Aktinische Keratosen

Pathogenese, Klassifikation und Therapieoptionen

Definition

Als aktinische Keratosen (AKs) werden präinvasive, frühe In-situ-Plattenepithel-epithelkarzinome (PEK) der Haut definiert [1]. Der Terminus *aktinische Keratose* findet seinen Ursprung in den griechischen Wörtern „aktis“ (Strahl) und „keras“ (Horn). Im Jahre 1826 erfolgte erstmals die Beschreibung durch den Pariser Dermatologen W. A. Dubreuilh als „hyperkératoses circonscrites“. Der deutsche Dermatologe H. Pinkus verlieh diesen Hautveränderungen schließlich im Jahr 1958 ihren heutigen Namen [2].

Epidemiologie

Aktinische Keratosen gehören zu den häufigsten Dermatosen auf chronisch sonnengeschädigter Haut, besonders von Personen mit hellem Hauttyp. Eine genaue epidemiologische Analyse ist angesichts fehlender Dokumentation von AKs in bestehenden Registern nicht möglich [3]. Vom Robert Koch-Institut werden rund 230.000 Neuerkrankungen für 2016 in Deutschland geschätzt, das entspricht 327 Fällen (143 Frauen und 184 Männer) auf 100.000 Personen [4]. Die Prävalenz steigt mit der kumulativen UV-Belastung, so hat Australien die weltweit höchsten Prävalenzraten von 40–60 % bei über 40-Jährigen [5].

In europäischen Ländern beträgt die Prävalenz zwischen 20 und 35 % bei den über 60-Jährigen [6–8]. In den letzten Jahrzehnten ist eine deutliche Zunahme der Prävalenz von AKs zu verzeichnen, einerseits durch eine steigende Lebenserwartung, andererseits durch ein geändertes Freizeitverhalten und vermehrte Reisen in Länder mit höherer Ultravio-

letteinstrahlung [3]. Es bestehen auch geschlechtsspezifische Unterschiede: Männer entwickeln häufiger AKs als Frauen, vermutlich durch eine höhere berufsbedingte UV-Exposition sowie seltenerer Verwendung von Sonnenschutz [5, 10, 11].

» In europäischen Ländern beträgt die Prävalenz zwischen 20 und 35 % bei den über 60-Jährigen

Zudem weisen Patienten mit beruflich bedingter UV-Exposition („outdoor workers“) signifikant häufiger AKs und PEK auf als Personen, die vorwiegend in Arbeitsräumen tätig sind [9], weshalb in Deutschland seit 2015 das beruflich bedingte kutane PEK sowie multiple aktinische Keratosen der Haut als Berufskrankheit anerkannt sind [10]. In Österreich sind das PEK und AKs nicht in der Liste der Berufskrankheiten, können aber über die Generalklausel § 177 Abs. 2 ASVG gemeldet werden.

Diese Klausel besagt, dass auch nicht als Berufskrankheit gelistete Erkrankungen gegebenenfalls unter Versicherungsschutz gestellt werden können. Im Anlassfall erfolgt nach der Meldung durch den Arzt seitens des Unfallversicherungsträgers die Prüfung, ob Voraussetzungen für eine Anerkennung erfüllt sind. Konkret träfe das zu, wenn bei einem Patienten mit einem PEK der Haut und/oder multiplen oder flächigen AKs eine mehrjährige beruflichen UV-Exposition bestanden hat.

Der Verlauf von AKs ist chronisch; zur Wahrscheinlichkeit einer Progres-

sion von AKs in ein invasives PEK gibt es wenige Daten, weil man dazu Studien benötigt, die den natürlichen Verlauf von AKs ohne therapeutische Intervention untersuchen. Die in der Literatur angegebenen Daten zur Progression schwanken zwischen 0,03 und 20 % pro Läsion und Jahr [3, 10, 12, 13]. Das Risiko einer Progression ist höher bei Vorhandensein multipler AKs, klinischer Zeichen chronischer UV-bedingter Hautschädigung und wenn eine Feldkanzerisierung vorliegt.

Ein höheres Risiko besteht auch bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, z. B. nach Organtransplantation, sowie bei Patienten mit Albinismus oder jenen die unter der seltenen Genodermatose *Xeroderma pigmentosum* leiden, bei der eine Störung der DNA-Reparatur zugrunde liegt [14]. Studien aus Australien zeigen allerdings, dass sich etwa 25 % der AKs spontan zurückbilden [15].

» Etwa 25 % der aktinischen Keratosen bilden sich spontan zurück

Eine rezent publizierte schwedische Studie untersuchte bei 2893 Patienten mit AKs anhand von Registerdaten das Risiko einer Hautkrebsentwicklung innerhalb von 10 Jahren. Diese hatten im Vergleich zu einer 14.668 Personen umfassenden Kontroll-Kohorte ohne AKs während desselben Zeitraums ein mehr als 7-faches Risiko, ein PEK zu entwickeln. In einer Subgruppenanalyse stieg das Risiko bei den unter 60-Jährigen sogar auf das 16-Fache im an. Diese Daten implizieren, dass Patienten mit AKs häufiger

Abb. 1 ▲ Klinische Einteilung der Schweregrade von aktinischen Keratosen nach Olsen: **a, b** Grad I: eine kaum sichtbare erythematöse Läsion. **c, d** Grad II: ein leicht erhabener, schuppender, unregelmäßig begrenzter erythematöser Herd. **e, f** Grad III: eine deutlich erhabene Läsion von höckeriger Gestalt mit derber Hyperkeratose; mittels kleiner Stanzbiopsie konnte ein PEK ausgeschlossen werden

einem Hautkrebs-Screening unterzogen werden sollen [16].

Pathogenese

Der Entstehung von AKs liegen genetische Veränderungen durch chronisch-kumulative UV-Strahlen, in erster Linie im UVB-Bereich (280–320 nm) zugrunde, üblicherweise erst nach einer Latenzzeit von 10–20 Jahren. Wird die Kapazität des physiologischen DNA-Reparaturmechanismus überschritten, kommt es zur Proliferation atypischer Keratinozyten, hauptsächlich durch Mutationen im Tumorsuppressorgen p53.

Die Transition in erster Linie von Cytidin zu Thymin führt zu einem Funktionsausfall von p53 in Bezug auf Reparatur bzw. Apoptose UV-geschädigter Zellen und im Weiteren, durch die Aktivierung von Pro-Onkogenen, zu einem unkontrollierten Wachstum atypischer Keratinozyten [17]. Zusätzlich finden sich

UV-induzierte Amplifikationen und aktivierende Mutationen in den Onkogenen HRAS und KNSTRN [18, 19].

Ein weiterer Faktor in der Pathogenese stellen UVA-Strahlen-bedingte, chronisch-entzündliche Veränderungen des dermalen Stromas dar. Dabei wird die Expression des Transkriptionsfaktors NOTCH unterdrückt und die Ausbildung von AKs aus den subepidermalen Mesenchymzellen gefördert. Am Beispiel der Feldkanzerisierung, dem Nebeneinander von klinisch sichtbaren AKs und scheinbar gesundem Gewebe auf Arealen von UV-geschädigter Haut, lässt sich dieser Mechanismus veranschaulichen: Der Verlust des NOTCH-Signalweges kann im gesamten „Feld“ nachgewiesen werden [20, 21]. Das hat therapeutische Konsequenzen, da eine Behandlung nicht nur der sichtbaren AKs, sondern auch der subklinischen, bereits pathologisch veränderten Hautareale anzustreben ist.

Zudem wird der sogenannten epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) eine wichtige Rolle zugeschrieben. Die EMT definiert jenen Vorgang, mit dem epitheliale Zellen die Fähigkeit erlangen, sich aus ihrem Zellverband zu lösen, um im darunterliegenden Gewebe mesenchymale Eigenschaften anzunehmen. Typischerweise geht dies mit einer Expression von Vimentin und einem Verlust der beiden Kontaktmoleküle E-Cadherin und β -Catenin einher.

Wie später noch ausgeführt werden wird, gibt es einen Typ der AK, bei dem es direkt von nur basal und suprabasal gelegenen, veränderten Zellen, zur Bildung eines PEK kommen kann („differentiated pathway“); es kommt hier also nicht zuerst zu Veränderungen in der gesamten Epidermis („classical pathway“). Genau bei diesem erstgenannten AK-Typ, welcher sich frühzeitig in ein PEK entwickeln kann, konnte rezent nachgewiesen wer-

den, dass die EMT wesentlich involviert ist [22].

Exogenen Karzinogenen wie Arsen, industrieassoziierten Chemikalien (z. B. Vinylchlorid), Röntgenstrahlen oder Radioisotopen kommt heute in der Entwicklung von AKs geringe Bedeutung zu [23]. Bei Immunsupprimierten, zum Beispiel bei Organtransplantierten, gibt es klare Hinweise dafür, dass auch kutane Beta-HPV-Typen wie HPV 5 und 8, für die Entwicklung von „non melanoma skin cancer“ (NMSC) eine Rolle spielen. Diese HPV-Typen besitzen zwar kein direktes onkogenes Potenzial, haben aber einen indirekten Effekt auf die Hauttumorentstehung über Kompromittierung der Reparaturmechanismen bzw. des Abbaus UV-geschädigter Zellen [24–26].

Klinik

Aktinische Keratosen treten hauptsächlich an chronisch UV-exponierten Arealen auf, Prädispositionsstellen sind die sogenannten *Sonnenterrassen* wie Stirn, Wangen, Nase, Handrücken und bei Männern der unbehaarte Kopf und die Ohrmuscheln. Die im klinischen Gebrauch verwendete Klassifikation von AKs jeglicher Lokalisation bezieht sich nach Olsen [27] auf drei Schweregrade: Frühe AKs sind kaum sichtbar, aber als raue, unterschiedlich große Areale tastbar (AK Grad I, [Abb. 1a, b](#)).

Innerhalb von Monaten bis Jahren werden fortgeschrittene AKs deutlich sicht- und tastbar. Die einzelnen Läsionen sind rötlich, erhaben und nach peripher an Größe zunehmend (AK Grad II, [Abb. 1c, d](#)). Olsen Grad III ([Abb. 1d, e](#)) bezeichnet AKs von unregelmäßiger höckeriger Gestalt mit fest haftenden Hyperkeratosen. Werden diese entfernt, zeigt sich ein erosiver Untergrund. Sind großflächige Hautareale, wie z. B. die gesamte unbehaarte Kopfhaut betroffen, liegt eine sogenannte *Feldkanzerisierung* vor ([Abb. 2a](#)).

Die umliegende Haut von AK zeigt sich nahezu immer aktinisch geschädigt mit Teleangiektasien, aktinischer Elastose, Atrophie sowie Hypo- oder Hyperpigmentierungen. AKs sind in der Regel symptomfrei, gelegentlich bestehen Juckreiz, Berührungsempfind-

hautnah 2021 · 20:45–55 <https://doi.org/10.1007/s12326-021-00419-9>
© Der/die Autor(en) 2021

L. Borik-Heil · A. Geusau

Aktinische Keratosen. Pathogenese, Klassifikation und Therapieoptionen

Zusammenfassung

Aktinische Keratosen (AKs) sind definiert als intraepidermale Proliferation atypischer Keratinozyten auf UV-geschädigter Haut mit dem Potenzial, in ein invasives kutanes Plattenepithelkarzinom (PEK) fortzuschreiten. AKs zählen zu den häufigsten Dermatosen im dermatologischen Alltag mit hoher Morbidität insbesondere bei älteren oder immunsupprimierten Patienten. Eine frühe und konsequente Therapie von AKs spielt eine Schlüsselrolle in der Prävention invasiver PEKs der Haut. Ziel dieses Artikels ist es,

den aktuellen Wissensstand bezüglich der Pathogenese, der Klassifikationen und verfügbarer Therapieoptionen darzustellen, um zu einer optimalen Betreuung dieser Patienten beizutragen.

Schlüsselwörter

Frühe Plattenepithelkarzinome der Haut · Feldkanzerisierung · Atypische Keratinozyten · Immunsuppression · Präkanzeröse Erkrankungen

Actinic Keratoses. Pathogenesis, Classification and Treatment Options

Abstract

Actinic keratoses (AKs) are best defined as intraepidermal proliferation of atypical keratinocytes on ultraviolet (UV)-exposed skin with the potential to progress to invasive cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). AKs, which are among the most common skin conditions in the daily routine of dermatologists, are frequently found in older or immunosuppressed patients. Increased awareness of the diagnosis of AKs, as well as early and consistent treatment, play a key role in the prevention of invasive cSCC. This

article aims to outline the newest scientific knowledge with regard to pathogenesis, classifications and available treatment options for AKs, in the hope of contributing to a more effective treatment of these patients.

Keywords

Early squamous cell carcinoma of the skin · Field cancerization · Atypical keratinocytes · Immunosuppression · Precancerous conditions

lichkeit oder Entzündungszeichen [14]. Problematisch an der Olsen-Klassifikation ist, dass die klinische Einteilung und die Dicke der Hyperkeratose nicht mit der histologischen Differenzierung korrelieren [28].

» Zur quantitativen und qualitativen Beurteilung von AKs kann der AKASI-Score verwendet werden

Der klinische Befund ist nicht immer eindeutig: Pigmentierte AKs sind oft schwer von melanozytären Läsionen, bowenoiden Varianten vom Morbus Bowen abzugrenzen. Die aktinische Cheilitis stellt eine zu AKs analoge Veränderung meist

an den Unterlippen dar und imponiert als fleckig weißliche Verfärbung des Lippenrots, häufig mit aufsitzender Schuppenbildung ([Abb. 2b](#); [29]).

Zur standardisierten quantitativen und qualitativen Beurteilung von AKs kann ein evaluierter Score, der sogenannte AKASI-Score verwendet werden; dies ist das Akronym für „Actinic Keratosis Area and Severity Index“ [30]. Da die meisten AKs im Kopfbereich lokalisiert sind, wird bei diesem Score der Kopf in vier Bereiche unterteilt, wobei dem Capillitium (Kopfhaut) 40 %, der Stirn 20 %, der linken und rechten Gesichtshälfte je 20 % zugeordnet werden. Der Anteil der von AKs betroffenen Haut in jedem dieser Bereiche wird mit einem Gradung von 0 bis 6 beurteilt, die Intensität der Hautrötung, das Verteilungsmuster

Abb. 2 ▲ **a** Feldkanzerisierung: multiple aktinische Keratosen unterschiedlicher klinischer Grade am Capillitium, bei Zustand nach jahrelanger, intensiver UV-Exposition. **b** Aktinische Cheilitis: atroph veränderte, weißliche Lippenhaut bei stark ausgeprägter aktinischer Elastose; die Grenze zwischen Lippenrot und normaler Haut verläuft unscharf

der AKs und der Grad der palpablen Verdickung mit 0 bis 4.

Der Summenscore von 0 bis 18 wird mit dem Bereichskoeffizienten multipliziert, womit man für jeden Bereich des Kopfes einen Wert erhält. Für die Umsetzung dieses Scores in der Routine wurde eine Smartphone-gestützte App entwickelt. Ziel des Scores ist die Ermittlung der individuellen Risikostratifizierung und des Therapiebedarfs des Patienten. Abgesehen von einer signifikanten Assoziation zwischen der Höhe des AKASI-Scores und der Inzidenz von invasiven PEKs [31] konnte in Publikationen auch gezeigt werden, dass sich der Score in der Praxis zur Beurteilung des Therapieerfolges feldgerichteter Therapie eignet [32].

Diagnostik

Die Diagnose einer AK wird primär klinisch gestellt, bei Verdacht auf Morbus Bowen oder PEK ist allerdings eine Stanzbiopsie angezeigt. Bei nicht eindeutigen Befunden können die Dermatoskopie, optische Kohärenztomographie (OCT) oder konfokale Lasermikroskopie (KLM) zusätzliche Informationen liefern, wobei natürlich die Dermatoskopie die kostengünstigste – und üblicherweise verfügbare – Methode darstellt. Dermatoskopisch sind nichtpigmentierte AKs meist durch ein *Erdbeer-Muster* („strawberry pattern“; ■ **Abb. 3**) gekennzeichnet, womit das Bild von hellen, teils erhabenen

follikulären Öffnungen vor erythematösem Hintergrund gemeint ist [33].

Die Sensitivität der Dermatoskopie in der Diagnostik von AKs lag in einer Studie bei 98,7 %, die Spezifität bei 95 %, verglichen mit dem Goldstandard der Histologie [34]. Die optische Kohärenztomographie und konfokale Lasermikroskopie sind moderne Methoden, die eine Gesamtbeurteilung der Läsion in Form einer optischen Schnittbildgebung und eine Visualisierung subklinischer AKs im Areal der Feldkanzerisierung ermöglichen. Die diagnostische Sensitivität der beiden Verfahren bei sichtbaren, nichtpigmentierten AKs wird in der Literatur mit zwischen 90 und 100 % angegeben [35, 36].

Histologie und Klassifikationen

Die typische Histologie der AK ist charakterisiert durch einen Wechsel zwischen hyperpara- und orthohyperkeratotischer Verhornung, Akanthose und basaler Hyperzellularität mit Proliferation atypischer Keratinozyten. Es findet sich auch ein oberflächliches perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen. Die atypischen Keratinozyten weisen vergrößerte hyperchromatische Kerne auf, erhöhte mitotische Aktivität sowie eine Dyskeratose. Weiters können Zeichen aktinischer Schädigung vorliegen, wie epidermale Atrophie und aktinische Elastose [37]. Der Dysplasiegrad lässt sich anhand der Stadien der keratinozy-

Abb. 3 ▲ Auflichtmikroskopisches Bild einer aktinischen Keratose Grad I: „Strawberry pattern“ – ein typisches dermatoskopisches Merkmal der AK; auf erythematösem Hintergrund imponieren erhabene, von einem weißen Hof umgebene Haarfollikelöffnungen

tären intraepidermalen Neoplasie (KIN) einteilen. Entscheidend für die Abgrenzung zum invasiven PEK ist die intakte Basalmembran.

Aktinische Keratosen werden gemäß dem histologischen Klassifikationssystem nach Röwert-Huber in drei Gruppen eingeteilt: Als AK I werden Läsionen klassifiziert, bei denen die atypischen Keratinozyten nur im unteren Drittel der Epidermis zu finden sind, bei AK II erstrecken sie sich bereits auf die unteren zwei Drittel und bei AK III durchsetzen sie die gesamte Epidermis [38]. Allerdings erlaubt diese Einteilung keinen Rückschluss auf das Progressionsrisiko einer AK in ein PEK. Studien der letzten Jahre zum Proliferationsverhalten von AKs zeigen, dass eine Progression aus histologisch lediglich Grad-I-Läsionen direkt in ein PEK möglich ist und eine solche nicht unbedingt stufenweise erfolgen muss. Figueras und Mitarbeiter konnten zeigen, dass AKs vom Grad I sogar häufiger als jene vom Grad II bzw. III mit der Entwicklung eines invasiven PEK assoziiert sind und somit die klassische histologische Einteilung nach Röwert-Huber nicht mit dem biologischen Proliferationsverhalten basaler Keratinozyten korreliert [39].

Schmitz und Mitarbeitern gelang es, diese Diskrepanz zwischen klinischem

Verlauf und histologischer Risikostratifizierung mit Hilfe der sogenannten Pro-Klassifikation zu überbrücken. Dabei wird das Proliferationsmuster der basalen Keratinozyten in drei Grade (pro I–III) unterteilt: Atypische Keratinozyten kommen im Stratum basale vor (pro I, „crowding“), formieren sich zu kleinen Ausbuchtungen, die bis in die obere Schicht der papillären Dermis reichen (pro II, „budding“) oder zu größeren Ansammlungen fingerförmig in das Stratum papillare hineinragend (pro III, „papillary sprouting“; [40]). Läsionen, die als Stufen pro II und pro III klassifiziert sind, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit einer invasiven Progression, pro III-Läsionen zeichnen sich klinisch durch ein schlechteres Therapieansprechen und mögliche Schmerzhaftigkeit aus [41].

Therapie

Zur Frage, ob AKs immer und unbedingt therapiert werden müssen, besteht laut rezenter S3-Leitlinien 2020 keine hinreichende Evidenz dafür, dass sich bestimmte klinische oder histomorphologische Parameter in einer therapeutisch relevanten Konsequenz niederschlagen müssen [10]. Wie bereits eingangs erwähnt, kann eine Transformation in ein PEK bereits bei frühen, klinisch diskreten AKs stattfinden, weshalb für eine Therapieentscheidung nicht ein *Stufenplan* analog zum klinischen Grad einer AK herangezogen werden kann [10]. Fest

steht, dass AKs keiner histologischen Diagnostik bedürfen, wenn ein typischer klinischer Befund vorliegt. Ausnahmen sind Läsionen, die klinisch nicht eindeutig sind, bei Anzeichen auf eine Progression in ein PEK, oder bei Ausbleiben eines adäquaten Therapieansprechens der AKs [10].

» Die Therapieentscheidung sollte in Zusammenschau mehrerer Faktoren getroffen werden

Die Entscheidung, ob und wie AKs behandelt werden müssen, sollte in Zusammenschau mehrerer Faktoren getroffen werden, da es Risikopopulation und -faktoren mit erhöhter Progression von AKs in ein PEK gibt. Die Indikation für eine Therapie hängt somit von der Anzahl und Lokalisation der Läsionen ab, davon, ob eine Feldkanzerisierung besteht, ob beim Patienten bereits PEKs vorgelegen haben oder ob Komorbiditäten bzw. eine Immunsuppression bestehen.

Die Lebenserwartung und auch der Behandlungswunsch des Patienten, vor allem beim älteren Patienten, sind zu berücksichtigen [10]. Die rezenten Leitlinien geben evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich der Wahl der Therapieform, die – abhängig von verfügbaren Studien – nur bedingt vergleichend beurteilt werden können. Metaanalysen liefern zusätzliche Informationen, meist aber nur

in Bezug auf den Endpunkt des kompletten Ansprechens einer bestimmten Therapie.

Grundsätzlich unterscheidet man eine Therapie einzelner AKs – die *läsionsgerichtete Therapie* – und jene, bei der größere Areale behandelt werden, die sogenannte *feldgerichtete Therapie*. Bei Ersterer kommen ablative Verfahren zum Einsatz, Letztere sind in der Regel topische Therapien auf Gel- oder Creme-Basis. In der Praxis werden diese beiden Modalitäten oft in Kombination angewendet, z. B. nach einer läsionsgerichteten Vorbehandlung einzelner hyperkeratotischer AKs folgt eine feldgerichtete Therapie, oder nach einer Feldtherapie werden einzelne, verbliebene AKs noch zusätzlich lokal, meist mit einem ablativen Verfahren, therapiert oder exzidiert.

Ablative/läsionsgerichtete Therapien

Sichtbare Einzelläsionen können mittels *Kürettage* oder *Kryotherapie* entfernt bzw. behandelt werden, meist mit dem Resultat einer 70 % bis kompletten Remission. Bei der kostengünstigen Kryotherapie ist die zweimalige Kälteapplikation von 15–40 s – mit zwischenzeitlicher Auftauphase – essenziell. Es kommt dabei zur Bildung extra- und intrazellulärer Eiskristallen und zu einem „burst of cells“, – die Zellen werden zerstört – anschließend zur Blasen- und Krustenbildung [42]. Der Vorteil der Kryotherapie ist die schnelle Durchführbarkeit, nachteilig

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Übersicht der verfügbaren topischen Therapien für aktinische Keratosen. (Adaptiert nach: S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“, Langversion 1.1 – März 2020 [10])

Wirkstoff	Handelsname	Zugelassene Lokalisation	Maximale Fläche/Dosis	Anwendung	Effektivität ^a	Verträglichkeit ^b
5 % 5-FU	Efudix®	Gesamter Körper	500 cm ²	2-mal tgl. für 2–4 Wochen	+++ /++++	+++
0,5 % 5-FU + 10 % SS	Actikerall®	Gesamter Körper	25 cm ²	1-mal tgl. für 6–12 Wochen	+++	+++
3 % Diclofenac in 2,5 % HS	Solaraze®	Gesamter Körper	8 g pro Tag	2-mal tgl. für 60–90 Tage	++	+++ /++++
5 % Imiquimod	Aldara®	Kopf	5 × 5 cm ²	3-mal/Woche für (2-mal) 4 Wochen	+++	+++
3,75 % Imiquimod	Zyclara®	Kopf	200 cm ²	1-mal tgl. für 2-mal 2 Wochen	+++	+++
ALA-PDT	Ameluz®, Alacare®	Gesamter Körper	20 cm ²	1-mal alle 4–12 Wochen	+++ /++++	++
MAL-PDT	Metvix®	Gesamter Körper	20 cm ²	1-mal alle 4–12 Wochen	+++ /++++	++
Daylight MAL-PDT	Metvix®, Luxerm®	Gesamter Körper	20 cm ²	1-mal alle 4–12 Wochen	+++	+++ /++++

5-FU 5-Fluorouracil, SS Salizylsäure, HS Hyaluronsäure, PDT Photodynamische Therapie, ALA 5-Aminolävulinsäure, MAL Methyl-5-Aminolävulinat

^aSemiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten (+ = wenig effektiv, ++ = mäßig effektiv, +++ = effektiv, ++++ = sehr effektiv)

^bSemiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen (+ = schlecht verträglich, ++ = mäßig verträglich, +++ = gut verträglich, ++++ = sehr gut verträglich)

sind das Fehlen eines histologischen Befundes und die mögliche Abheilung mit fleckig-hypopigmentierten Narben. Bei Patienten mit multiplen AKs und Feldkanzerisierung hat eine Kombination der Kryo- mit einer topischen Therapie gegenüber der Monotherapie eine höhere Effizienz [43].

Wenig Niederschlag in der Literatur in Bezug auf Studien hat die *chirurgische Exzision* oder *Shave-Exzision* einzelner AKs, wobei eine oberflächliche Abtragung restriktiv erfolgen sollte, da mögliche maligne Veränderungen in der Tiefe nicht erfasst werden. Bei einer aktinischen Cheilitis mit ausgeprägten großflächigen Keratosen stellt die *Vermillionektomie* – die Exzision des Lippenrotes – die effektivste Therapie hinsichtlich einer Rezidivfreiheit dar [29]. Dabei wird das Lippenrot streifenförmig in horizontaler Richtung abgetragen und mittels Verschiebeplastik der Mukosa nach außen rekonstruiert; alternativ kommt eine Abtragung mittels ablativer Laserverfahren, oder eine photodynamische Therapie (s. unten) in Frage.

Ablative CO₂- und Erbium-YAG-Laser ermöglichen eine streng lokalisierte Gewebevaporisation der AKs mit gutem kosmetischem Resultat. Wie bei der Kryotherapie ist hier keine histologische

Untersuchung möglich. In einer Vergleichsstudie gegenüber Kryotherapie, zeigten die mit CO₂-Laser behandelten Patienten nach 12 Monaten ein wesentlich geringeres Ansprechen von nur 14 %, versus 53 % nach Kryotherapie [44]. Nach geltenden Leitlinien kann eine Behandlung mit ablativen Laserverfahren für einzelne oder multiple AKs des Grads I–III nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunkompetenten Patienten angeboten werden [10].

Topische/feldgerichtete Therapien

Die verschiedenen topischen Therapien der AKs sind in **Tab. 1** dargestellt; sie kommen sowohl für einzelne AKs als auch zur Flächentherapie der Feldkanzerisierung zum Einsatz. Der Vorteil einer feldgerichteten Therapie ist, dass auch subklinische Veränderungen miterfasst und sozusagen unter der Therapie demaskiert werden.

Die Datenlage zu *chemischen Peelings* von AKs mit z.B. Trichloressigsäure lässt aktuell keine Empfehlung zu. Im Vergleich zur photodynamischen Therapie (PDT, s. unten) kommt es zu einer schlechteren Abheilung der Läsionen sowie zu vermehrter Narbenbildung [45].

Das Zytostatikum *Ingenolmebutat* wurde im Jänner 2020 vom Markt genommen, da ein mögliches Risiko eines erhöhten Auftretens von PEK in den damit behandelten Arealen besteht. Dies hatte sich in nicht publizierten Studien im Vergleich zu Imiquimod gezeigt, und zwar traten PEK bei 6,3 % gegenüber 2 % der Patienten auf, die mit Imiquimod behandelt wurden. Eine noch höhere Inzidenz von NMSC wurde im Vergleich zu Imiquimod unter der Therapie mit dem verwandten Ingenoldisoxat festgestellt: 7,7 % gegenüber 2,9 % der Patienten [46]; es ist allerdings nicht ganz geklärt, ob dies in einem kausalen Zusammenhang mit Ingenolmebutat steht oder zufällig ist.

Im Folgenden werden die zugelassenen Therapien dargestellt.

Die Wirkung von *Diclofenac 3 % in Hyaluronsäure 2,5 %-Gel* basiert auf einer antiinflammatorischen COX2-Inhibition mit nachfolgender Hemmung der Zellteilung und Angiogenese und zeichnet sich auch bei großflächiger Anwendung durch gute Verträglichkeit aus. Entsprechend geltender Leitlinien sind damit einzelne oder multiple AKs des Grads I–II nach Olsen bei immunkompetenten Patienten zu behandeln

Abb. 4 ▲ Aktinische Keratosen – Therapie mit Imiquimod 5 % Creme: **a** vor Therapie, **b** nach 4 Wochen Therapie, **c** 1 Monat nach Therapieende; im frontoparietalen Bereich am Übergang zum unbehandelten Areal (Limitation der behandelbaren Fläche) finden sich noch Residuen, welche in einem weiteren Therapiezyklus behandelt werden können

[10]. Lokal kann eine leichte Rötung, Juckreiz und Schuppung auftreten.

Das Gel wird 2-mal täglich angewandt über längere Zeit, nämlich über 60 bis 90 Tage, für den Therapieerfolg ist somit eine gute Compliance des Patienten entscheidend. Die Höchstmenge von 8 g pro Tag sollte nicht überschritten werden. Die unterschiedlichen Ansprechraten von 25 bis 90 % sind darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche AK-Grade bzw. auch Feldkanzerisierung behandelt wurden [47]. Eine Diclofenac-Allergie gilt als Kontraindikation für diese Therapie.

Der topische Immunmodulator *Imiquimod* bindet an den Toll-like-Rezeptor 7, insbesondere von Makrophagen der Haut und provoziert über eine Entzündungsreaktion die Freisetzung von Zytokinen wie TNF- α , Interleukin-1 und Interferon- α , welches antivirale und antitumorogene Wirkung besitzt. Imiquimod wirkt als Immunmodulator, über Immunzellen wird eine Abstoßung der geschädigten Zellen vermittelt. Das Medikament ist seit 2011 für die Behandlung von AKs zugelassen und als 5 % bzw. 3,75 % Creme erhältlich.

Bei der 5%igen Creme darf die behandelte Fläche am Kopf 5×5 cm nicht überschreiten. Das Behandlungsschema sieht die wöchentliche 3-malige Applikation für 4 Wochen vor. Bei der 3,75%igen Creme ist für die Behandlung ein Areal von maximal 200 cm^2 erlaubt. Die Anwendung erfolgt in 2 Zyklen, zu Beginn einmal täglich über 2 Wochen, gefolgt

von einer zweiwöchigen Pause, anschließend nochmals zwei Wochen Therapie. Der gewollte Effekt sind Rötungen und entzündliche Reaktionen bis hin zu nässenden Erosionen und Krustenbildung, welche mit dem Ausmaß der zellulären Veränderungen korrelieren (Abb. 4). Bei einer sehr starken Reaktion muss die Therapie früher beendet werden, was eine engmaschige Kontrolle des Patienten unter Therapie erfordert. Systemische Reaktionen wie Fieber, Gelenk-, Muskel- oder Kopfschmerzen sind selten.

In einer Vergleichsstudie von Gollnick und Mitarbeitern konnte bei einer Nachbeobachtungszeit von mehreren Jahren klar eine Überlegenheit von 5%igem Imiquimod gegenüber Diclofenac 3 % in Hyaluronsäure 2,5 %-Gel gezeigt werden: Nach drei Jahren hatten nur 5,4 % der mit Imiquimod behandelten Patienten Grad-III-AKs oder ein PEK im Behandlungsareal entwickelt, im Gegensatz zu 11 % der Patienten, die Diclofenac erhalten hatten [48]. In Zusammenhang mit Imiquimod gibt es auch Berichte über Kombinationen mit anderen feldgerichteten Therapien, und zwar sequenziell, mit zum Beispiel photodynamischer Therapie (PDT) oder mit 5-Fluorouracil 5 % Creme, die in Synergie zu einer höheren Heilungsrate führten [49, 50].

Das 5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon, das die Synthese der Pyrimidinnukleotide der DNA hemmt und wird als in Creme-Form seit mehr als 40 Jahren in der Behandlung von AKs verwendet. Wie auch die anderen feld-

gerichteten Therapien führt es im Behandlungsareal zu Rötungen, brennenden Schmerzen und zu Erosionen bis hin zu Ulzerationen (Abb. 5). Auch hier korreliert das Ausmaß der Reaktion mit dem Grad der Dysplasie. 5-FU 5 % Creme wird in der Regel ein- bis zweimal täglich, zwei bis vier Wochen lang appliziert, auf einer Fläche von maximal 500 cm^2 . Bei sehr starker Lokalreaktion muss die Therapie früher beendet werden.

Von vier topischen AK-Therapien hat sich in einer 2019 im *New England Journal of Medicine* publizierten prospektiven randomisierten Vergleichsstudie an insgesamt 624 Patienten, 5-FU 5 % Creme als die wirksamste gezeigt [51]. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, bei dem 12 Monate nach der letzten Behandlung 75 % der Läsionen abgeheilt waren. Diesen Endpunkt erreichten 74,7 % der Patienten mit 5-FU, gefolgt von Imiquimod 5 % Creme (53,9 %), MAL-PDT (37,7 %) und Ingenolmebutat (28,9 %).

5-Fluorouracil gibt es auch in einer 0,5%igen Zubereitung in Kombination mit 10%iger Salizylsäure, wobei die keratolytische Wirkung der Salizylsäure den zytostatischen Effekt von 5-FU verstärkt. Dieses Kombinationspräparat ist zur Therapie von AK Grad I–II nach Olsen zur einmal täglichen Applikation für bis zu 12 Wochen und eine maximale Fläche von 25 cm^2 zugelassen. Diverse Studien zeigen eine Überlegenheit gegenüber Diclofenac-Natrium

Abb. 5 ▲ Feldkanzerisierung am Capillitium – Therapie mit 5-Fluorouracil 5 % Creme: **a** vor Therapie, **b** nach 14-tägiger Applikation 1-mal täglich

3 % in Hyaluronsäure 2,5 %-Gel sowie Kryotherapie [52–54].

Bei Patienten mit einem Polymorphismus der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) können systemische Nebenwirkungen wie zum Beispiel eine schwere Agranulozytose auftreten. Bei Patienten unter virustatischer Therapie mit Brivudin besteht eine absolute Kontraindikation für eine gleichzeitige oder zeitnahe topische Behandlung mit 5-FU Creme (Mindestabstand 4 Wochen), da Brivudin die DPD hemmt und toxische Konzentrationen von 5-FU akkumulieren können.

Für die *photodynamische Therapie* (PDT) werden die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), ihr Ester Methyl-5-Aminolävulinat (MAL) oder Methyl-Amino-Oxopentanoat (MAOP) auf die zu behandelnde Fläche appliziert. Diese Substanzen reichern sich selektiv in den atypischen Keratinozyten an und werden in den körpereigenen Photosensibilisator Protoporphyrin IX (PPIX) umgewandelt. Durch eine Photoaktivierung mit Licht in geeigneter Wellenlänge kommt es zur Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies und zur Zellschädigung und selektiven Zerstörung der Tumorzellen [10].

Die PDT kann sowohl läsions- als auch feldgerichtet eingesetzt werden. Ein konventionelles PDT-Protokoll beinhaltet zum Beispiel die Applikation von 16,0 % MAL Creme, ca. 1 mm dick

auf die Läsion und die umgebende Haut aufgetragen, und eine anschließende Abdeckung mit einem lichtundurchlässigen Okklusivverband für drei Stunden. Danach wird der Verband abgenommen, das Areal mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült und mit Rotlicht des Spektrums 570–670 nm in einer Gesamtdosis von 75 J/cm² bestrahlt. Die Verwendung von Rotlicht mit schmalere Spektrum (~630 nm) erfordert eine Lichtdosis von 37 J/cm². Eine weitere Sitzung erfolgt nach einer Evaluierung. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist die PDT zur Behandlung einzelner und multipler AKs Olsen Grad I–II sowie der Feldkanzerisierung geeignet [10]. Die Abheilungsraten liegen im Kopf- oder Gesichtsbereich bei 81–92 %; akrale Läsionen zeigen generell eine geringere Ansprechrate [55].

Für viele Läsionen ist eine Vorbehandlung, zum Beispiel die Ablation oder Mikrodermabrasion von Hyperkeratosen zu empfehlen, um die Photosensitivität zu erhöhen. Für nicht allzu dicke einzelne aktinische Keratosen steht auch ein 5-ALA-Pflaster zur Verfügung. Wegen der während der Bestrahlung oft heftigen Schmerzen sind eine vorangehende Infiltrationsanästhesie, Schmerzmedikation und eine ausreichende Kühlung erforderlich.

Eine neuere und weniger schmerzhafte Variante der konventionellen PDT

ist die Tageslicht-PDT, bei der nach vorheriger Auftragung eines chemischen Lichtschutzfilters, der Photosensibilisator dünn auf Gesicht und Capillitium großflächig aufgetragen und der Patient anschließend innerhalb von 30 min bei geeigneten Wetterbedingungen – üblicherweise im April bis September – für zwei Stunden dem Tageslicht ausgesetzt wird [10]. Rezente Studien zeigen die Gleichwertigkeit der Tageslicht-PDT mit der konventionellen Methode [56]. Das kosmetische Ergebnis der PDT ist meist sehr gut, die Hautoberfläche wird insgesamt glatter und etwaige Hyperpigmentierungen blassen ab [57].

Die Pflaster-PDT mit 5-ALA stellt auch für die Behandlung der aktinischen Cheilitis – neben der genannten Lasertherapie – eine, wie in Studien gezeigt wurde, wirksame nichtchirurgische Behandlungsoption dar. In einer Studie von Radakovic und Mitarbeitern kam es drei Monate nach der PDT – ein- bzw. zweimalig (nach zwei Wochen) durchgeführt – zur Remission von 80 % der Läsionen [58], wie die retrospektive Analyse zeigte.

In einer prospektiven Studie, ebenfalls an Patienten mit aktinischer Cheilitis durchgeführt, konnten dieselben Autoren diese Heilungsrate von 84 %, bei einer Nachbeobachtung von einem Jahr, bestätigen [59]. Eine andere Studie zeigte, dass bei der Behandlung der aktinischen Cheilitis die Kombination von PDT mit nachfolgender Imiquimod 5 % Creme zu einer Abheilung bei 79 % der Patienten führte und sich diese Kombinationstherapie im Vergleich zur konventionellen PDT mit 69 % Abheilung als überlegen herausstellte [60].

Für die topische Behandlung von AKs im Gesicht oder auf der Kopfhaut steht in Europa eine neue Substanz – *Tirbanibulin*, ein Mikrotubuli-Inhibitor – kurz vor der Zulassung. In den USA ist Tirbanibulin bereits seit Dezember 2020 von der FDA zugelassen und wird voraussichtlich im ersten Quartal 2021 unter dem Handelsnamen Klisyri® auf den Markt kommen. Das Wirkprinzip beruht auf der Blockade der intrazellulären Protein-Tyrosin-Kinase Src, welche vermehrt in AKs exprimiert wird und bei Progression der AK zum PEK eine Rolle spielt.

Durch die spezifische Hemmung der Scr-Kinase werden geringere Wirkstoffkonzentrationen benötigt, dies erklärt auch geringe Nebenwirkungen, die sich meist nur in Form von lokalem Juckreiz oder leichter Irritation äußern.

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanz für die Therapie von AKs im Gesichts- und Kopfbereich konnte in zwei doppelblind-randomisierten Vehikel-kontrollierten Phase-III-Studien an insgesamt 702 Patienten gezeigt werden und führte zur Zulassung: Die einmal tägliche Applikation von Tirbanibulin-Salbe 1 % an fünf aufeinander folgenden Tagen führte bei 44 % bzw. 54 % der Patienten im Vergleich zu 5 % bzw. 13 % der Vehikel-behandelten Kontrollpatienten bei einer Nachbeobachtungszeit von 57 Tagen zur vollständigen Abheilung der AKs; die partielle Abheilungsrate (>75 % der AKs) lag bei 68 % bzw. 76 % der Patienten im Vergleich zu 16 % bzw. 20 % der Vehikel-behandelten Kontrollpatienten [61].

Aktinische Keratosen im Szenario der Immunsuppression

Immunsupprimierte Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein signifikant erhöhtes Risiko, kutane PEK und deren Vorstufen – AKs – zu entwickeln. Das betrifft Patienten mit z. B. chronisch myeloischer Leukämie oder iatrogen immunsupprimierte Patienten beispielsweise nach Organtransplantation. Ähnliche Risikofaktoren findet man bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen oder entzündlichen Darm-erkrankungen [62, 63].

» Immunsupprimierte Patienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko, kutane PEK und AKs zu entwickeln

Wie beim Immunkompetenten spielen für die Hauttumorentstehung dieselben Faktoren eine Rolle; der Unterschied liegt in einer kompromittierten Immunüberwachung, der sogenannten *Immunosurveillance*; darunter versteht man das Vermögen des Immunsystems, neoplastisch veränderte Zellen zu erkennen und zu eli-

minieren. Eine eingeschränkte Immunüberwachung führt zum Überleben maligner Zellen [64, 65] und zur beschleunigten Progression von AKs in Richtung PEK. Aus diesem Grund stellen AKs beim organtransplantierten Patienten (OTP) in jedem Fall eine Behandlungsindikation dar [10].

In einer rezent publizierten systematischen Analyse wurden acht randomisierte Studien mit insgesamt 242 OTPs ausgewertet. Dabei zeigte sich bei diesen Patienten das beste Ansprechen unter MAL-PDT mit einer Abheilungsrate von 75 %, gefolgt von Imiquimod mit 27–62 % und Diclofenac 3 % in Hyaluronsäure 2,5 %-Gel mit 41 % und 11 % mit dem 5-FU [66]. Beim OTP kann auch die immunsuppressive Therapie reduziert bzw. auf einen mTOR-Inhibitor umgestellt werden.

Primär- und Sekundärprävention

In der *Primärprävention* der AKs, der Vorläuferläsion des PEK, sollen ganz allgemeine Maßnahmen eingehalten werden. Dazu gehört das Meiden der Sonne zwischen 11 und 15 Uhr und die konsequente Anwendung von Sonnenschutzmittel die UV-A und UV-B mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF 50) filtern. Bei Patienten mit AKs sollte ein Sonnenschutzmittel an den lichtexponierten Arealen täglich angewandt werden – auch an bewölkten Tagen oder im Schatten, die UV-Strahlung beträgt dort immer noch 50 %.

Dem Tragen geeigneter Kleidung und Kopfbedeckung, die eine gute Barriere für die UV-Strahlung darstellen, kommt Bedeutung zu, im Allgemeinen ist ein dicht gewebter, dunkler Stoff am wenigsten durchlässig für UV-Strahlen. Manche Textilien, die auch als Hüte verfügbar sind, haben durch spezielle Webtechniken oder Imprägnierungen einen besonderen UV-Schutz und gelten als sogenannte UV-Schutzkleidung.

In der *Sekundärprophylaxe* geht es darum, die Entstehung neuer Läsionen bzw. die Entwicklung von PEK bei Patienten mit AKs zu verhindern. An erster Stelle steht die suffiziente Lokaltherapie der AKs, gefolgt von einer *Chemoprävention*. Dafür kann nebenwirkungsfrei das Vitamin-B3-Derivat Nicotinamid einge-

setzt werden, in einer täglichen Dosis von 2-mal 500 mg. Das Wirkprinzip beruht auf seinem antioxidativen Effekt, der eine Verbesserung des DNA-Reparaturmechanismus bewirkt. In einer großen randomisierten Studie mit 386 Patienten, die in den vorangegangenen fünf Jahren mindestens zwei NMSC entfernt bekommen hatten, wurde Nicotinamid in einer Dosis von 2-mal 500 mg/Tag eingesetzt.

Die Rate neuer NMSC nach 12 Monaten Therapie war um 20 % und die von PEK um 30 % niedriger als im Placebo-Arm. Der Effekt hielt allerdings nach Absetzen der Therapie nicht an [67]. Ein ähnliches Ergebnis ließ sich auch für OTPs bestätigen [68]. Zur Chemoprophylaxe mit systemischen oder topischen Retinoiden gibt die aktuelle Leitlinie keine Empfehlung, dies vor allem auch deshalb, weil der antiproliferative und die Differenzierung der Keratinozyten fördernde Effekt auch nur auf die Zeit der Einnahme beschränkt ist, dieser aber, abhängig von der Dosis, mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen wie Mukositis, Leberenzym- und Lipiderhöhungen, Muskel- oder Gelenkschmerzen einhergeht [69–71].

Fazit für die Praxis

- Aktinische Keratosen sind als präinvasive kutane Plattenepithelkarzinome zu bewerten und als solche auch zu behandeln.
- Ihre Diagnose wird üblicherweise klinisch gestellt, eine Biopsie ist nur bei Verdacht auf ein invasives Karzinom oder bei klinisch-diagnostischen Unklarheiten notwendig.
- Die Progression einer aktinischen Keratose in ein Plattenepithelkarzinom ist auch aus diskreten Läsionen möglich und erfolgt nicht unbedingt nur aus höhergradigen aktinischen Keratosen.
- Welche der zur Verfügung stehenden Therapien angewandt wird, richtet sich nach individuellen Patientenfaktoren, ob der Patient zum Beispiel eine immunsuppressive Therapie einnimmt oder bereits Plattenepithelkarzinome hatte, und nach Art und Anzahl der einzelnen Läsionen.

- Liegt eine Feldkanzerisierung vor, muss die das gesamte Feld einer Behandlung unterzogen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Geusau

Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alexandra.geusau@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Borik-Heil und A. Geusau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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.

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. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA (2017) Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol* 177(2):350–358
2. Pinkus H (1958) Keratosis senilis: a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 29:193–207
3. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A (2013) The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 169:502–518
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2017) Krebs in Deutschland Bd. 11
5. Green AC (2015) Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol* 46:1–7
6. Ferrándiz C, Plazas MJ, Sabaté M, Palomino R, EPIQA Study Group (2016) Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 107(8):674–680
7. Flohil SPC, Van der Leest RJT, Dowlatshahi EA, Hofman A, Vries E, Nijsten T (2013) Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 133(8):1971–1978
8. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F (2014) Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol* 171(6):1415–1421
9. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A (2011) Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 164:291–307
10. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020) S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.0, März
11. Haluza D, Simic S, Hölte 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* 32(1):11–21
12. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al (2009) Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the veterans affairs topical Tretinoin Chemoprevention trial. *Cancer* 115(11):2523–2530
13. Quaedvlieg PJF, Tirsí E, Thissen MR, Kerkels GA (2006) Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 16(4):335–339
14. Reinehr C, Bakos R (2019) Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 94(6):637–657
15. Smit P, Plomp E, Neumann HAM, Thio HB (2013) The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27(6):667–671
16. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, Falk M (2020) Actinic keratosis diagnosis and increased risk of developing skin cancer: a 10-year cohort study of 17,651 patients in Sweden. *Acta Derm Venereol* 100:adv128
17. Nomura T, Nakajima H, Hongyot T et al (1997) Induction of cancer, actinic keratosis, and specific p53 mutations by UVB light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res* 57(11):2081–2084
18. Zaravinos A, Kanellou P, Spandidos DA (2010) Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and non-melanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 162:325–331
19. Schmitz L, Grinblat B, Novak B et al (2019) Somatic mutations in kinetochore gene KNTN1 are associated with basal proliferating actinic keratoses and cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(8):1535–1540
20. Hu B, Castillo E, Harewood L et al (2012) Multifocal epithelial tumors and field cancerization from loss of mesenchymal CSL signaling. *Cell* 149:1207–1220
21. Willenbrink TJ, Ruiz E, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A (2020) Field cancerization: definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 83(3):709–717
22. Saenz-Sardà X, Carrato C, Pérez-Roca L et al (2018) Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to invasion in squamous cell carcinomas originated from actinic keratosis through the differentiated pathway, whereas proliferation plays a more significant role in the classical pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(4):581–586
23. Stockfleth E, Terhorst D, Hauschild A et al (2012) Aktinische Keratosen. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:1–27
24. Jackson S, Storey A (2000) E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 19(4):592–598
25. Pfister H (2003) Human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:52–56
26. Giampieri S, Storey A (2004) Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br J Cancer* 90:2203–2209
27. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C et al (1991) A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 24:738–743
28. Heerfordt IM, Nissen CV, Poulsen T, Philipsen PA, Wulf HC (2016) Thickness of actinic keratosis does not predict dysplasia severity or P53 expression. *Sci Rep* 6:33952
29. Carvalho MVF, de Moraes SLD, Lemos CAA (2019) Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 25:972–981
30. 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* 31(8):1295–1302
31. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Dirschka T (2018) Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(5):752–756
32. Schmitz L, Dobbeler C, Gupta G et al (2018) Photodynamic therapy leads to significant improvement of actinic keratosis area and severity index (AKASI). *Photodiagnosis Photodyn Ther* 21:66–70
33. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K et al (2012) Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intra-epidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 66(4):589–597
34. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J et al (2012) Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol* 148(10):1159–1164
35. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E et al (2016) Defining field cancerization of the skin using noninvasive optical coherence tomography imaging to detect and monitor actinic keratosis in ingenol mebutate 0.015%-treated patients. *J Clin Aesthet Dermatol* 9(5):18–25
36. Nguyen KP, Poppelman M, Hoogendoorn L, Van Erp PEJ, Gerritsen MJP (2016) The current role of in vivo reflectance confocal microscopy within the continuum of actinic keratosis and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Eur J Dermatol* 26(6):549–565
37. Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W (2019) *Dermatopathologie*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S 198

38. Rwert-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* 156:8–12
39. Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X, Musulen E, Ferrndiz C, Ariza A (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* 29:991–997
40. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G et al (2017) Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns—a proposed classification adjustment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(5):745–751
41. Schmitz L, Gambichler T, Kost C et al (2019) Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol* 180(4):916–921
42. 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* 9(6):e96829
43. 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* 180(4):740–748
44. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P (2014) Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 170(5):1114–1121
45. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A (2017) Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol* 176(5):1155–1161
46. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato>. Zugegriffen: 08.01.2021
47. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W (2012) Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD4415–12
48. 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* 34(1):82–89
49. Tangheiti EA, Hamann C, Tangheiti M (2015) A controlled comparison study of topical fluorouracil 5% cream pre-treatment of aminolaevulinic acid/photodynamic therapy for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol* 14(11):1241–1244
50. Heppt MV, Steeb T, Leiter U, Berking C (2019) Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a metaanalysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(5):863–873
51. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans P et al (2019) Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med* 380(10):935–946
52. Simon JC, Dominicus R, Karl L, Rodrguez R, Willers C, Dirschka T (2015) A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(5):881–889
53. Stockfleth E, 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* 7(1):81–96
54. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C (2012) Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 22(3):370–374
55. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Sguin N et al (2019) European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications—actinic keratoses, Bowen’s disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33:2225–2238
56. Tampa M, Sarbu MI, Matei C (2019) Photodynamic therapy: a hot topic in dermato-oncology. *Oncol Lett* 17(5):4085–4093
57. 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-RhodoLED lamp. *Br J Dermatol* 175(4):696–705
58. Radakovic S, Tanew A (2017) 5-aminolaevulinic acid patch-photodynamic therapy in the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 33:306–310
59. Radakovic S, Dangl M, Tanew A (2020) 5-Aminolaevulinic acid patch (Alacare) photodynamic therapy for actinic cheilitis: data from a prospective 12-month follow-up study on 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34(9):2011–2015
60. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C (2019) Treatments of actinic cheilitis: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 83(3):876–887
61. Blauvelt A, Kempers S, Forman S et al (2019) Tirbanibulin ointment 1%, a novel inhibitor of tubulin polymerization and SRC kinase signaling, for the treatment of actinic keratosis (AK): Results from two pivotal phase III studies. Fall Clinical Dermatology Conference, Las Vegas, October 17–20. <https://doi.org/10.25251/skin.4.supp.62>
62. Harwood CA, Arron ST, Proby CM et al (2017) Organ transplantation and cutaneous squamous cell carcinoma: progress, pitfalls and priorities in immunosuppression-associated keratinocyte carcinoma. *Br J Dermatol* 177(5):1150–1151
63. Leiter U, Gutzmer R, Alter M et al (2020) Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hautarzt* 71:597–606
64. Harwood CA, Toland AE, Proby CM et al (2017) The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 177(5):1217–1224
65. Plasmeijer E, Sachse MM, Gebhardt C, Geusau A, Bouwes Bavinck JN (2019) Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance—the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(Suppl 8):33–37
66. Heppt MV, Steeb T, Niesert AC et al (2019) Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. *Br J Dermatol* 180:43–50
67. Chen AC, Martin AJ, Choy B et al (2015) A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 373:1618–1626
68. Drago 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* 27:382–385
69. Kadakia KC (2012) Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). *Cancer* 118(8):2128–2137
70. Herold M, Good AJ, Nielson CB, Longo MI (2019) Use of topical and systemic retinoids in solid organ transplant recipients: update and review of the current literature. *Dermatol Surg* 45(12):1442–1449
71. Ianhez M, Fleury LFF, Miot HA, Bagatin E (2013) Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 88(4):585–593

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in verffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.