkonsens [EK]) [1]“.

Aufgrund der Akzeptanz und Verbreitung der Kryochirurgie werden **Behandlungskombinationen** eingesetzt mit teilweise ungewöhnlichen Ansätzen wie einem verkürzten Einsatz von 5-Fluorouracil (5-FU) 0,5 % mit 10 % Salicylsäure (SA) [28]. Da längere Einfrierzeiten zwar mit einer besseren Remissionsrate, aber auch mit mehr Nebenwirkungen einhergehen, sind mit der Kryochirurgie kombinierte topische Therapieansätze eine mögliche Alternative. Ein aktueller Review unterstreicht die bessere Effizienz und Tolerabilität solcher Kombinationen im Vergleich zur Monotherapie v. a. bei Patienten mit multiplen AKs und Feldkanzerisierung [29].

Operativ invasive Verfahren

Die Diagnose einer AK fußt grundsätzlich auf einem typischen klinischen Befund. Aber schon jeder Verdacht eines fortschreitenden Carcinoma in situ, eines Morbus Bowen oder anderer Differenzialdiagnosen bedarf einer **histopathologischen Befundsicherung**, wobei dann eine Stanzbiopsie bzw. Probeexzision, Shave-Exzision oder größere Exzisionen abzuwägen sind.

► Merke

Jeder Verdacht eines fortschreitenden Carcinoma in situ, eines Morbus Bowen oder anderer Differenzialdiagnosen bedarf einer histopathologischen Befundsicherung.

In der Leitlinie heißt es im Expertenkonsens: „Eine operative Entfernung von AK des Grads I–III nach Olsen (z. B. mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettektomie) sollte bei einzelnen Läsionen in immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten angeboten werden (EK).“ [1]

Die operative Entfernung von AKs steht im alltäglichen Gebrauch nicht unbedingt an erster Stelle. Die **oberflächliche Abtragung** ist zurückhaltend einzusetzen, da tiefer liegende, mögliche aggressive Veränderungen nicht erfasst werden [30]. Im Anschluss an diese genannten invasiven Verfahren werden häufig Elektrokaustik oder Laserbehandlung zur Glättung des Oberflächenreliefs oder zur Blutstillung eingesetzt.

Nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten können in kurzer Zeit meist komplikationslos Läsionen in mehreren Lokalisationen behandelt werden. Die **Abheilungsraten** sind gut. Mit der Zielsetzung optimaler kosmetischer Resultate schneiden invasive Verfahren im Vergleich mit nichtinvasiven Verfahren allerdings eher schlechter ab.

Laserverfahren

In Relation zu den umfangreich publizierten Beobachtungen und weit verbreiteten Laserbehandlungen erreicht die Studienlage zu **ablativen Laserverfahren** nur einen Evidenzlevel von 2–3. „Eine Behandlung mit ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK des Grads I–III nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Patienten angeboten werden.“ [1] Ohne eine größere Belastung für den Patienten oder größeren Zeitaufwand lassen sich in einer kurzen Zeit AKs mit einem **Er:YAG- oder CO₂-Laser** abtragen. Bei nachfolgendem Einhalten der Verhaltensregeln durch den Patienten folgt eine Abheilung mit kosmetisch guten Resultaten. Nachteil ist die fehlende histologische Bestätigung der Diagnose; und bei organtransplantierten Hochrisikopatienten wurde durch die alleinige Laserabtragung im Vergleich zu anderen primär feldgerichteten Ansätzen eine geringere Abheilungsrate erreicht [24].

Die Evidenzlage zu **nichtablativen Laserverfahren** ist gering und wird daher in der Leitlinie als „Kann-Empfehlung“ im Expertenkonsens angegeben: „Eine Behandlung mit nicht-ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen angeboten werden.“ (EK) Für eine fundiertere Evidenz und stärkere Empfehlung sind randomisierte, kontrollierte Studien zu fordern. Die Stärke von Laserverfahren liegt in der guten Durchführbarkeit in der Praxis und ihrer zentralen Rolle bei Kombinationsverfahren. In der Sequenz mit 5% 5-FU oder PDT wird auch von einer verbesserten **Medikamenteneinschleusung** gesprochen (Konzept der „laser-assisted drug delivery“) [31].

Topische arzneimittelgestützte Verfahren

Neben der läsionsgerichteten Therapie, auch als **Punkttherapie** bezeichnet, die eine lokal präzise Anwendung für einzelne AKs bedeutet, und einer **flächigen Behandlung**, die in den Zulassungstexten einzelner Präparate häufig mit 5 × 5 cm oder 25 cm² festgehalten ist, besteht die Möglichkeit noch größerer flächiger Applikationen (**Abb. 3**). Obwohl die Flächenangaben in den jeweiligen Fachinformationen zu finden sind, sollte man sie nur als Richtwerte interpretieren. Eine Applikation auf größere Areale ist in der Praxis bei guter Verträglichkeit häufig unvermeidbar. Dennoch haben gerade bei großen befallenen Arealen (gesamtes Kapillitium, dorsale Arm- bzw. Handflächen oder Unterschenkel) Topika, die für größere Auftragsflächen vorgesehen sind, Vorteile. In diesem Kontext ist die Behandlung einer Feldkanzerisierung zu sehen. Sie ist als eine flächige Aussaat klinischer und subklinischer AKs in UV-geschädigter Haut zu verstehen.

Für die Patienten bedeutsam ist auch die **praktische Anwendbarkeit**, wie z. B. das selbstständige und punktgenaue Auftragen am Hinterkopf, zeitlich länger dauernde Therapieregime, die die Adhärenz erschweren, oder wiederholt notwendige Praxisbesuche im Falle von ärztlicher Durchführung. In **Abb. 3** ist durch eine zunehmende Farbgebung die Unterteilung in mäßig lange und lange Behandlungsdauer angezeigt.

Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 %-Gel

Diclofenac 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % ist seit 2011 zugelassen. Anders als die anderen Präparate, die eine Immunmodulation, Entzündung oder Antiproliferation induzieren, basiert die Wirkung auf einer antientzündlichen **COX-2-Inhibition**. In der Zulassung ist die Anwendung des Gels 2-mal täglich über 60 bis 90 Tage festgehalten. AKs am gesamten Integument können damit behandelt werden. Eine Höchstmenge von 8 g am Tag soll nicht überschritten werden. Die Empfehlung richtet sich nach der Mehrzahl in den Studien vorliegenden AKs Grad I–II und lautet in der Leitlinie: „Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen in immunkompetenten Personen angeboten werden (LoE 1). Eine feldgerichtete Therapie mit Diclofenac 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden (LoE 2) [1].“

Vorteile dieser Behandlungsoption sind eine großflächige Anwendung und im Vergleich mit anderen Lokaltheraeutika ein **gutes Verträglichkeitsprofil**. Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure-Gel 2,5 % führt hauptsächlich zu leichten Hautirritationen, Rötung, Schuppung und manchmal Juckreiz. Die Ansprechraten liegen zwischen 25 % und 89 %, eine Variationsbreite, die vermutlich dem Ausmaß der AK-Grade und assoziierten Feldkanzerisierung geschuldet sein dürfte [25, 27]. Eine reguläre und damit lange Anwendungsdauer setzt allerdings eine gute Therapieadhärenz voraus.

5-Fluorouracil 0,5 % mit Salicylsäure 10 %

Dazu lautet die Empfehlung in der Leitlinie: „5-Fluorouracil (5-FU) 0,5 % mit Salicylsäure (SA) 10 % in Lösung sollte läsionsgerichtet oder feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten

Wirkstoff	EMA-Zulassung	Lokalisation – zugelassen für	Fläche	Dauer der Anwendung
5% 5-FU	vor 1970	gesamtes Integument	500 cm ²	2-4 Wochen 2 x tgl.
0,5% -FU + 10% SA	2011	gesamtes Integument	bis 25 cm ²	6-12 Wochen 1 x tgl.
3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure*	2001	gesamtes Integument	max. 8g/d	60-90 Tage 2 x tgl.
5% Imiquimod	2006	Kopf	5 x 5 cm	3 x /Woche (2 x) 4 Wochen
3,75% Imiquimod	2013	Kopf	200 cm ²	1 x tgl. 2 x 2 Wochen

Abb. 3 ◀ Für die Behandlung von AKs von der European Medical Association (EMA) zugelassene Präparate mit der in der Zulassung angegebenen Lokalisation, Fläche und Behandlungsdauer; weitere Details dazu werden im Text gegeben. In der Farbgebung ist die Behandlungsdauer bei mäßig langer Zeit in *hellblau* und bei langer Dauer in *dunkelblau* dargestellt. *Bei ausgelaufenem Patentschutz sind Folgepräparate auf dem Markt, z. B. 3 % Diclofenac, 5-FU 5-Fluorouracil, SA Salicylsäure, d Tag

Personen angeboten werden (LoE 2).“ [1] Zahlreiche Studien von Stockfleth et al. zeigen die Effizienz besonders für milde und moderate AKs [32]. Vergleiche mit einer Kryochirurgie oder der Anwendung von Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure-Gel 2,5 % unterstreichen die Effizienz von 5-FU 0,5 % mit SA 10 %, wobei der Fokus des Präparates in der **läsionsgerichteten Therapie** liegen dürfte. Der Einsatz von 5-FU 0,5 % mit SA 10 % bei stärker hyperkeratotischen Läsionen ist möglich. Die Ergänzung im Sinne einer **Flächentherapie** mit 25 cm² basiert auf einer doppelblinden Phase-III-Studie [33]. AKs Grad I und II im Vergleich mit einer Placebobehandlung zeigen im Rahmen der feldgerichteten Therapien nach 8 Wochen eine komplette Abheilung von 75 % der Läsionen und vollständige Abheilung in 50 % der Fälle.

Allgemein sind 6 bis 12 Behandlungswochen einzukalkulieren, wobei auch Behandlungserfolge nach kürzeren Behandlungsintervallen gesehen wurden [34]. Eine bessere Effizienz korreliert mit einer längeren Behandlung. Einmal tägliche Applikation und manuelle Entfernung der gehärteten Lösung vor der erneuten Applikation sind dem Patienten zu erklären. Hier sieht man dann schon einmal Hauterosionen, wenn der Patient mechanisch intensiv bei mitunter atropher Haut tätig geworden ist. Ansonsten beschränken sich die Nebenwirkungen mehrheitlich auf Erythem und moderate Entzündungen. Bei allen 5-FU-haltigen Präparaten sollte bedacht werden, dass bei prädisponierten Personen mit verringerter Aktivität der **Dihydropyrimidin-Dehydrogenase** (DPD) selten auch systemische Nebenwirkungen wie Neutropenie, Neurotoxizität, Stomatitis oder Diarrhöen auftreten können. Auf Wechselwirkungen mit Brivudin, das häufig bei Herpes zoster eingesetzt wird und die DPD hemmt, ist im Einzelfall zu achten.

5-Fluorouracil 5 %

5-FU hemmt als Antimetabolit die **Thymidinsynthese**, was zu einer Inhibition der DNS- und RNS(Ribonukleinsäure)-Synthese führt. Seit den 1970er-Jahren wird 5-FU in der Therapie gegen AKs eingesetzt. Traditionell ist das Präparat für eine Fläche von bis zu 500 cm² zugelassen. Zweimal täglich über 2 bis 4 Wochen ist die Creme aufzutragen. Die Dauer der Therapie korreliert mit der Remission der AKs. Nach 4 Wochen sind rund 90 % der Läsionen reduziert und ca. 50 % komplett abgeheilt. Als therapielimitierende oder auch zur Therapiepause führende Nebenwirkungen sind Rötung, Juckreiz, Brennen, Erosionen, Ulzerationen und Schorfbildung bekannt.

Die Empfehlungen der Leitlinie lauten: „5-Fluorouracil 5 % Creme sollte für die Behandlung von einzelnen und multiplen AK des Grads I–II nach Olsen angeboten werden (LoE 1). Eine feldgerichtete Therapie mit 5-Fluorouracil 5 % Creme sollte bei Feldkanzerisierung eingesetzt werden (LoE 2–3).“ [1]. Klinische Studien von Krawtchenko et al. [35] und Tanghetti et al. [36] untersuchen unverblindet 5 % 5-FU (2-mal täglich über 4 Wochen) im Vergleich zu Imiquimod 5 % (3-mal/Woche über 4 Wochen mit möglicher Wiederholung nach 2 bzw. 4 Wochen) und Kryochirurgie (20–40 s pro Läsion, mögliche Wiederholung nach 2 bzw. 4 Wochen). Die kompletten Abheilungsraten liegen bei 96 % für 5-FU 5 %, bei 85 % für Imiquimod und bei 68 % für Kryochirurgie. Nach 12 Monaten sind noch 54 % der mit 5-FU und 73 % der mit Imiquimod behandelten Patienten erscheinungsfrei. Demgegenüber wurde in einer aktuell publizierten direkten Vergleichsstudie eine Überlegenheit von 5-FU 5 % im Vergleich zu Imiquimod, PDT und Ingenolmebutat beobachtet [37]. Wenn auch nicht „in-label“ konform, hat diese Studie zu einer gewissen „Renaissance“ von 5-FU 5 % in Cremegrundlage geführt. In einer Folgestudie wurde kürzlich dargelegt, dass die Behandlung mit 5-FU 5 % zumindest im Umfeld der Studie am kosteneffektivsten war [38].

Imiquimod

Imiquimod ist mit der Konzentration von 5 % seit 2006 und mit einer Konzentration von 3,75 % seit 2012 für die Behandlung von AKs zugelassen. Die **immunmodulatorische Wirkung** von Imiquimod entfaltet sich über den TOLL-like Rezeptor-7, was eine Typ-I-IFN(Interferon)-Antwort in den Zellen induziert.

In anfänglichen Studien wurde die 3-mal wöchentliche Applikation von Imiquimod 5 % auf betroffene Areale von bis zu 25 cm² als optimal herausgestellt. Primäre Studienergebnisse mit kompletten Abheilungsraten aller Läsionen in 55–60 % wurden immer wieder ähnlich und auch in Metaanalysen bestätigt [25, 39]. Die Leitlinie fasst zusammen: „Imiquimod 5 % Creme sollte feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunkompetenten Personen angeboten werden (LoE 1). Eine läsionsgerichtete Therapie mit Imiquimod 5 % Creme sollte bei Einzelläsionen des Grads I–II nach Olsen angeboten werden (LoE 2).“ [1] Für diese Substanz ist grundlegend darauf hinzuweisen, dass der Einsatz bei Organtransplantierten kontraindiziert ist. Randomisierte Studien von Imiquimod 5 % im Vergleich mit Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure-Gel 2,5 % weisen für Imiquimod ein besseres und längerfristiges Ansprechen aus. In einer aktuellen Publikation [40] zeigt sich 3 Jahre nach einer Imiquimod 5 %-Behandlung nur bei 5,4 % der Patienten verglichen mit 11 % nach Diclofenac-Behandlung eine Entwicklung von AKs Grad III und invasiven PEK im Behandlungsareal.

Imiquimod 5 % war das mit einer **Entzündung** einhergehende Präparat, bei dem die Reaktionen wie Juckreiz, Schmerzen, Erosionen und Krusten auf gerötetem Grund doch deutlich überraschten. Systemische Nebenwirkungen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sind möglich, aber selten.

Neben den Wirkstoffen Diclofenac und 5-Fluorouracil ist Imiquimod 3,75 % die dritte Option für eine großflächige Behandlung von z. B. dem gesamten unbehaarten Kapillitium oder Stirn plus Wangen. Die Leitlinie formuliert daher: „Imiquimod 3,75 % Creme sollte feldgerichtet für multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen im Gesicht oder am unbehaarten Kapillitium angeboten werden (LoE 2).“ Wesentliche Punkte für die **Patientenaufklärung** beinhalten die Dauer mit einem „2 on – 2 off – 2 on“-Rhythmus; d. h. Imiquimod 3,75 % ist 1-mal täglich über 2 Wochen und nach einer 2-wöchigen Pause erneut 2 Wochen lang zu applizieren. Anfänglich mit dem Begriff L_{max} eingeführt sollte die unter Imiquimod-Therapie sichtbare Zunahme von bis dato subklinischen AKs verdeutlicht werden. Von den Patienten fälschlich nicht selten als Nebenwirkung interpretiert, zeigt sich unter der Behandlung sozusagen ein „Aufblühen“, das im 1. Behandlungszyklus meist ausgeprägter ist als im 2. Behandlungszyklus. Bei dieser Flächenbehandlung mit Imiquimod 3,75 % lassen sich komplette Abheilungsraten von 34 % erzielen. Das geht aus gegen Placebo randomisierten Studien hervor [41, 42]. Gemessen an dem L_{max}-Prinzip werden im Wesentlichen ähnliche Läsionsreduktionen von 91 % und 93 % gemessen, unabhängig davon ob <10 oder >10 AKs im Behandlungsfeld vorlagen [43].

In einer Metaanalyse von Heppt et al. wird u. a. die Kombination von PDT und Imiquimod analysiert [44]. Basierend auf 4 Studien, wird eine höhere Abheilungsrate der Läsionen durch die Kombi-

nation erzielt. Und auch die sequenzielle Behandlung mit 5-FU 5 % unterstreicht eine synergistische Wirkung mit Imiquimod [36] und damit den möglichen Einsatz von 2 primär feldgerichteten Verfahren.

Photodynamische Therapie

Für die PDT stehen verschiedene für die Behandlung der AKs zugelassene Präparate zur Verfügung wie auch unterschiedliche Lichtquellen. Als Fertigarzneimittel werden Methyl-Aminolävulinsäure(MAL)-Creme, ein ALA(Aminolävulinsäure)-Pflaster und ein Gel mit einer ALA-Nanoemulsion genutzt. Zusammenfassend steht in der Leitlinie: „Eine konventionelle photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure oder ihrem Methylester (5-ALA oder MAL) sollte feldgerichtet bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I–II nach Olsen und bei Feldkanzerisierung angeboten werden (LoE 1).“ [1]

MAL-haltige Creme wird mit einer Dicke von 1 mm auf das Behandlungsareal aufgetragen. Nach 3 h Okklusion ist die Bestrahlung mit 570–670 nm (75 J/cm²) oder alternativ mit 630 nm (37 J/cm²) durchzuführen. In randomisierten Studien wurden komplette Abheilungen in 83–86 % der behandelten AKs beobachtet [45].

Mit **BF-200 ALA** für ein Behandlungsareal von 20 cm² des Gesichtes und der unbehaarten Kopfhaut (seit März 2020 auch für Rumpf und Extremitäten zugelassen) ist eine patientenbezogene komplette Abheilungsrate der milden bis moderaten AKs von 75,8 % erreicht worden [25]. Das selbstklebende ALA-Pflaster hat eine Größe von 4 cm², wobei bis zu 6 Pflaster zeitgleich eingesetzt werden dürfen. Nach einer 4-stündigen Inkubationszeit ist der Einsatz einer **Schmalbandlichtquelle** von 630 nm optimal [46, 47].

In Studien zeigte eine Wiederholung der jeweiligen PDT-Behandlung zumeist nach 12 Wochen signifikant bessere Resultate. Aber wie in einer Metaanalyse kürzlich dargestellt, kann auch die Kombination mit Lokaltherapien die Effizienz der PDT deutlich steigern [44].

Neben dem Ansprechen werden in den Studien zum Einsatz der PDT insbesondere auch die kosmetisch sehr zufriedenstellenden Ergebnisse betont; es wird sogar von einer längerfristig sicht- und messbaren Hautverjüngung berichtet [46]. Subjektiv wahrnehmbare Verbesserungen betrafen die abnehmende Rauigkeit der Haut und das Abblassen von Hyperpigmentierungen [45].

Die Nebenwirkungen wie Hautrötungen und Ödeme werden bis auf Schmerzen unter der PDT-Behandlung mehrheitlich als mild bis moderat gewertet. Die Schmerzprofile unter der traditionellen PDT können allerdings sehr belastend sein. Eine persönliche Betreuung und örtliche Kühlung lassen die **Schmerzen** bei der Behandlung erträglich werden.

Nach den Arbeiten von Wiegell et al. setzte sich trotz kritischer Diskussionen – unter anderem zum Sonnenwetter in Deutschland und Europa – die **Tageslicht-PDT** durch [48, 49], da die Patienten von deutlich geringeren Schmerzen berichteten und in randomisierten Studien überzeugende Ergebnisse geliefert wurden, insbesondere für AKs Grad I [50]. Nach einer kürzeren Inkubationszeit (≤30 min) und anschließender Belichtung (2 h) geht man von

einem geringeren kumulativen Gewebespiegel von **Protoporphyrin IX** aus. Neben dem geringeren Anfluten des Photosensibilisators haben Lichtstärke, Eindringtiefe wie auch die Sensibilität des zu behandelnden Areals Einfluss auf die empfundenen Schmerzen [51, 52]. In der Leitlinie lautet die Empfehlung: „MAL in Kombination mit Tageslicht (Tageslicht-MAL-PDT) sollte feldgerichtet für nicht pigmentierte, einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung im Gesicht und am Kapillitium in immunkompetenten Personen angeboten werden (LoE 2–3) [1].“ Kürzlich publizierte Studien haben klar gezeigt, dass die Tageslicht-PDT mit BF-ALA 200 gleichermaßen wirksam ist, sodass beide Photosensitizer eingesetzt werden können [53]. Unlängst wurde auch das Konzept einer heimbasierten Tageslicht-PDT evaluiert. Hierbei wurden Patienten aufgefordert, den Photosensitizer innerhalb von maximal 7 Tagen selbst aufzutragen und sich anschließend dem Tageslicht zu exponieren. Dazu wurden komplette Abheilungsraten von 58–62 % nach 3 Monaten beobachtet. Das Verfahren war mit einer hohen Patientenzufriedenheit verbunden, setzt aber ein hohes Maß an Selbstständigkeit und Sachverstand für die Durchführung voraus [54].

Berufskrankheit Nr. 5103

Die Berufskrankheit (BK) Nr. 5103 wurde im Januar 2015 als „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ in die **Berufskrankheitenverordnung** aufgenommen. Entsprechend wurde die BK 5103 in die Leitlinie eingeführt.

Voraussetzung sind >5 AKs, die innerhalb von 12 Monaten vereinzelt stehend oder konfluierend (>4 cm²) klinisch diagnostiziert werden. Optional aber zu empfehlen sind die Biopsie einer Läsion und damit die histologische Sicherung. PEK, Morbus Bowen und Bowen-Karzinome sind ebenfalls registrierbar. Die Tumoren müssen in berufsbedingt UV-exponierten Arealen sein. Gezählt werden **Outdoorarbeitsjahre**, bei der die berufliche Exposition zu 40 % zusätzlicher, arbeitsbedingter UV-Belastung führt. Im Durchschnitt liegt der Wert bei 170 SED (Standarderythemdosis) pro Outdoorjahr. Technische Berechnungsgrundlagen hält die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung vor [55]. Eine Anamnese lohnt sich beispielsweise bei Straßenbauarbeitern, Landwirten, Bauarbeitern, Weinbauern, Seeleuten, Skilehrern, Dachdeckern, Förstern und Bergführern. Nach Hautarztbericht und Zustimmung sind alle genannten Behandlungsoptionen mit dem jeweiligen Unfallversicherungsträger abzurechnen. Entsprechende UV-Schutzempfehlungen in Zusammenhang mit berufsgenossenschaftlichen Heilverfahren sind ausgearbeitet [56].

Schlussfolgerung und Ausblick

Die Behandlung von AKs hat in der alltäglichen dermatologischen Versorgung einen wichtigen Stellenwert und in der gesellschaftlichen Wahrnehmung und politisch-ökonomischen Debatte an Gewicht gewonnen. Wie dargelegt, wird an Verbesserungen der Klassifikation von AKs, an Kernparametern bis hin zu neuen molekularen Markern für die Dignität und Prognose von AKs und an einer verbesserten Stratifizierung für Therapiestudien gearbeitet.

Einer aktuellen Übersicht von Cramer und Szeimies sind Substanzen für neue und erstrebenswerte **individualisierte Therapieziele** zu entnehmen. Tirbanibulin, ein nicht-ATP (Adenosintri-phosphat) kompetitiver Inhibitor des Protoonkogens Tyrosinkinase Src, oder Tuvateixib, das die Hexokinase von Mitochondrien beeinflusst und damit die Apoptose von Tumorzellen in der Haut angeht, wie auch ein Grünteublätterextrakt im Sinne der virusinduzierten Tumorgenese (Sinecatechins) werden präsentiert [57].

Neben zahlreichen Algorithmen hat sich die zweigleisige Unterteilung von läsionsgerichteter Therapie vs. Flächentherapie in eine vermehrt auf Fläche und Feldkanzerisierung ausgerichtete Betrachtung gewandelt [58]. Anstelle eines Standardvorgehens haben jahrelange Erfahrungen mit den zugelassenen Präparaten zu jeweils **eigenen Sequenzen** im therapeutischen Management erfahrener Dermatologen geführt. Im Fokus sind der Patient und die klinischen Dringlichkeiten unter Beachtung der histopathologischen Sicherung bei möglichem Progress, Differenzialdiagnosen und Einordnung als BK 5103. Es folgt die Entscheidung, mit welcher Therapie man das Ziel einer kompletten längerfristigen Remission erreicht und einer Entwicklung von PEK entgegenwirkt.

Eine aktuelle Arbeit der Progressing Evidence in AK (PEAK) Working Group stellt klar, dass die Feldkanzerisierung kein einheitlich verstandener oder sachlich definierter Begriff ist [59]. Bei „mehreren AKs in UV-geschädigter Haut im Sinne einer Feldkanzerisierung“ ist die Entscheidung zu treffen, ob man dafür erst die Fläche behandeln möchte und mögliche Residuen im 2. Schritt beseitigt oder umgekehrt kleinere Areale im Fokus der Behandlung stehen und nachfolgend die Fläche betrachtet wird. Die Evidenzen für eine derartige Sequenzwahl sind noch begrenzt, wobei mögliche Optionen im Text genannt wurden.

► Merke

Eine aktuelle Arbeit der Progressing Evidence in AK (PEAK) Working Group stellt klar, dass die Feldkanzerisierung kein einheitlich verstandener oder sachlich definierter Begriff ist.

Aufgrund eigener langjähriger Erfahrungen mit der Behandlung von AKs haben sich in den Gesprächen mit den Patienten Erklärungen zur Pathogenese, zu klinischen Bildern und den verschiedenen Anwendungen bewährt. Nie fehlt der Hinweis, dass trotz aller leitliniengerechten Maßnahmen, insbesondere aber bei Nichtbehandlung **schnell aufschießende Tumorknoten** möglich sind und einer akuten Vorstellung bedürfen. Basierend auf den Erkenntnissen der letzten Jahre, ist der sprunghafte Übergang von AK I zu invasivem PEK bekannt, aber pathogenetisch noch weitgehend ungeklärt. Mit Hochdruck geht die Forschung diesen Themen nach wie auch den Fragen einer klinischen Standardisierung und kritischen Studienevaluation [17, 60].

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung von aktinischen Keratosen (AKs) hat in der alltäglichen dermatologischen Versorgung einen wichtigen Stellenwert.
- Die Therapie untergliedert sich in lokal destruktive und topische arzneimittelgestützte Verfahren.

- Die zweigleisige Unterteilung von läsionsgerichteter Therapie vs. Flächentherapie hat sich in eine vermehrt auf Fläche und Feldkanzerisierung ausgerichtete Betrachtung gewandelt.
- Auf Grund eigener langjähriger Erfahrungen mit der Behandlung von AKs haben sich in den Gesprächen mit den Patienten Erklärungen zur Pathogenese, zu klinischen Bildern und den verschiedenen Anwendungen bewährt. Nie darf der Hinweis fehlen, dass trotz leitliniengerechter Maßnahmen, insbesondere aber bei Nichtbehandlung schnell aufschießende Tumorknoten möglich sind und einer akuten Vorstellung bedürfen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Nashan

Hautklinik, Klinikum Dortmund gGmbH
Beurhausstr. 40, 44137 Dortmund, Deutschland
Dorothee.Nashan@klinikumdo.de

Danksagung. Dieses Manuskript bezieht sich auf die S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“, Langversion 1.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/022OL (zuletzt abgerufen am 03.03.2020) [1]. Wir möchten uns bei allen an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligten Autoren/innen und Mitarbeitern/innen bedanken wie auch für die kritische Durchsicht vom Office Leitlinienprogramm Onkologie der DKG.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **D. Nashan:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: MSD, BMS, Novartis, Roche, Almirall, Mylan, Sanofi. – Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: MSD, BMS, Novartis, Roche, Almirall, Mylan, Sanofi. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefärztin der Hautklinik Dortmund gGmbH | Mitgliedschaften: DDG, ADF, ADO, EADO, DKG, DGP, Südwestdeutsche Dermatologen, Ärztlicher Verein Dortmund, Hautkrebs Netzwerk Deutschland (Beirat), DGG Vorstand (kooptiertes Mitglied), Ethikkommission der Ärztekammer der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. **S. Hüning:** A. Finanzielle Interessen: Reisekostenübernahme und/oder Teilnahme an Advisory Boards: Novartis, MSD, Roche, Sun Pharma, Pierre Fabre. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Funktionsoberärztin, Hautklinik Klinikum Dortmund gGmbH | Mitgliedschaften: DDG, ADH und ADO. **M. Hepp:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Galderma, Biofrontera. – Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: Almirall Hermal. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt an der Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen. **A.C. Brehmer:** A. Finanzielle Interessen: A.C. Brehmer gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellte Assistenzärztin. **C. Berking:** A. Finanzielle Interessen: Finanzielle Unterstützung eines Diagnostik-Forschungsprojekts von der Firma Leo Pharma (an Drittmittelkonto Uniklinikum München). – Honorar als Referentin: Leo Pharma, Almirall-Hermal | Kostenerstattung für aktive Teilnahme (Vortrag) am PDT-Kongress: Galderma. – Mitglied Advisory Board: Almirall-Hermal, Biofrontera, Leo Pharma, Sun Pharma, Galderma. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefärztin, Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen (seit 10/19) | Oberärztin, Dermatologie, Klinikum der Universität München (bis 09/2019) | Mitglied und Vorstandsmitglied der ADO (der DKG und DDG) sowie Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs | Mitgliedschaften: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, UV-Schutzbündnis | Koordinatorin der S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorgelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>. Zugriffen: 26. Febr. 2020 (AWMF Registernummer: 032/022OL)
2. Fleming P, Zhou S, Bobotsis R, Lynde C (2017) Comparison of the treatment guidelines for actinic keratosis: A critical appraisal and review. *J Cutan Med Surg*. <https://doi.org/10.1177/1203475417708166>
3. Lai V, Cranwell W, Sinclair R (2018) Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.10.008>
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2017) Krebs in Deutschland für 2013 / 2014, 11. Aufl. <https://doi.org/10.25646/5977>
5. Dziunycz PJ, Schuller E, Hofbauer GFL (2018) Prevalence of actinic keratosis in patients attending general practitioners in Switzerland. *Dermatology*. <https://doi.org/10.1159/000491820>
6. Krensel M, Petersen J, Mohr P, Weishaupt C, Augustin J, Schäfer I (2019) Estimating prevalence and incidence of skin cancer in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. <https://doi.org/10.1111/ddg.14002>
7. Haluza D, Simic S, Hölzge J, Cervinka R, Moshhammer H (2016) Gender aspects of recreational sun-protective behavior: Results of a representative, population-based survey among Austrian residents. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. <https://doi.org/10.1111/phpp.12213>
8. Mokni S, Fetoui Ghariani N, Aounallah A et al (2017) Complications dermatologiques de l'hydroxyurée au long cours. *Thérapie*. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.05.009>
9. Aoki R, Clanner-Engelshofen BM, Charnowski S, Ruzicka T, Reinholz M (2019) Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.15547>
10. Buttman-Schweiger N, Deleré Y, Klug SJ, Kraywinkel K (2017) Cancer incidence in Germany attributable to human papillomavirus in 2013. *BMC Cancer*. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3678-6>
11. Zhang L, Qin H, Wu Z, Chen W, Zhang G (2018) Pathogenic genes related to the progression of actinic keratoses to cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/ijd.14131>
12. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T et al (2007) Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07860.x>
13. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X et al (2015) Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.12848>
14. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G et al (2018) Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns—a proposed classification adjustment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.14512>

15. Schmitz L, Gambichler T, Kost C et al (2019) Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.16536>
16. Schmitz L, Stücker M, Gambichler T, Stockfleth E, Dirschka T (2018) Die histologische intraläsionale Heterogenität aktinischer Keratosen als Zeichen von Feldkanzerisierung. *J Dtsch Dermatol Ges*. https://doi.org/10.1111/ddg.13658_g
17. Reynolds KA, Schlessinger DI, Vasic J et al (2019) Core outcome set for actinic keratosis clinical trials. *JAMA Dermatol*. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.4212>
18. Buller DB, Berwick M, Lantz K, Buller MK, Shane J, Kane I (2015) Evaluation of immediate and 12-week effects of a smartphone sun-safety mobile application: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3894>
19. Ou-Yang H, Stanfield J, Cole C, Appa Y, Rigel D (2012) High-SPF sunscreens (SPF ≥ 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.029>
20. Lodén M, Beitner H, Gonzalez H et al (2011) Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10298.x>
21. Ianez M, Fleury LFF Jr, Miot HA, Bagatin E (2013) Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131803>
22. Drage F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A (2017) Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol*. <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3025>
23. Dirschka T, Pellacani G, Micali G et al (2017) A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.14267>
24. Heppt MV, Steeb T, Niesert AC et al (2019) Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.17148>
25. Vegter S, Tolley K (2014) A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096829>
26. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D (2009) Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis—A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04045.x>
27. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W (2012) Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004415.pub2>
28. Hoover WD, Jorizzo JL, Clark AR, Feldman SR, Holbrook J, Huang KE (2014) Efficacy of cryosurgery and 5-fluorouracil cream 0.5 % combination therapy for the treatment of actinic keratosis. *Cutis* 94(5):255–259
29. Heppt MV, Steeb T, Ruzicka T, Berking C (2019) Cryosurgery combined with topical interventions for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.17435>
30. Speiser JJ, Garib G, Novice K, Peterson A, Hutchens KA (2015) Actinic keratosis, transected: what lies beneath? *Am J Dermatopathol*. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000366>
31. Steeb T, Wessely A, Leiter U, French LE, Berking C, Heppt MV (2019) The more the better? An appraisal of combination therapies for actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.15998>
32. Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I (2016) New topical treatment options for actinic keratosis: A systematic review. *Acta Derm Venereol*. <https://doi.org/10.2340/00015555-2167>
33. Stockfleth E, von Kiedrowski R, Dominicus R et al (2017) Efficacy and safety of 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% in the field-directed treatment of actinic keratosis: a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Dermatol Ther (Heidelb)* 7(1):81–96. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0161-2>
34. Szeimies R-M, Dirschka T, Prechtel A, Melzer A (2015) Efficacy of low-dose 5-fluorouracil/salicylic acid in actinic keratoses in relation to treatment duration [Wirksamkeit von niedrig-dosiertem 5-fluorouracil/salicylsäure in abhängigkeit von der behandlungsdauer bei aktinischen keratosen]. *J Dtsch Dermatol Ges*. <https://doi.org/10.1111/ddg.12685>
35. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E (2007) A randomised study of topical 5 % imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08271.x>
36. Tanghetti EA, Hamann C, Tanghetti M (2015) A controlled comparison study of topical fluorouracil 5% cream pre-treatment of aminolevulinic acid/photodynamic therapy for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol* 14(11):1241–1244
37. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ et al (2019) Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811850>
38. Jansen MHE, Kessels JPHM, Merks I et al (2020) A trial-based cost-effectiveness analysis of topical 5-fluorouracil vs imiquimod vs ingenol mebutate vs methylaminolevulinate conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18884>
39. Hadley G, Derry S, Moore RA (2006) Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700264>
40. Gollnick H, Dirschka T, Ostendorf R, Kerl H, Kunstfeld R (2020) Long-term clinical outcomes of imiquimod 5% cream vs. diclofenac 3% gel for actinic keratosis on the face or scalp: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.15868>
41. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S (2010) Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.004>
42. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S (2010) Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.020>
43. Peris K, Stockfleth E, Gupta G et al (2015) Efficacy of imiquimod 3.75 % from Lmax according to the number of actinic keratosis lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.12782>
44. Heppt MV, Steeb T, Leiter U, Berking C (2019) Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.15459>
45. Pariser D, Loss R, Jarratt M et al (2008) Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.031>
46. Reinhold U, Dirschka T, Ostendorf R et al (2016) A randomized, double-blind, phase III, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz®) vs. placebo in the field-directed treatment of mild-to-moderate actinic keratosis with photodynamic therapy (PDT) when using the BF-Rhodol. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.14498>
47. Szeimies RM, Radny P, Sebastian M et al (2010) Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09873.x>
48. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM et al (2012) Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: An international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04386.x>
49. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M et al (2012) Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10833.x>
50. Tampa M, Sarbu MI, Matei C et al (2019) Photodynamic therapy: a hot topic in dermatology (review). *Oncol Lett*. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9939>
51. Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC (2017) Photodynamic therapy and pain: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.002>
52. Szeimies RM (2018) Pain perception during photodynamic therapy: Why is daylight PDT with methyl aminolevulinate almost pain-free? A review on the underlying mechanisms, clinical reflections and resulting opportunities. *G Ital Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.06011-X>
53. Dirschka T, Ekanayake-Bohlig S, Dominicus R et al (2019) A randomized, intraindividual, non-inferiority, Phase III study comparing daylight photodynamic therapy with BF-200 ALA gel and MAL cream for the treatment of actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(2):288–297. <https://doi.org/10.1111/jdv.15185>
54. Karrer S, Aschoff RAG, Dominicus R et al (2019) Methyl aminolevulinate daylight photodynamic therapy applied at home for non-hyperkeratotic actinic keratosis of the face or scalp: an open, interventional study conducted in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.15422>
55. Wittlich M (2018) Technische Information zur Ermittlung in Berufskrankheiten (BK-)fällen vor dem Hintergrund der neuen Berufskrankheit mit der BK-Nr. 5103 „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“. Information BK-Fälle BK-Nr. 5103, S 1–18
56. Rocholl M, Ludewig M, Skudlik C, Wilke A (2018) Occupational skin cancer: Prevention and recommendations for UV protection as part of the treatment

- approved by the public statutory employers' liability insurance. *Hautarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4171-0>
57. Cramer P, Stockfleth E (2020) Actinic keratosis: where do we stand and where is the future going to take us? *Expert Opin Emerg Drugs* 25(1):49–58. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1730810>
58. Dirschka T, Gupta G, Micali G et al (2017) Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat*. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1254328>
59. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T et al (2018) Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.14652>
60. Heppt MV, Steeb T, Schmitz L et al (2019) Harmonisation of Outcome Parameters and Evaluation (HOPE) for actinic keratosis: protocol for the development of a core outcome set. *Trials*. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3696-6>

Aktinische Keratosen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-hautarzt

? Welche Aussage zur Epidemiologie aktinischer Keratosen trifft zu?

- ☐ Die Prävalenz aktinischer Keratosen wird mit ca. 15 % der Bevölkerung angegeben.
- ☐ Die Inzidenz ist in den letzten Jahren aufgrund des pflichtbewussten Umgangs mit Sonnenschutzprodukten in der Bevölkerung abnehmend.
- ☐ Frauen sind häufiger betroffen als Männer.
- ☐ Mit einem kontinuierlichen Anstieg von aktinischen Keratosen ist auch in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen.
- ☐ Solarienbesuche haben keinen Einfluss auf die Entstehung von aktinischen Keratosen.

? In Ihrer Praxis stellt sich ein 74-jähriger Rentner mit zahlreichen aktinischen Keratosen im Gesicht und am Kapillitium vor. Beim Anamnesegespräch berichtet er, dass er schon immer ein Sonnenliebhaber gewesen sei und seit 10 Jahren die Sommermonate immer in Andalusien verbringe. Die in den letzten Jahren aufgetretenen Hauterscheinungen wurden immer bei seinen Aufenthalten in Deutschland behandelt. Es kommen aber immer neue Stellen dazu. Sie besprechen mit dem Patienten einen längerfristigen Behandlungsplan. Welchen zusätzlichen Hinweis zur Prävention geben Sie dem Patienten?

- ☐ Die sekundäre Prävention umfasst Eigenuntersuchungen der Haut sowie regelmäßige ärztliche Hautkrebscreenings.

- ☐ Systemische Therapien mit oralen Retinoiden und Nicotinamid führen zur dauerhaften und anhaltenden Reduktion von aktinischen Keratosen.
- ☐ Als primäre Prävention ist die Verwendung von UVA-Lichtschutzfiltern zu empfehlen.
- ☐ Behandelte Hautareale bedürfen keiner weiteren Nachkontrollen.
- ☐ Das Risikobewusstsein sowie die primäre und sekundäre Prävention sind im männlichen Kollektiv stärker und verlässlich ausgeprägt.

? Eine 80-jährige Patientin mit ausgedehnten UV-Schäden von Gesicht und relativ schütter behaartem Kapillitium stellt sich in Ihrer Sprechstunde vor. Sie möchte über längerfristige Behandlungserfolge lokaler Therapiemaßnahmen informiert werden. Zusätzlich fragt sie nach einem ästhetisch zufriedenstellenden Ergebnis mit möglichst wenigen Nebenwirkungen der lokalen, eigenständig durchzuführenden Behandlung. Über welche Nebenwirkungen der Lokaltherapie ist nicht aufzuklären?

- ☐ Lokale Erytheme
- ☐ Krustenbildung
- ☐ Juckreiz
- ☐ Paresen
- ☐ Schmerzen

? Ein 72-jähriger Patient stellt sich mit einer ausgedehnten Feldkanzerisierung des Kapillitiums vor. Bevor er wieder in den mehrmonatigen Winterurlaub nach Frankreich fährt, möchte er gerne eine effiziente Therapie der flächig ausgesäten aktinischen Keratosen des Grads I–II durchführen, gerne in einer überschaubaren Zeit und mit einer verlässlichen Besserung des Befundes. Welche der genannten Therapien ist in diesem Sinne für die Anwendung am gesamten Kapillitium zugelassen?

- ☐ 5-Fluorouracil-Creme 0,5 %
- ☐ Imiquimod 3,75 %
- ☐ 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %
- ☐ 10 % Harnstoff in Cold Cream
- ☐ Topische Retinoide

? Welche Aussage bezüglich der heimbasierten Tageslicht-PDT (photodynamische Therapie) trifft zu?

- ☐ Der Photosensibilisator ist unbedingt in der Praxis aufzutragen.
- ☐ Der Patient sollte den Photosensibilisator selbstständig innerhalb von 7 Tagen applizieren und sich anschließend der Sonne exponieren.
- ☐ Eine Nachbehandlung mit einem weiteren spezifischen Lokaltherapeutikum ist notwendig.
- ☐ Es werden Kontrollen nach 6 Monaten gefordert.
- ☐ Es ist keine ausgesprochene Compliance vorauszusetzen.

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

? Welche der folgenden Empfehlungen zur Therapie von aktinischen Keratosen (AKs) steht nicht in der S3-Leitlinie?

- ☐ „Imiquimod 3,75 % Creme sollte feldgerichtet für multiple AKs des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen im Gesicht oder am unbehaarten Kapillitium angeboten werden.“
- ☐ „5-Fluorouracil 0,5 % mit Salicylsäure 10 % in Lösung sollte läsionsgerichtet oder feldgerichtet für einzelne oder multiple AKs des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.“
- ☐ „5-Fluorouracil 5 % Creme sollte für die Behandlung von einzelnen und multiplen AKs des Grads I–II nach Olsen angeboten werden (LoE 1). Eine feldgerichtete Therapie mit 5-Fluorouracil 5 % Creme sollte bei Feldkanzerisierung (LoE 2–3) eingesetzt werden.“
- ☐ „Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte für einzelne oder multiple AKs des Grads I–III nach Olsen in immunkompetenten Personen angeboten werden (LoE 1). Eine feldgerichtete Therapie mit Diclofenac 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden (LoE 2).“
- ☐ „Eine konventionelle photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure oder ihrem Methylester (5-ALA oder MAL) sollte feldgerichtet bei einzelnen oder multiplen AKs des Grads I–II nach Olsen und bei Feldkanzerisierung angeboten werden (LoE 1).“

? Ein immunsupprimierter Patient aus Italien, der in Deutschland für längere Zeit arbeitet, möchte zu seiner persönlichen Behandlungssituation informiert werden. Er fragt nach der neuen Leitlinie, persönlichen Risiken und Behandlungsoptionen. Welche der folgenden Aussagen trifft für ihn zu?

- ☐ Die publizierte S3-Leitlinie ist hinsichtlich der Therapieempfehlungen in ganz Europa gültig.
- ☐ 0,025 % Ingenolmebutat ist aktuell für die Behandlung von aktinischen Keratosen in Deutschland zugelassen, insbesondere auch bei Immunsuppression.

- ☐ Für die Behandlung der AKs liegt ein fester Algorithmus vor.
- ☐ Die Feldkanzerisierung ist ein fester standardisierter Begriff.
- ☐ Patienten mit einer Immunsuppression haben ein erhöhtes Risiko der kutanen Kanzerogenese.

? Eine 65-jährige Patientin hat bereits wiederholte Behandlungen aktinischer Keratosen erfahren. Nun ist eine feldgerichtete Therapie von aktinischen Keratosen des Grads I–II nach Olsen an Stirn und Schläfe zu besprechen. Hinsichtlich des persönlichen Wunsches einer PDT (photodynamische Therapie) ist folgende Aussage zu machen?

- ☐ Eine seltene Nebenwirkung der PDT sind Schmerzen.
- ☐ Bis zu 10 ALA(Aminolävulinsäure)-Pflaster können zeitgleich angewendet werden.
- ☐ Die Tageslicht-PDT bekommt in der Leitlinie keine Empfehlung.
- ☐ Die kosmetischen Ergebnisse einer PDT-Behandlung werden mehrheitlich positiv bewertet.
- ☐ Bei der Tageslicht-ALA(Aminolävulinsäure)-PDT geht man von einer rascheren Verstoffwechslung in den zytotoxischen Sensibilisator Protoporphyrin aus.

? Mit welchen Tumoren befasst sich die Berufskrankheit Nr. 5103?

- ☐ Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung
- ☐ Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut
- ☐ Bösartige Neubildungen von Mukosa und Haut
- ☐ NMSC („non-melanoma skin cancer“) einschließlich seltener Adnextumoren
- ☐ Beruflich induzierte Tumoren einschließlich Induktion von Arsen

? Eine 45-jährige Patientin, die lange Zeit in Australien gelebt hat, weist mehrere einzeln stehende aktinische Keratosen an Gesicht und Armen auf. Noch handelt es sich um aktinische Keratosen des Grads I nach Olsen. Da sie keine Lokaltherapie möchte, wird über lokal destruktive Verfahren gesprochen. Wozu kann ihr geraten werden?

- ☐ Die Kryochirurgie ist das optimale standardisierte Verfahren.
- ☐ Die operative Entfernung wird gerade für die aktinischen Keratosen an den Extremitäten gewählt.
- ☐ Ein ablatives Laserverfahren kann für diese aktinischen Keratosen angeboten werden.
- ☐ Shave-Exzision und Kürettage sind aufgrund der Möglichkeit der histologischen Diagnostik und des optimalen kosmetischen Resultats zu empfehlen.
- ☐ Die Kombination mit einer Lokaltherapie neben mechanisch destruktivem Vorgehen ist unerlässlich.