

# Diagnose und Therapie aktinischer Keratosen

## Diagnosis and therapy of actinic keratosis

Janis Raphael Thamm  | Julia Welzel | Sandra Schuh 

Klinik für Dermatologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Augsburg

### Korrespondenzanschrift:

Janis Raphael Thamm, Klinik für Dermatologie  
und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg,  
Sauerbruchstraße 6 86179 Augsburg.  
Email: [janis.thamm@uk-augsburg.de](mailto:janis.thamm@uk-augsburg.de)

Janis Raphael Thamm  
Finanzielle Interessen: Ja  
Erklärung zu nicht-finanziellen  
Interessen: Keine

Julia Welzel  
Finanzielle Interessen: Ja  
Erklärung zu nicht-finanziellen  
Interessen: DDG

Sandra Schuh  
Finanzielle Interessen: Ja  
Erklärung zu nicht-finanziellen  
Interessen: Keine

### Zusammenfassung

Aktinische Keratosen (AK) sind frühe kutane Plattenepithelkarzinome (PEK) in situ. Chronische UV-Exposition der Haut und weitere individuelle Faktoren wie anhaltende Immunsuppression sind Risikofaktoren für ihre Entwicklung und maligne Transformation. Weniger das klinische Erscheinungsbild (Olsen I–III) der AK als vielmehr histologische Kriterien wie basale Zellatypien (AK I) und basale Keratinozytenproliferation (PRO-Score) scheinen das Risiko einer malignen Transformation zu bestimmen. Allerdings werden auf Grund der Invasivität der Probebiopsie diese histologischen Kriterien nicht regelhaft bestimmt. Nichtinvasive bildgebende Verfahren, wie die optische Kohärenztomographie (OCT) und die konfokale Laser-mikroskopie (KLM), können bei der klinischen Differenzierung zwischen AK, Morbus Bowen und PEK helfen. Die konfokale Line-Field-OCT (LC-OCT) ermöglicht darüber hinaus bei zellulärer Auflösung die nichtinvasive Bestimmung des PRO-Score. Zur Therapie der AK sind sowohl läsions- als auch feldgerichtete Verfahren zugelassen. Sie müssen unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und Präferenzen des Patienten ausgewählt werden. Allerdings treten in bis zu 85% der Fälle behandelte AK innerhalb eines Jahres Rezidive auf. Inwieweit diese bildgebenden Technologien geeignet sind, die nichtinvasive Nachsorge von AK zu ermöglichen und Rezidive beziehungsweise invasiven Progress frühzeitig zu erkennen, muss in weiteren klinischen Studien evaluiert werden.

### SCHLÜSSELWÖRTER

Aktinische Keratose, konfokale Line-Field-OCT, konfokale Lasermikroskopie, Nichtinvasive Bildgebung, Photodynamische Therapie, PRO-Score, Topische Therapie

### Summary

Actinic keratosis (AK) is considered a chronic and recurring in situ skin neoplasia, with a possible transformation into invasive squamous cell carcinoma (SCC). Among others, predominant risk factors for development of AK are UV-light exposure and immunosuppression. Basal epidermal keratinocyte atypia (AK I) and proliferation (PRO Score) seem to drive malignant turnover, rather than clinical appearance of AK (Olsen I–III). Due to the invasiveness of punch biopsy, those histological criteria are not regularly assessed. Non-invasive imaging techniques,

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Authors. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

such as optical coherence tomography (OCT), reflectance confocal microscopy (RCM) and line-field confocal OCT (LC-OCT) are helpful to distinguish complex cases of AK, Bowen's disease and SCC. Moreover, LC-OCT can visualize the epidermis and the papillary dermis at cellular resolution, allowing real-time PRO Score assessment. The decision-making for implementation of therapy is still based on clinical risk factors, ranging from lesion- to field-targeted and ablative to non-ablative regimes, but in approximately 85% of the cases a recurrence of AK can be observed after a 1-year follow-up. The possible beneficial use of imaging techniques for a non-invasive follow-up of AK to detect recurrence or invasive progression early on should be subject to critical evaluation in further studies.

#### KEYWORDS

Actinic keratosis, confocal laser microscopy, line-field confocal optical coherence tomography, non-invasive imaging, photodynamic therapy, PRO score, topical therapy

## EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE AKTINISCHER KERATOSEN

Aktinische Keratosen (AK) sind frühe in-situ Karzinome der Haut und gelten als Vorläufer invasiver Plattenepithelkarzinome (PEK), die sich aus atypischen Keratinozyten entwickeln. Daher werden aktinische Keratosen auch als In-situ-Neoplasie bezeichnet. Man vermutet, dass circa 60% der PEK aus AK hervorgehen.<sup>1</sup> Das PEK macht circa 20% des nichtmelanozytären Hautkrebses (NMSC) beziehungsweise des *keratinocyte cancer* (KC) aus und ist daher nach dem Basalzellkarzinom (BCC) die zweithäufigste Form von nichtmelanozytärem Hautkrebs bei immunkompetenten Patienten.<sup>2</sup> AK manifestieren sich gewöhnlich an lichtexponierten Stellen, wie dem Kapillitium, den Handrücken oder den Unterarmen. Daher wird die kumulative Menge an UV-Lichtexposition im Laufe des Lebens als der wichtigste Grund für die Manifestation von AK angesehen. Andere Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, der Hauttyp (Fitzpatrick I und II) und die Immunsuppression tragen darüber hinaus zu dem Risiko bei, AK zu entwickeln.<sup>3</sup> Man schätzt, dass die Prävalenz von AK in der Gruppe der 60–69-Jährigen bei 4,6% liegt, während die Prävalenz in der Gruppe der über 80-Jährigen sich nahezu auf 14,57% verdreifacht hat.<sup>4</sup> In der deutschen Bevölkerung führte die Untersuchung von 90 800 Personen zu einer geschätzten Prävalenz der AK von 2,7% in allen Altersgruppen, während in der älteren Bevölkerung 11,5% der 60 bis 70 Jahre alten Patienten an AK erkrankt sind.<sup>5</sup> Außerdem wurde festgestellt, dass die männliche Bevölkerung in höherem Maß (3,5%) von AK betroffen sind als die weibliche (1,5%).<sup>3</sup>

Während für Patienten mit multiplen AK das Lebenszeitrisiko für die maligne Transformation zum PEK bei 6%–10% liegt, reicht das jährliche Risiko für die maligne Entartung einzelner aktinischer Keratosen von 0,03%–20%.<sup>1,5,6</sup> Weiterhin kann in über 85% der Fälle der behandelten AK nach einem Jahr Nachsorge ein Rezidiv beobachtet werden, weshalb AK als chronisch rezidivierende Erkrankung angesehen werden.<sup>7</sup> Die alternde Gesellschaft und die

hohe Rezidivrate können teilweise erklären, warum die Behandlung von AK eine aufwändige und kostspielige Aufgabe ist, die eine geschätzte jährliche finanzielle Belastung von nahezu 1 bis 1,68 Milliarden US Dollar für das amerikanische Gesundheitssystem darstellt.<sup>8,9</sup> Diese Ausgaben umfassen die Untersuchung von jährlich fast zehn Millionen Patienten mit aktinisch geschädigter Haut.<sup>8</sup> Die Belastung kann in einer weiter alternden Gesellschaft noch ansteigen und wird durch die Tatsache unterstützt, dass sich die Inzidenz von PEK in den letzten 30 Jahren in der deutschen Bevölkerung teilweise sogar vervierfacht hat.<sup>3</sup> Zudem sagen Leiter et al. für das Jahr 2030 voraus, dass die Inzidenz von nichtmelanozytärem Hautkrebs sich erneut verdoppeln wird, mit einer kontinuierlich langfristig weiter ansteigenden Inzidenz.<sup>2</sup> Die Entwicklung von AK und das Fortschreiten zu einem invasiven PEK ist multifaktoriell und wird von einer Vielzahl an endogenen und exogenen Faktoren vorangetrieben. Auf genetischer Ebene wirkt *TP53* als ein Tumorsuppressorgen im menschlichen Genom, welches zahlreiche Zellzyklusmechanismen kontrolliert und eine zentrale Rolle in der Regulation der Zellproliferation und Induktion von Apoptose in mutierten Zellen spielt. Mutationen von *TP53* werden vor allem in menschlichem Tumorgewebe gefunden, darunter auch bei PEK, bei dem Mutationen von *TP53* in ungefähr 50% der Fälle gefunden werden.<sup>10–12</sup> Sonnenlicht und vor allem UVB-Strahlung wurde als Karzinogen identifiziert, welches in der Lage ist, *TP53* zu verändern.<sup>13</sup> *TP53*-Mutationen, die in UVB-induzierten Hautarealen von Mäusen gefunden wurden, ähneln den Mutationen beim PEK, was vermuten lässt, dass diese Läsionen die Vorläufer eines PEKs sind.<sup>14</sup> Eine charakteristische UVB induzierte Mutation im *TP53*-Gen ist die Umwandlung von Cytidin zu Thymidin, was zu einem Funktionsverlust des *TP53* Genprodukts führt.<sup>15</sup> Neben *TP53* kommen auch andere zusätzliche Mutationen im Genom in Frage, das Risiko für Atypien in einem Keratinozyten zu erhöhen oder eine unkontrollierte Zellproliferation zu stimulieren. Des Weiteren ist von Mutationen im *KNSTRN*-Onkogen bekannt, dass

sie diese Zellatypien vorantreiben.<sup>16</sup> Diese Mutationen wurden in 19% der PEK und in 13% der AK beobachtet, während sie nie in gesunder Haut gefunden wurden.<sup>15</sup> Neben genomischen Mutationen in AK scheinen andere Kofaktoren die maligne Transformation von AK zu stimulieren. Es wird vermutet, dass in bis zu 30% der Fälle bei Manifestationen eines Tumors virale Infektionen wie das humane Papillomavirus (HPV) eine kostimulierende Rolle bei der Karzinogenese einnehmen. Während die Rolle von HPV in der Entwicklung von nichtmelanozytärem Hautkrebs immer noch kontrovers in der Literatur diskutiert wird, kann bei Patienten mit insbesondere iatrogener Immunsuppression ein signifikantes Risiko für die Entwicklung von nichtmelanozytärem Hautkrebs beobachtet werden.<sup>17</sup> Auch wenn es bei bestehender medikamentöser Immunsuppression wahrscheinlicher ist, dass der nichtmelanozytäre Hautkrebs von HPV kolonisiert ist, hängt die Immunsuppression, die signifikant mit der Entwicklung von nichtmelanozytärem Hautkrebs korreliert, allein von der eingenommenen Dauer der Medikamente ab. Bei seit 2 Jahren vorliegender Immunsuppression liegt die Inzidenz von nichtmelanozytärem Hautkrebs bei 5%, mit der Zeit steigt diese signifikant an und erreicht bis zu 60% bei Patienten, die seit mindestens 20 Jahren unter Immunsuppression stehen.<sup>15</sup> Kürzlich veröffentlichte Follow-up Daten aus dem Jahr 2022 für eine finnische Kohorte von organtransplantierten Patienten, die retrospektiv über die letzten 30 Jahre ausgewertet wurden, zeigten, dass nichtmelanozytärer Hautkrebs 53% aller Krebsmanifestationen ausmacht.<sup>18</sup> In Analogie zu diesem Sachverhalt wurde nichtmelanozytärer Hautkrebs als Hauptursache für tumorassoziierte Mortalität bei nierentransplantierten Patienten in der Bevölkerung Australiens und Neuseelands beobachtet.<sup>19</sup> Weiterhin scheint auch die nichtiatrogene Immunsuppression, insbesondere bei Vorliegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms oder einer chronisch lymphatischen Leukämie als Grunderkrankung, das Risiko für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs inklusive Rezidiv und einen aggressiveren Verlauf mit Metastasierung erheblich zu erhöhen.<sup>20</sup> Bei immunsupprimierten Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PEK und BCC bei 4 : 1 und ist daher umgekehrt proportional zu dem Verhältnis bei immunkompetenten Patienten.<sup>15</sup> Laut Schmitz et al. kann dies teilweise durch die beobachtete höhere Progressionsrate von bis zu 30% der AK hin zu PEK bei immunsupprimierten Patienten erklärt werden.<sup>15</sup> Da die AK als ein In-situ-Plattenepithelkarzinom betrachtet wird, ist die Proliferation von atypischen Keratinozyten auf die Epidermis begrenzt, während die dermo-epidermale Junction (DEJ) intakt bleibt. Anhand der histologischen Beurteilung von Präparaten mit PEK und von benachbartem AK-Gewebe vermuteten Fernandez-Figueras et al. zwei Hauptwege der malignen Entartung von AK hin zu einem PEK.<sup>21</sup> Der klassische Weg beschreibt die schrittweise Entwicklung von Keratinozytenatypien vom unteren Drittel der Epidermis (AK I) ausgehend, zu Atypien im mittleren (AK II) und letztlich im oberen Drittel der Epidermis (AK III), gemäß

der zuvor vorgeschlagenen Stadieneinteilung der Atypie nach Rówert-Huber.<sup>21,22</sup> Im letzten Stadium der Erkrankung wird die invasive Proliferation anhand des Integritätsverlustes der DEJ und anhand der invasiven Infiltration von atypischen Keratinozyten in die Dermis definiert. Neben dem klassischen Weg wurde herausgefunden, dass AK I auch direkt, ohne die schrittweise Entwicklung von Atypien in höheren Epidermislagen, zu einem invasiven PEK fortschreiten können, vor allem wenn eine AK I in engem Kontakt zum Adnexgewebe wächst.<sup>21</sup> Die Progression vom AK zum PEK scheint ein komplexer Prozess zu sein, der durch Interaktionen zwischen kokarzinogenen Faktoren ausgelöst wird. Ihr zugrundeliegender Mechanismus wird immer noch unzureichend verstanden und ist daher Gegenstand kontroverser Diskussionen in der gegenwärtigen Literatur. Anhand dieser Vermutungen schlugen Schmitz et al. vor, klinische und histologische Merkmale, die in AK Läsionen gefunden werden, zu verwenden, um das Risiko der malignen Transformation von AK abzuschätzen.<sup>15</sup> Der klinischen Klassifikation nach Olsen und beiden histologischen Klassifikationen (PRO-Score und Rówert-Huber) ist gemeinsam, dass sie ein Gradingssystem des malignen Potenzials von AK ermöglichen sollen. Allerdings wird der klinische Nutzen dieser Klassifikationen kritisch in der Literatur diskutiert. Kürzliche Studien deuten an, dass der klinische Olsen-Score nicht allein ausreichend ist, um das Risiko der malignen Entartung vorherzusagen.<sup>3,21,23</sup>

Das klinische Erscheinungsbild aktinischer Keratosen korreliert nicht mit dem Ausmaß der zugrunde liegenden Keratinozytenatypen und dem histologischen PRO-Score.

In einer Studie, die von Schmitz et al. im Jahr 2016 durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass das klinische Erscheinungsbild von AK nach der Olsen-Klassifikation nicht mit dem Ausmaß der darunterliegenden Keratinozytenatypie korreliert, die anhand der Rówert-Huber-Klassifikation gemessen wurde.<sup>23</sup> Nur in 53,8% der Läsionen wurde eine Übereinstimmung der klinischen und histologischen Klassifikation gefunden, wobei die Mehrheit (83,1%) Olsen II und AK II waren.<sup>23</sup> Eine andere Studie konnte zeigen, dass die Expression des mutierten *TP53*-Gens in AK mit einer höheren Rate an Keratinozytendysplasie noch zunimmt, aber es konnte keine signifikante Höhe definiert werden.<sup>12</sup> Weiterhin wurde in AK keine signifikante Korrelation zwischen *TP53*-Expression, dem Ausmaß der Epidermidysplasie und der klinischen Dicke beziehungsweise der Hornschichtdicke gefunden.<sup>12</sup>

Anhand dieser Erkenntnisse unterstützen Heerfordt et al.,<sup>12</sup> die Vermutung von Schmitz et al.,<sup>23</sup> dass das klinische Erscheinungsbild einer AK kein ausreichender und zuverlässiger Prädiktor einer malignen Transformation zu einem PEK ist. Im Gegensatz dazu konnten Bakshi et al. zeigen, dass der Mutationsstatus von *TP53* und dessen erhöhter Level an Proteinexpression in klinisch sichtbaren AK gefunden wurden, während signifikant geringere Spiegel in regressiven AK gefunden wurden.<sup>24</sup> Im Jahr 2019

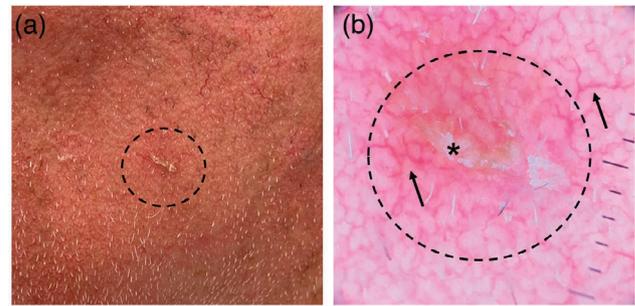
untersuchten Schmitz et al.<sup>25</sup> analog zu der Studie von Fernandez-Figueras et al.<sup>21</sup> die Epidermis in histologischen Präparaten, die sich über und benachbart von invasiven PEK befand. Die epidermalen Schichten wurden im Hinblick auf eine Keratinozytenatypie (Röwert-Huber, AK I–III) und das basale Wachstumsmuster (PRO-Score I–III) untersucht. Die Mehrheit (39,4%) der PEK zeigte PRO III in der benachbarten Epidermis, gefolgt von PRO II (31,9%) und PRO I (25,7%).<sup>25</sup> Des Weiteren wurden basale Proliferationen von atypischen Keratinozyten (Röwert-Huber AK I) in mehr als 50% der ausgewerteten benachbarten AK Läsionen gefunden.<sup>25</sup> Die Entdeckung, dass AK I hauptsächlich mit invasiven PEK assoziiert sind, wurde in Übereinstimmung mit der Studie von Fernandez-Figueras et al. festgestellt, die berichtete, dass Keratinozytenatypien oft aus dem unteren Drittel der Epidermis (AK I) entstehen.<sup>21,25</sup> Wenn eine AK I entlang der Adnexstrukturen fortschreitet, kann dies auch die weitere Entwicklung eines PEK aus AK-I-Läsionen ermöglichen.<sup>21</sup> Trotz dieser Kontroversen gibt die letzte S3-Leitlinie für AK und PEK keine Empfehlung in Bezug auf Risikofaktoren für die Malignitätsentwicklung bei AK.<sup>3</sup> Darüber hinaus gibt es keinen Hinweis darauf, dass anhand des klinischen Erscheinungsbildes einer AK das Risiko für maligne Entartung vorhergesagt werden kann.<sup>3</sup> Die neuen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Abwärtsproliferation und die basale Atypie in AK zwei Hauptfaktoren sind, um Hochrisiko-AK zu unterscheiden. Unglücklicherweise können diese nicht anhand des klinischen Erscheinungsbildes erfasst und aufgrund der Invasivität und fehlenden Reproduzierbarkeit einer Hautbiopsie auch nicht konsistent im Follow-up untersucht werden.<sup>21,23</sup> Daher existieren keine langjährigen Follow-up-Daten von AK, welche die verschiedenen Veränderungen in der zellulären Morphologie und epidermalen Architektur auf dem Weg zur malignen Entartung festhalten und dokumentieren.

## KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND DIAGNOSTIK AKTINISCHER KERATOLESEN

### Klinisches Erscheinungsbild und Dermatoskopie

Das klinische Erscheinungsbild von AK kann variieren, aber gewöhnlich präsentieren sie sich als umschriebene rötliche, manchmal auch diskret bräunliche Maculae, begleitet von unterschiedlich dicker Hyperkeratose und Schuppung (Abbildung 1a). Die Läsionen treten üblicherweise einzeln bis disseminiert auf, können jedoch in späteren Stadien zu größeren plaqueartigen Formationen konfluieren, auch bekannt als Feldkanzerisierung. Neben den klinischen Merkmalen kann die AK von Juckreiz, Erosionen oder Blutungen begleitet werden.

Die Diagnose der AK basiert üblicherweise auf der klinischen und dermatoskopischen Hautinspektion und Beobachtung der zuvor bereits genannten klinischen Merkmale.



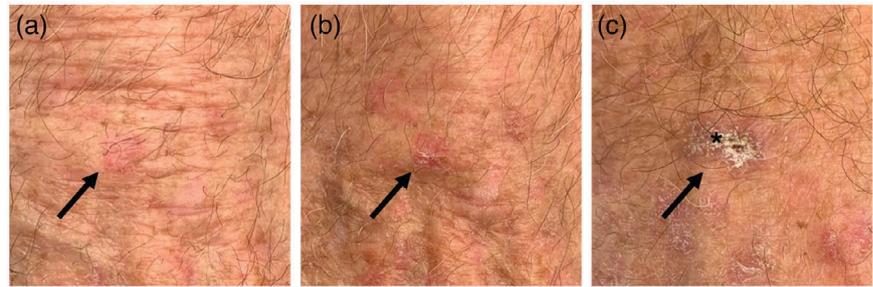
**ABBILDUNG 1** (a) Klinisches Erscheinungsbild einer AK. Gering erythematöse Macula, begleitet von einer Keratose an der linken Wange eines Patienten (Kreis). (b) Dermatoskopisch (DermLite® DL4 dermatoscope, 3Gen Inc., San Juan Capistrano, California, USA) ist eine oberflächliche Schuppe (Asterisk) und ein erythematöses Pseudonetzwerk (Kreis) mit linearen wellenförmigen Gefäßen (Pfeile) erkennbar.

In der Dermatoskopie zeigt sich das sogenannte „Erdbeermuster“, welches durch lineare retikuläre Gefäße gekennzeichnet ist, die die folliculären Öffnungen umgeben, was zu dem Erscheinungsbild eines erythematösen Pseudonetzes führt (Abbildung 1b).<sup>15,26</sup> Die Dermatoskopie erreicht eine Sensitivität von 98,7% und eine Spezifität von 95% in der Diagnose von AK verglichen mit der Histologie.<sup>26</sup> Laut Valdés-Morales sind die häufigsten dermatoskopischen Merkmale einer AK Schuppung (86,7%), gefolgt von folliculären Öffnungen (83,1%), erythematösem Pseudonetzwerk (79,9%) und linearen wellenförmigen Gefäßen (71,2%).<sup>26</sup>

### Klinische Einteilung nach Olsen

Das Erscheinungsbild von AK kann nach Olsen anhand dreier klinischer Merkmale eingeteilt werden (Olsen I–III). Diese sind Erythem, Hyperkeratose und Schuppung.<sup>27</sup> Bei Olsen I präsentiert sich die AK als rötliche oder bräunlich pigmentierte Macula. In diesem Stadium ist sie schwer zu detektieren und kann leichter gefühlt als gesehen werden, da Erythem und Hyperkeratose gemäß der Definition mehr oder weniger fehlen (Abbildung 2a).<sup>27</sup> Aktinische Keratosen nach Olsen II oder III sind typischerweise leichter zu diagnostizieren, da das Erythem und die mäßige (II) bis dicke (III) Hyperkeratose sichtbare und fühlbare Hinweise für die Diagnose sind (Abbildung 2b, c).<sup>27</sup> Auch wenn in vielen Fällen die Diagnose der AK anhand der unterschiedlichen Ausprägung der drei klinischen Merkmale geschieht (Erythem, Hyperkeratose und Schuppung), kann die Diagnose in manchen Fällen herausfordernd sein, vor allem wenn die Läsion pigmentiert ist. In diesen schwierigen Fällen kann die Histologie bei der Differenzierung der AK von anderen Diagnosen wie Morbus Bowen, seborrhoischer Keratose oder invasives PEK durch klare histologische Merkmale helfen.

**ABBILDUNG 2** (a) Klinische AK-Klassifikation nach Olsen. Olsen I präsentiert sich als eine diffuse und nur leicht erythematöse Macula (Pfeil) am rechten Handrücken. (b) Bei Olsen II kann eine Zunahme des Erythems und der Keratose (Pfeil) wahrgenommen werden. (c) Olsen III ist charakterisiert durch eine dicke Keratose (Asterisk).



## Histologie und histologisches Gradingssystem

Die Histologie stellt den Goldstandard für die Diagnose einer AK dar. Histologisch ist die AK durch die obliquate Keratinozytenatypie in der Epidermis definiert.<sup>3</sup> Die Keratinozytenatypie selbst lässt sich anhand der morphologischen Veränderungen der Keratinozytenkerne wie Pleomorphie, Hyperchromasie und erhöhte Kern-Plasma-Relation detektieren.<sup>3</sup> Neben der Hyperplasie der atypischen Keratinozyten und dem Verlust der Zellpolarität kann ein Zusammendrängen der basalen Keratinozyten in den epidermalen Schichten festgestellt werden.<sup>3</sup> Typischerweise zeigen sich in der Hornschicht der Epidermis vertikal abwechselnde Schichten von Para- und Orthohyperkeratose, während die Epidermis atroph oder akanthotisch sein kann. In der darunter liegenden papillären Dermis kann eine perivaskuläre Entzündung, bestehend aus Lymphozyten und Plasmazellen, vorhanden sein, während die dermale aktinische Elastose als ein Schlüsselmerkmal auf die zugrunde liegende UV-Exposition hinweist. Die AK kann auch akantholytisch oder pigmentiert sein. Da die AK *per definitionem* eine Vorstufe des invasiven Hautkrebses im Sinne eines Carcinoma in situ ist, stellt die Intaktheit der DEJ ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen AK und invasivem PEK dar. Die Keratinozytenatypie findet sich in der gesamten Läsion und geht gewöhnlich von den basalen epidermalen Schichten hervor bis hin zu den obersten Schichten.<sup>21,22</sup> Obwohl die DEJ in AK-Läsionen intakt bleibt, kann sich das basale Wachstumsmuster während des Transformationsprozesses hin zu einem invasiven PEK verändern, was zu epidermalen Undulationen führt.<sup>28</sup> Diese Undulation kann histologisch anhand des PRO-Scores I–III klassifiziert werden, der von Schmitz et al. eingeführt wurde.<sup>28</sup> Zusammenfassend kann die horizontal aufsteigende Verteilung der Keratinozytenatypie anhand der Røwert-Huber-Klassifikation eingestuft werden, während der PRO-Score etabliert wurde, um das Ausmaß der Abwärtsproliferation einzuteilen.<sup>22,28</sup>

## Røwert-Huber-Klassifikation

Das histologische Gradingssystem von Røwert-Huber bewertet die Verteilung der Keratinozytenatypie, die von der Basalzellschicht ausgeht und sich bis hin zu den obersten Epidermisschichten ausbreitet.<sup>22</sup> Um das Ausmaß der

Atypie zu klassifizieren, wird die Epidermis in drei Drittel geteilt. Das bedeutet, dass die Atypie, die im oberen Drittel vorherrscht, typisch ist für die am meisten fortgeschrittene AK (AK I–III). Während die Grad-I-Atypie auf das basale Drittel der Epidermis begrenzt ist, erreicht die Grad-II-Atypie den mittleren Anteil der Epidermis und die Grad-III-Atypie kann auch im oberen Drittel unter der Hornschicht der Epidermis beobachtet werden, so dass bei AK III die gesamte Epidermis Atypien aufweist.<sup>22</sup>

## Pro-Score-Klassifikation

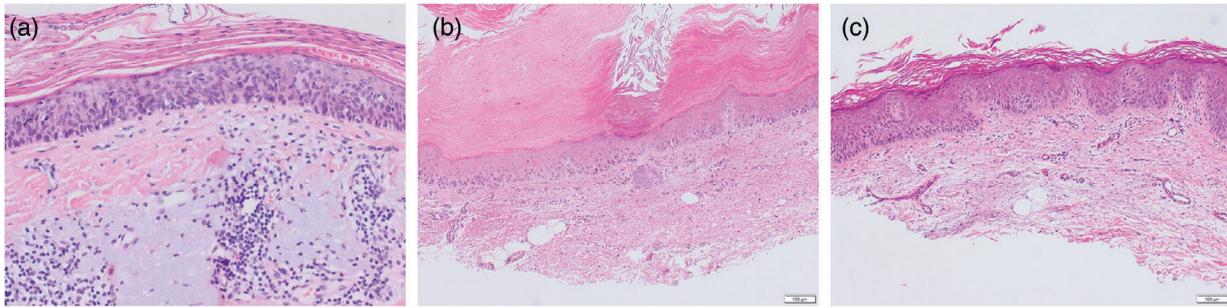
Die abwärts gerichtete Proliferation von AK kann histologisch anhand des PRO-Scores I–III eingeteilt werden.

Die abwärts gerichtete Proliferation von AK kann histologisch anhand des PRO-Scores I–III eingeteilt werden, der von Schmitz et al. etabliert wurde.<sup>28</sup> Das Frühstadium PRO I ist charakterisiert durch das Zusammendrängen (*crowding*) von atypischen Keratinozyten in der Basalzellschicht (Abbildung 3a). Bei PRO II haben sich runde Nester in der oberen papillären Dermis gebildet (*budding*), die zu einer Undulation der basalen epidermalen Schicht führen (Abbildung 3b).<sup>28</sup> PRO III ist charakterisiert durch die Proliferation atypischer Keratinozyten, die epidermale Knospen bilden, die sich in die Dermis vorwölben und dicker als die darüberliegende Epidermis sind (*papillary sprouting*) (Abbildung 3c).<sup>28</sup>

## Nichtinvasive bildgebende Techniken

### Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wurde ursprünglich in der Augenheilkunde entwickelt und wird als nichtinvasives diagnostisches Gerät in der Dermatologie seit den späten 1990er Jahren eingesetzt.<sup>29,30</sup> Das aktuell einzige kommerziell verfügbare OCT-Gerät ist das VivoSight® Dx (Michelson Diagnostics, Kent, Vereinigtes Königreich) mit einer lateralen Auflösung von < 7,5 µm und einer axialen Auflösung von 10 µm. Die Eindringtiefe in die Haut liegt bei 1,5 bis 2 mm. Der 3D-Bildausschnitt beträgt 6 mm x 6 mm x 2 mm. Die OCT wird neben der Diagnostik bei BCC oft auch bei AK angewandt und ermöglicht



**ABBILDUNG 3** (a) Der histologische PRO-Score. PRO I ist charakterisiert durch das Zusammendrängen von atypischen Keratinozyten durchgehend in den epidermalen Schichten, aber es können keine Vorwölbungen der DEJ festgestellt werden. (b) Undulationen der DEJ, mit der epidermalen Schicht darüber, die dicker ist als die vertikale Ausdehnung jeder einzelnen Vorwölbung, werden als PRO II bezeichnet. (c) Bei PRO III sind Zapfen-artige Vorwölbungen der DEJ sichtbar, die tiefer in die Dermis hineinragen als die Dicke der darüber liegenden Epidermis.

unter anderem die Abgrenzbarkeit zum PEK.<sup>3</sup> Friis et al. untersuchten 16 Studien zur Diagnostik von AK mittels OCT.<sup>31</sup> Insbesondere morphologische Kriterien wie eine gestörte epidermale Zellschichtung (16/16), eine verdickte Epidermis (14/16) und der Nachweis einer epidermalen hyperreflektiven Morphe aus Streifen und Punkten (11/16) können wegweisend in der Diagnose von AK sein.<sup>31</sup> Weitere diagnostische Kriterien sind ein atypisches Honigwabemuster sowie der Erhalt der DEJ in der vertikalen OCT-Ansicht.<sup>31</sup> Darüber hinaus konnten Schuh et al. zeigen, dass sich mittels OCT aktinische Keratosen diagnostizieren und anhand der Signalintensität und den jeweiligen Unterschieden der Schichtdicke von Stratum corneum und Epidermis signifikant von BCC differenzieren lassen.<sup>32</sup> Marnette et al. postulierten einen geeigneten Algorithmus zur Unterscheidung von gesunder Haut, AK und PEK mit dem damals noch verfügbaren High-Definition-OCT (HD-OCT) wie folgt: Zunächst sollte beurteilt werden, ob die DEJ intakt ist. Ist dies der Fall, kann ein invasives PEK weitgehend ausgeschlossen werden. Anhand der oben genannten Muster kann geprüft werden, ob eine AK vorliegt. Zeigen sich insbesondere ein atypisches Honigwabemuster und eine sich abwechselnde Folge von Hyper- und Parakeratose, ist die Diagnose einer AK in Betracht zu ziehen.<sup>33</sup> Durch die Beurteilung der Adnexstrukturen in der En-Face-Ansicht mit Nachweis eines Kokardenmusters kann eine epitheliale Beteiligung der Adnexe ausgeschlossen werden. Bei Verlust des Kokardenmusters dagegen muss von einer Beteiligung des Adnexepithels ausgegangen werden.<sup>33</sup> Dies ist insofern relevant, da AK mit nur basalen Atypien (Röwert-Huber AK I), aber adnexaler Beteiligung häufig direkt in ein invasives PEK übergehen, ohne zuvor die Atypie-Stadien AK II und III zu durchlaufen.<sup>21</sup> Eine Studie mit der OCT gab eine diagnostische Sensitivität von 100% für klinisch sichtbare und für subklinische AK von 73% an.<sup>34</sup> In der dynamischen OCT (D-OCT), mit der anhand repetitiver Messungen von sich bewegenden Teilchen auch der Blutfluss visualisiert werden kann, zeigen sich bei AK kurvenförmige Gefäße (*curved vessels*) in 300 µm Eindringtiefe in etwa 44% der Fälle (versus Morbus Bowen 8,3% und PEK 12,3%). Dieses Kriterium erscheint insbesondere für die Abgrenzung zum Morbus Bowen relevant, da dieses Gefäßmuster beim Mor-

bus Bowen in 58% der Fälle nicht nachweisbar ist. In einer Tiefe von 500 µm erscheint das Gefäßmuster homogen und netzartig angeordnet (Tabelle 1).<sup>35</sup>

### Line-Field konfokale optische Kohärenztomografie

Mittels LC-OCT kann der PRO-Score in aktinischen Keratosen nichtinvasiv bestimmt werden.

Die Line-Field konfokale optische Kohärenztomografie (LC-OCT) ist ein nichtinvasives bildgebendes Gerät und eine Weiterentwicklung der OCT. Sie wurde 2018 von Arnaud Dubois entwickelt, um frühe Formen von Hautkrebs in zellulärer Auflösung zu detektieren.<sup>36</sup> Derzeit ist das einzige verfügbare LC-OCT-Gerät das *deepLive™* (DAMAE Medical, Paris, Frankreich). Die LC-OCT verbindet die Vorteile von OCT und konfokaler Lasermikroskopie (KLM) mit einer hohen Auflösung von 1 µm und einer ausreichenden Eindringtiefe von 500 µm. Es ermöglicht die vertikale, horizontale und 3D-Bilddarstellung, die morphologische Merkmale vergleichbar zu histologischen Gewebsschnitten aufweist. Der einzelne Bildausschnitt beträgt 1,2 mm x 0,5 mm in der horizontalen und vertikalen Sicht.

Seit der Einführung von LC-OCT haben zahlreiche Studien ihre Verwendung in der klinischen Dermatologie untersucht, um benigne und maligne Hautläsionen wie AK, BCC, Morbus Bowen und PEK zu visualisieren. Weiterhin fanden Ruini et al. heraus, dass mit der LC-OCT die nichtinvasive Echtzeit-Beurteilung der DEJ und somit die Quantifizierung des PRO-Scores gelingt (Abbildung 4a–c).<sup>37,38</sup> Die LC-OCT-Bilder korrelieren aufgrund der zellulären Auflösung auch stark mit konventionellen histopathologischen Schnitten.<sup>39</sup>

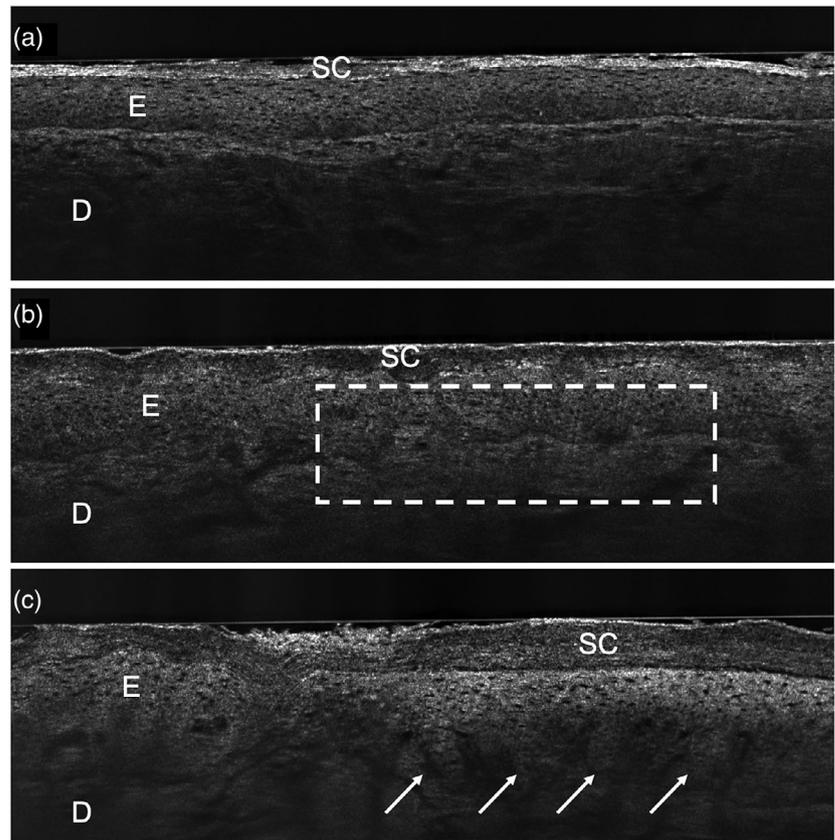
### Konfokale Lasermikroskopie

Auch die konfokale Lasermikroskopie (KLM) kann wie die Dermatoskopie und die OCT zur Diagnostik von AK und PEK bei klinisch uneindeutigen Läsionen angewandt werden.<sup>40</sup>

**TABELLE 1** Übersicht der morphologischen Kriterien die eine Abgrenzung der drei Entitäten: Morbus Bowen, AK und PEK in der Visualisierung mittels (D-)OCT erlauben.<sup>31,33,35,93</sup>

	Morbus Bowen	Aktinische Keratose	Plattenepithelkarzinom
Epidermis	Akanthose	Akanthose oder Atrophie, gestörte epidermale Zellschichtung, hyperreflektives Punkt- und Streifenmuster	Hyperreflektive Tumordinfiltrate, periadnexale epitheliale Infiltration
Dermoepidermale Junctionszone	Intakt	Intakt	Nicht intakt
Gefäße	Normaler Gefäßdurchmesser	Normaler Gefäßdurchmesser	Erhöhter Gefäßdurchmesser
Gefäßmuster	Ovaläre bzw. tropfenartige rote Strukturen (blobs)	Kurvenförmige Gefäße (curved vessels), homogene netzartige Gefäßstruktur	Ungeordnetes und inhomogenes Gefäßmuster ohne netzartige Struktur

**ABBILDUNG 4** Darstellung des PRO-Scores mittels LC-OCT. Bei (a) PRO I können keine Vorwölbungen festgestellt werden; die DEJ wirkt geradlinig ohne das Vorhandensein von Undulationen. Bei (b) PRO II können ein Bereich von geringer Vorwölbung (Rechteck) und bei (c) PRO III Kegel-artige Vorwölbungen entdeckt werden (Pfeile) (LC-OCT, deepLive™, DAMAE Medical, Paris, Frankreich; Bildgröße: 1,2 × 0,5 mm<sup>2</sup>, laterale und axiale Auflösung: 1,1 µm × 1,3 µm). Abk.: SC, stratum corneum, E, Epidermis; D, Dermis



Das derzeit einzig käufliche Gerät VivaScope® 1500 stammt von der Firma Mavig (München, Deutschland). Einzelbilder werden nur horizontal und mit einer Größe von 750 µm × 750 µm bis zu circa 200 µm Tiefe aufgenommen. Sie können zu Mosaiken von 8 mm × 8 mm zusammengefügt werden. Weiterhin gibt es das VivaScope® 3000 als Handgerät zur flexibleren schnellen Aufnahme. Die KLM kann zur Detektion subklinischer AK-Läsionen und bei Feldkanzerisierung eingesetzt werden.<sup>40</sup> Typischerweise ist die AK in der KLM anhand eines atypischen Honigwabennusters erkennbar. Ähnliches kann auch beim Morbus Bowen beobachtet werden. Bei Plattenepithelkarzinomen finden sich in der papillären Dermis hell reflektierende Hornstrukturen. Nach Anwendung topischer oder anderer Therapien sind wieder reguläre polygonale Keratinozyten und eine Nor-

malisierung des Honigwabennusters erkennbar.<sup>41–44</sup> Ein Review über die KLM ergab eine Sensitivität von 91%–100% für AK und 100% für PEK.<sup>45</sup> Für die Diagnose einer AK wurde die epidermale Pleomorphie des Stratum spinosum und granulosum als Kriterium für die höchste Sensitivität und Spezifität herangezogen.<sup>46</sup>

## Therapie von aktinischen Keratosen

Therapierefraktäre aktinische Keratosen müssen als risikoreich für die maligne Entartung zu einem PEK hin gewertet werden, da diese häufig aggressive basale Proliferationsmuster (PRO III) und ein hohes Maß an Atypien (AK III) zeigen.

Da bisher keine klinisch eindeutigen und läsionsspezifischen Risikofaktoren für die maligne Entartung von AK identifiziert sind, existiert kein Konsens, welche AK einer Therapie zugeführt werden müssen. Die Entscheidung zum Therapiebeginn wird sogar noch mehr durch die Tatsache erschwert, dass das geschätzte jährliche Risiko für die maligne Entartung jeder einzelnen AK zwischen 0,03% und 20% liegt und dass 60% der PEK mit einer Vorläufer AK assoziiert sind.<sup>1,6,47</sup> Wiederum kann in bis zu 60% der Fälle eine spontane Remission von AK beobachtet werden.<sup>47</sup> Aufgrund der Ergebnisse von Schmitz et al.<sup>23,25</sup> und von Fernandez-Figueras et al.<sup>21</sup> ist der Weg der Watch-and-Wait-Haltung mehr und mehr verlassen worden.<sup>3</sup> Schmitz et al. erklären sogar, dass jede einzelne AK nach Diagnosestellung adäquat behandelt werden sollte, da das Potenzial für eine maligne Entartung nicht ausreichend vorhergesagt werden kann.<sup>22</sup> Es existieren viele Therapieoptionen für die Behandlung von AK. Sie reichen von topischen Therapien über physikalische Behandlungsmöglichkeiten wie Kryotherapie und Lichttherapie bis hin zu ablativer Abtragung. In dem Entscheidungsprozess, die adäquate Behandlungsmethode für die jeweilige AK auszuwählen, schlägt die deutsche S3-Leitlinie vor, mehrere Nebenaspekte wie Alter, Komorbidität, Immunsuppression, Anzahl der AK Läsionen, *Compliance* des Patienten und Therapieadhärenz zu berücksichtigen.<sup>3</sup> Im Hinblick auf die verfügbaren Therapieoptionen kann zwischen den Läsions-gerichteten Behandlungsoptionen und den Feld-gerichteten Therapien, die nicht nur auf einzelne Läsionen abzielen, sondern einen größeren betroffenen anatomischen Bereich behandeln, unterschieden werden. Bei Letzteren können somit auch subklinische Läsionen behandelt werden. Läsionsgerichtete Therapien umfassen mechanisch destruktive Eingriffe wie tiefe *Shave*-Exzisionen, Kürettagen oder chirurgische Exzisionen, Kryo- und Lasertherapien, aber auch die photodynamische Therapie (PDT) und topische Therapien wie 5-Fluorouracil 0,5% (5-FU) mit Salicylsäure 10% (Tabelle 2).<sup>15</sup> Die Kryotherapie stellt eine einfache Möglichkeit dar, um einen irreversiblen Schaden an Zellorganellen von atypischen Keratinozyten in AK Läsionen durch Eiskristallbildung zu induzieren. Dabei wird flüssiger Stickstoff (-196°C) verwendet, der für mindestens zwei Gefrier-Tau-Zyklen für 15–60 Sekunden auf der Läsion angewandt wird, bis eine weißliche Zeichnung entsteht. Durch den induzierten physikalischen Zellschaden ist die Therapie zwar effektiv, aber nicht spezifisch und schützt somit die benachbarte gesunde Haut nicht davor, Schaden zu nehmen. Eine Metaanalyse gibt ein erfolgreiches rezidivfreies Behandlungsergebnis in 68% der Fälle an.<sup>48,49</sup>

Die PDT, die 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder den Methylester Methylaminolävulinsäure (MAL) verwendet, ist ebenso effektiv in der Therapie von einzelnen AK Läsionen (Olsen I–II) oder auch bei Feldkanzerisierung. 5-Aminolävulinsäure und MAL wirken als Photosensibilisatoren, die sich spezifisch in AK anreichern. Als Vorläufer

des endogenen Häm-synthesewegs wird ALA in das photoaktive Protoporphyrin IX umgewandelt. Während der Lichtexposition werden dann reaktive Sauerstoffspezies durch photochemische und physikalische Prozesse innerhalb der präkanzerösen Keratinozyten gebildet, welche zu DNA-Strangbrüchen führen und somit zur Induktion des Apoptose-Programms führen. Für die Lichtexposition können entweder eine Rotlichtquelle oder Tageslicht verwendet werden. Kürzlich veröffentlichte Studien deuten darauf hin, dass die Rotlicht-PDT (RL-PDT) aufgrund der stärkeren Schmerzen signifikant mit hämodynamisch relevanten Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, verglichen mit der gut tolerierten Tageslicht-PDT (TL-PDT), einhergeht.<sup>50</sup> Darüber hinaus scheint die TL-PDT der RL-PDT bei geringeren Schmerzen in der klinischen Effektivität äquivalent zu sein. So berichtet Lacour et al. eine komplette Abheilungsrate der behandelten Läsion von 74% für die RL-PDT gegenüber 70% bei der TL-PDT.<sup>51</sup> Rubel et al. konnten auch für den Langzeiteffekt über 24 Wochen eine nahezu ähnlich hohe Abheilungsrate von 96% für die TL-PDT gegenüber 96,6% für die RL-PDT zeigen.<sup>52</sup> Eine Studie, die von Garcia-Gil et al. durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass die daheim durchgeführte TL-MAL-PDT erfolgreich umgesetzt werden kann, wenn AK-Läsionen 7 Tage vor der Therapie mit 30% Harnstoff vorbehandelt werden. Nach 3 Monaten konnte eine vollständige Abheilung in 47,7% der AK Läsionen ( $p < 0,001$ ) und in 65,9% nach 12 Monaten ( $p < 0,001$ ) mit der besten Ansprechrate für AK nach Olsen II und einer signifikanten Abnahme im AKASI-Score nach 12 Monaten beobachtet werden.<sup>53</sup> Außerdem kann die Effektivität der PDT durch weitere Vorbehandlungen der AK gesteigert werden. Die Vorbehandlung kann dabei zum Beispiel mittels topischen, systemischen Präparaten oder ablativen Verfahren erfolgen.<sup>54–56</sup> In einer Studie von Maytin et al. konnte gezeigt werden, dass sich durch die Vorbehandlung von AK mit 5-FU für 6 Tage und anschließender Einwirkzeit von MAL für drei weitere Stunden die aus Hautbiopsien gemessenen Dosen an akkumulierten photoaktiven Protoporphyrinen um das 2–3-fache erhöht zeigen, im Vergleich zu nicht vorbehandelten AK.<sup>55</sup> Die anschließend durchgeführte RL-PDT konnte in vorbehandelten AK eine signifikante höhere Abheilungsrate nach 3 und 6 Monaten erzielen.<sup>55</sup> Diese Resultate konnten in weiteren Studien ebenfalls beobachtet werden.<sup>57–61</sup> Auch Imiquimod 5%/3,75% kann mit ALA-PDT erfolgreich kombiniert werden.<sup>56</sup> Die Anwendung topischer Retinoide (Tazaroten-Gel 0,1%), zweimal täglich für eine Woche an der oberen Extremität führte nach Anwendung einer ALA-PDT zu einer signifikanten Reduktion von mehr als 50% der behandelten AK Läsionen.<sup>62</sup> Auch für die Anwendung einer ALA-PDT 10% mit Vorbehandlung durch Adapalen-Gel 0,1% konnte eine signifikante Reduktion von AK Läsionen an den Handrücken und Unterarmen erzielt werden.<sup>63</sup> Für die Anwendung einer ALA-PDT ist zu beachten, dass die Behandlung von AK des Rumpfes, des Halses und der Extremitäten nur als RL-PDT zugelassen

**TABELLE 2** Übersicht über die verschiedenen Therapieoptionen von aktinischen Keratosen.

Therapie und Wirkmechanismus	Grad (Olsen I-III)	Ansatz	Lokalisation/ max. Behandlungsareal (cm <sup>2</sup> )	Anwendung	Feldkanzerisierung	Effizienz (komplette Remission)
Imiquimod 5% (Toll-like-Rezeptor-7-Agonist)	I-II	F, L	Gesicht, Kapillitium ( $\leq 25 \text{ cm}^2$ )	3 x wöchentl. über 4 Wochen	x, Zulassung für Immunsupprimierte eingeschränkt	53,7–55% <sup>94,95</sup>
Imiquimod 3,75% (Toll-like-Rezeptor-7-Agonist)	I-II	F	Gesicht, Kapillitium ( $\geq 25 \text{ cm}^2$ )	1 x tgl. für 2 Wochen, 2 Wochen Pause, 1 x tgl. für 2 Wochen	x	34–35,6% <sup>96,97</sup>
Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure-2,5%-Gel (Cyclooxygenase-2-Hemmer)	I-II	F	Gesicht, Kapillitium ( $\leq 25 \text{ cm}^2$ )	2 x tgl. über 60–90 Tage	x	41% <sup>98</sup>
5-Fluorouracil 5% Creme (Zytostatikum)	I-II	F	Gesicht, Kapillitium	2 x tgl. über max. 4 Wochen	x	42,9–76,6% <sup>99</sup>
5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung (Zytostatikum und Keratolytikum)	I-II	L, F	Gesicht, Kapillitium ( $\leq 25 \text{ cm}^2$ )	1 x tgl. bis zur Abheilung (max. 12 Wochen)	x	47,5–57,8% <sup>100</sup>
5-Fluorouracil 4% Creme (Zytostatikum)	I-II	L	Gesicht, Kapillitium	1 x tgl. über max. 4 Wochen	x	80% <sup>101</sup>
1% Tirbanibulin (Spindelgift)	I	L	Gesicht, Kapillitium ( $\leq 25 \text{ cm}^2$ )	1 x tgl. für 5 Tage	x	49% <sup>102</sup>
8% ALA-PDT; 16% MAL-PDT (Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator))	I-II	F, L	Gesicht, Kapillitium, Extremitäten	Inkubation für 3 h unter Lichtschutzverband, dann Rotlicht-Bestrahlung für 10–20 min; Wdh. in 4–12 Wochen	x	69–93% (Gesicht, Kapillitium) 44–80% (Extremitäten) <sup>3</sup>

(Fortsetzung)

TABELLE 2 (Fortsetzung)

Therapie und Wirkmechanismus	Grad (Olsen I–III)	Ansatz	Lokalisation/ max. Behandlungsareal (cm <sup>2</sup> )	Anwendung	Feldkanzerisierung	Effizienz (komplette Remission)
DL-ALA/MAL-PDT (Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator))		F, L	Gesicht, Kapillitium,	Inkubation für ca. 30 min, Sonnenlichtexposition für 2 h; Wdh. in 4–12 Wochen	x	70–89% <sup>52,103</sup>
Chirurgische Verfahren	I–III	L	Gesicht, Kapillitium, Stamm, Extremitäten	Kürettage, tiefe Shave- oder chirurgische Exzision		Keine Daten aus RCTs
Kryochirurgie	I–III	L	Gesicht, Kapillitium, Stamm, Extremitäten	1–2 Gefrier-Tau-Zyklen mit flüssigem Stickstoff (–196°C) für 15–60 s (Weißeln)		39–76% <sup>3</sup>
Ablative Laserverfahren (CO <sub>2</sub> -, Erbium-YAG-Laser)	I–III	L	Gesicht	Ggf. mehrere Sitzungen, abhängig von klinischer Ansprechrate	x	72,4–91,91% <sup>3</sup>
Nicht-ablative Laserverfahren (Nd:YAG-Laser, fraktionierter 1540 nm-Laser)	I–III	L	Gesicht	Ggf. mehrere Sitzungen, abhängig von klinischer Ansprechrate		Keine Daten aus RCT
Chemische Peelings (z. B. Trichloressigsäure)	I–III	F, L	Gesicht, Kapillitium		x	31,9% <sup>3</sup>

Abk.: F, Feld-gerichtet; L, Läsions-gerichtet; RCT, randomized controlled trial

Abbr.: F, field-directed; L, lesion-directed; RCT, randomized controlled trial

ist und eine TL-ALA-PDT dieser Lokalisationen dann im Off-Label-Use erfolgt.

Für die topische Anwendung von Vitamin-D-Präparaten (Calcitriol/Calcipotriol) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich in vorbehandelten AK photoaktive Protoporphyrine anreichern, Apoptose induziert wird und sich dadurch ein besseres Therapieansprechen erzielen lässt.<sup>64</sup> Galimberti et al.<sup>65</sup> und Torezan et al.<sup>66</sup> konnten so ein deutlich besseres Therapieansprechen für vorbehandelte und anschließend mit MAL-PDT behandelte AK erzielen. Die Kombination von systemischen Therapeutika und kombinierter PDT ist Bestandteil präklinischer Forschung. Präklinische Studien mit PEK-Zellkulturen oder Mausmodellen konnten eine erhöhte Apoptoserate in PEK-Zelllinien, beziehungsweise eine erhöhte zelluläre Akkumulation von Protoporphyrinen für die Anwendung systemischer Therapeutika, darunter Vitamin D, Methotrexat und Acitretin, in Kombination mit PDT nachweisen.<sup>67–69</sup> Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass ein Therapieansprechen, basierend auf histologischen Kriterien, in AK nach erfolgter MAL-PDT signifikant mit einer erhöhten Vitamin-D-Serumkonzentration einhergehen.<sup>69</sup> Neben lokalen und systemischen Kombinationstherapien kann eine PDT-Therapie außerdem mit mechanischen Therapieverfahren kombiniert werden, um insbesondere die Penetrationsfähigkeit von ALA/MAL in der läsionalen Haut zu erhöhen.<sup>70</sup> Hierfür eignen sich beispielsweise ablativ Laserverfahren, welche die oberste physikalische Barriere der Haut, das Stratum corneum, entfernen und mikroskopisch kleine vertikale Penetrationskanäle in der Epidermis schaffen.<sup>70</sup> Hierbei sind vor allem die Anwendung des Er:YAG- und des CO<sub>2</sub>-Lasers in Kombination mit ALA/MAL-PDT zu nennen, die in vielen Anwendungsstudien eine signifikante Reduktion der AK-Läsionen sowie eine geringere Rezidivrate zeigen konnten, auch bei schwer zu behandelnden Patienten unter Immunsuppression.<sup>72–76</sup> In einer Metaanalyse von Pei et al.<sup>61</sup> wurde eine signifikant höhere Rate an vollständig abgeheilten AK nach Anwendung einer ablativen Lasertherapie in Kombination mit PDT gegenüber der PDT alleine berichtet. Jedoch wurde der Metaanalyse nur ein niedriges Evidenzlevel zugesprochen. Ähnliche Therapieansätze zur Verbesserung der Penetration von ALA/MAL in läsionaler Haut sind die Vorbehandlung von AK mittels Microneedling oder Mikrodermabrasion bis in die Dermis. Für beide Verfahren konnte eine Akkumulation von Protoporphyrinen in läsionaler Haut gezeigt werden, darüber hinaus auch eine signifikant höhere Rate an vollständig abgeheilten AK, sowie für die Mikrodermabrasion eine Verbesserung der Dyspigmentierung und der Hautbeschaffenheit.<sup>77–82</sup> Für Mikroneedling mit Anwendung von nur epidermal penetrierenden Nadeln konnte kein überlegener Effekt gezeigt werden.<sup>83</sup>

Die Behandlung von AK kann auch mittels alleiniger Anwendung ablativer Laserverfahren erfolgen und ist vor allem für die Behandlung einzelner AK Olsen I–III sinnvoll, jedoch auch zur Behandlung einer Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen, möglich.<sup>3</sup> Hierzu soll-

ten ablativ Laser, wie der 2940 nm-Er:YAG-Laser oder ein 10 600 nm-CO<sub>2</sub>-Laser (flächig gescaant) verwendet werden.<sup>84</sup> Für die Behandlung einer Feldkanzerisierung sollte die Anwendung des fraktionierten Lasers, wie bereits erwähnt, in Kombination mit RL- oder TL-PDT erfolgen. Im Off-Label-Use kann die Anwendung eines fraktionierten 10 600 nm-CO<sub>2</sub>-Lasers auch als *laser-assisted drug delivery* (LAAD) erfolgen, um eine erhöhte Penetration einer danach angewendeten topischen Therapie, wie zum Beispiel Fluorouracil 5%, zu ermöglichen.<sup>84</sup>

Zu den chirurgischen Verfahren für einzelne Läsionen zählen Kürettage, oberflächliche Shave-Exzision und die einfache chirurgische Exzision (Tabelle 2). Diese Verfahren sind typischerweise auf einzelne AK Läsionen (Olsen I–III) begrenzt und sollten dann in Betracht gezogen werden, wenn ein PEK klinisch nicht sicher ausgeschlossen werden kann.<sup>3</sup>

Feldgerichtete Therapieoptionen umfassen die ALA- und MAL-PDT, aber auch eine Vielzahl an topischen Therapien wie 5-Fluorouracil (FU) 5%, Diclofenac-Natrium 3% und Imiquimod 3,75% und 5%. Neben 5-FU 5% sind aktuell zwei neue 5-FU-Formulierungen für die topische Therapie von AK nach Olsen I–II verfügbar (Tabelle 2). 5-Fluorouracil-Creme 4% wird einmal täglich für 2 bis 4 Wochen angewandt und ist der zweimalig applizierten 5-FU-Creme mit 5% überlegen.<sup>85</sup> Eine andere topische Therapie ist die 0,5%-Lösung von 5-FU mit 10% Salicylsäure (5-FU-SA), die sich auch für die Feldkanzerisierung im Vergleich zu einem Placebo als sehr effektiv erwiesen hat, wenn die Behandlung für AK im Gesicht und an der Kopfhaut einmal täglich für 12 Wochen auf ein maximales Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> aufgetragen wurde.<sup>86</sup> In einer monozentrischen randomisierten Phase III Studie war die gering dosierte 5-FU-SA dem 3%-Diclofenac-Gel in Hyaluronsäure überlegen, was anhand der histologischen Ansprechrate (72% vs. 59,1%) und durch die vollständige klinische Abheilung (55,4% vs. 32,0%) gezeigt werden konnte.<sup>87</sup> Im Jahr 2021 wurde Tirbanibulin 1%, ein reversibler Tubulin-Polymeraseinhibitor, zugelassen, der eine weitere topische Therapie für die Frühstadien von AK darstellt. Tirbanibulin hemmt den Src-Tyrosinkinase Signalweg, was zu einer Hemmung des Zellzyklus im Mitosestadium, damit zur Apoptose führt und antiproliferative und antitumorale Effekte in AK Läsionen auslöst.<sup>88</sup> Tirbanibulin wurde von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Behandlung von nicht-hyperkeratotischen und nicht-hypertrophen AK (Olsen I) im Gesicht und auf der Kopfhaut zugelassen. Tirbanibulin soll auf intakter Haut einer AK Läsion einmal täglich für fünf aufeinander folgende Tage auf eine maximale Hautfläche von 25 cm<sup>2</sup> aufgetragen werden. Der Therapieeffekt kann klinisch 8 Wochen nach Therapiebeginn beurteilt werden. Falls noch Residuen vorhanden sind, sollten andere Therapieoptionen überlegt werden, da es bisher keinen Nachweis für die klinische Effektivität von Tirbanibulin für mehr als einen Zyklus gibt. Die klinische Effektivität von Tirbanibulin wurde in zwei identischen doppelblinden Phase-III-Studien nachgewie-

sen, die 702 Erwachsene mit 4–8 AK-Läsionen im Gesicht oder an der Kopfhaut umfasste.<sup>89</sup> Erwachsene, die Tirbanibulin wie beschrieben angewandt haben, hatten signifikant höhere vollständige (100%ige) Ansprechraten als unter Placebo ( $p < 0,0001$ ) an Tag 57: 44% vs. 5% und 54% vs. 13%. Für ein teilweises Ansprechen ( $\geq 75\%$ ) an Tag 57 wurden ebenfalls signifikant höhere Behandlungsergebnisraten für Tirbanibulin verglichen mit dem Placebo festgestellt: 68% vs. 16% und 76% vs. 20%. Die Wirksamkeit wurde durchgängig in allen untersuchten Subgruppen, dazu zählen Alter, Geschlecht, AK-Anzahl zu Behandlungsbeginn und Hauttyp nach Fitzpatrick, gefunden. In Patienten mit vollständiger (100%iger) Abheilung zeigten 47% ein Rezidiv nach 1 Jahr.

Eine Metaanalyse, die von Hept et al. durchgeführt wurde, zeigte, dass Tirbanibulin verglichen mit 3% Diclofenac bei der Abheilung der Läsionen überlegen war und vergleichbare Ergebnisse wie 5-FU 5%, 4% und 0,5% in Kombination mit Salicylsäure, Imiquimod 3,75% und 5%, ALA- und MAL-PDT und Kryotherapie erreichte.<sup>90</sup> Andere neue Therapien, die sich aktuell in Phase I/II befinden, sind AVX001, ein zytosolischer Phospholipase-A<sub>2</sub> $\alpha$  (cPLA<sub>2</sub> $\alpha$ )-Enzyminhibitor, der eine neue antiinflammatorische Feldgerichtete topische Therapie darstellt.<sup>91</sup>

Auch wenn die genannten Therapieoptionen einen guten klinischen Effekt zeigen, kann in bis zu 85% der Fälle von behandelten AK nach 1 Jahr Follow-up ein Rezidiv beobachtet werden, wobei die Definition von Rezidiven wahrscheinlich auch neu aufgetretene AK umfasst.<sup>7</sup>

Somit müssen therapierefraktäre AK ebenfalls als risikoreich für die maligne Entartung hin zu einem PEK gewertet werden, da diese häufig aggressive basale Proliferationsmuster (PRO III) und ein hohes Maß an Atypien (AK III) zeigen.<sup>92</sup> Neben den genannten histologischen Kriterien konnten Schmitz et al. retrospektiv als klinisch unabhängigen Prädiktor für ein therapierefraktäres Verhalten von AK die Schmerzhaftigkeit von AK identifizieren.<sup>92</sup> Dieser klinische Indikator kann damit bei der Auswahl einer geeigneten Therapie hilfreich sein und sollte auch im Follow-up der AK Beachtung finden.

Für die Behandlung von aktinische Keratosen Olsen III sind aktuell keine topischen Therapeutika zugelassen.

Die Therapie der AK Olsen III stellt eine weitere Herausforderung dar, da die topischen Therapeutika (Tabelle 2) nur für AK Olsen I und II zugelassen sind. In einer Kohorte von 892 AK die von Schmitz et al.<sup>23</sup> histologisch untersucht wurden, betrug der Anteil von AK Olsen III zwar nur 11,3%. Allerdings scheint bei dieser repräsentativen Stichprobe und der insgesamt hohen Prävalenz der AK, der Anteil von AK Olsen III eine nicht zu unterschätzende große Untergruppe der AK darzustellen, für die nur limitierte Behandlungsmöglichkeiten bereitstehen. Prinzipiell sollten AK Olsen III, daher im klinischen Behandlungsalltag invasiven chirurgischen

oder ablativen Verfahren wie Kryotherapie oder Lasertherapie zugeführt werden. In Anbetracht des histologischen Sachverhalts, dass AK Olsen III nicht mit einem erhöhten Malignitätsrisiko korrelieren, erscheinen daher diese invasiven Behandlungsregime nicht unbedingt indiziert. Kann ein PEK nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, sollte eine chirurgische Therapie mit histologischer Diagnostik gewählt werden. Eine Vorbehandlung der Hyperkeratose in AK Olsen III mit keratolytischen Substanzen oder mittels physikalischer Abtragung kann sinnvoll sein, um einen gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen. Außerdem stehen chemische Peelings in der Behandlung der AK Olsen III zur Verfügung, jedoch nur mit einem zufriedenstellenden Behandlungseffekt in etwa einem Drittel der Fälle (Tabelle 2).

## Ausblick

Der häufig chronisch rezidivierende Verlauf von AK lässt die Vermutung zu, dass subklinische, histologische Kriterien wie basale Atypien oder ein hoher PRO-Score eine Rolle in der malignen Transformation oder der Ausbildung von Rezidiven in AK spielen. Da die Invasivität der Probebiopsie ein Follow-up von AK weitgehend verhindert, könnten nichtinvasive bildgebende Verfahren wie die LC-OCT dieses Dilemma umgehen und in Zukunft ein geeignetes Instrument für die Früherkennung, die Risikostratifizierung, eines Monitorings unter Therapie sowie die Nachkontrolle und Rezidivdiagnostik darstellen.

## DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

## INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren führen aktuell für die Firma Almirall S.A. eine gesponserte klinische Phase IV Studie mit dem Titel: "Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT) for non-invasive imaging of epidermal changes, quantification (PRO score), monitoring of changes during treatment and recovery of actinic keratosis lesions under the treatment with Tirbanibulin (Klisyri®)" durch. J.T. hat keine weiteren Interessenskonflikte. J.W. erhielt Beraterhonorare von Almirall und Janssen, Vortragshonorare von Almirall, Novartis, Janssen, LEO Pharma, Boehringer-Ingelheim, BMS, sowie Reisestipendien von Janssen. J.W. fungiert darüber hinaus als Präsidentin der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. S.S. hat keine weiteren Interessenskonflikte. Das Manuskript wurde ohne Förderung durch die Pharmaindustrie erstellt. Die genannten Interessenskonflikte haben keinen Einfluss auf den Inhalt des Manuskripts.

## ORCID

Janis Raphael Thamm  <https://orcid.org/0000-0002-6099-7418>

Sandra Schuh  <https://orcid.org/0000-0002-1470-7619>

## LITERATUR

- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1(8589):795-797.
- Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1860-1867.
- Heppt MV, Leiter U, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma - short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(3):275-294.
- Yaldiz M. Prevalence of actinic keratosis in patients attending the dermatology outpatient clinic. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16465.
- Footo JA, Harris RB, Giuliano AR, et al. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer*. 2001;95(1):7-11.
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006;16(4):335-339.
- Steeb T, Wessely A, Petzold A, et al. Long-term recurrence rates of actinic keratosis: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(5):1116-1119.
- Lim HW, Collins SAB, Resneck JS Jr., et al. The burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):958-972e2.
- Kirby JS, Gregory T, Liu G, et al. Variation in the cost of managing actinic keratosis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(4):264-269.
- Queille S, Luron L, Spatz A, et al. Analysis of skin cancer risk factors in immunosuppressed renal transplant patients shows high levels of UV-specific tandem CC to TT mutations of the p53 gene. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):724-731.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994;372(6508):773-776.
- Heerfordt IM, Nissen CV, Poulsen T, et al. Thickness of actinic keratosis does not predict dysplasia severity or P53 expression. *Sci Rep*. 2016;6:33952.
- Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):291-307.
- Kramata P, Lu YP, Lou YR, et al. Patches of mutant p53-immunoreactive epidermal cells induced by chronic UVB irradiation harbor the same p53 mutations as squamous cell carcinomas in the skin of hairless SKH-1 mice. *Cancer Res*. 2005;65(9):3577-3585.
- Schmitz L, Oster-Schmidt C, Stockfleth E. Nonmelanoma skin cancer - from actinic keratosis to cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(8):1002-1013.
- Lee CS, Bhaduri A, Mah A, et al. Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(10):1060-1062.
- Hasche D, Akgul B. Role of human papillomavirus (HPV) in the development of skin cancer. *Hautarzt*. 2022;73(6):417-425.
- Friman TK, Jaamaa-Holmberg S, Aberg F, et al. Cancer risk and mortality after solid organ transplantation: A population-based 30-year cohort study in Finland. *Int J Cancer*. 2022;150(11):1779-1791.
- Rosales BM, De La Mata N, Vajdic CM, et al. Cancer mortality in kidney transplant recipients: An Australian and New Zealand population-based cohort study, 1980-2013. *Int J Cancer*. 2020;146(10):2703-2711.
- Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):267-274.
- Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X, et al. 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*. 2015;29(5):991-997.
- Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 3):8-12.
- Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1303-1307.
- Bakshi A, Shafi R, Nelson J, et al. The clinical course of actinic keratosis correlates with underlying molecular mechanisms. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):995-1002.
- Schmitz L, Gambichler T, Kost C, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):916-921.
- Valdes-Morales KL, Peralta-Pedrero ML, Cruz FJ, Morales-Sanchez MA. Diagnostic accuracy of dermoscopy of actinic keratosis: a systematic review. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(4):e2020121.
- Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5Pt1):738-743.
- Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, et al. Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns - a proposed classification adjustment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):745-751.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
- Welzel J, Lankenau E, Birngruber R, Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(6):958-963.
- Friis KBE, Themstrup L, Jemec GBE. Optical coherence tomography in the diagnosis of actinic keratosis-A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;18:98-104.
- Schuh S, Kaestle R, Sattler EC, Welzel J. Optical coherence tomography of actinic keratoses and basal cell carcinomas - differentiation by quantification of signal intensity and layer thickness. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1321-1326.
- Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, et al. Validation of a diagnostic algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma by means of high-definition optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2016;25(9):684-687.
- Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, et al. 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*. 2016;9(5):18-25.
- Themstrup L, Pellacani G, Welzel J, et al. In vivo microvascular imaging of cutaneous actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma using dynamic optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1655-1662.
- Dubois A, Leveq O, Azimani H, et al. Line-field confocal optical coherence tomography for high-resolution noninvasive imaging of skin tumors. *J Biomed Opt*. 2018;23(10):1-9.
- Ruini C, Schuh S, Gust C, et al. In-vivo LC-OCT evaluation of the downward proliferation pattern of keratinocytes in actinic keratosis in comparison with histology: first impressions from a pilot study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12).
- Ruini C, Schuh S, Gust C, et al. Line-field confocal optical coherence tomography for the in vivo real-time diagnosis of different stages of keratinocyte skin cancer: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):2388-2397.

39. Chauvel-Picard J, Berot V, Tognetti L, et al. Line-field confocal optical coherence tomography as a tool for three-dimensional in vivo quantification of healthy epidermis: A pilot study. *J Biophotonics*. 2022;15(2):e202100236.
40. S1-Leitlinie: Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie. 2017:013-76. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-076> [Last accessed November 27, 2023].
41. Malvehy J, Alarcon I, Montoya J, et al. Treatment monitoring of 0.5 % 5-fluorouracil and 10 % salicylic acid in clinical and subclinical actinic keratoses with the combination of optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):258-265.
42. Malvehy J, Roldan-Marin R, Iglesias-Garcia P, et al. Monitoring treatment of field cancerisation with 3 % diclofenac sodium 2.5 % hyaluronic acid by reflectance confocal microscopy: a histologic correlation. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(1):45-50.
43. Ulrich M, Alarcon I, Malvehy J, Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy characterization of field-directed 5-fluorouracil 0.5 %/salicylic acid 10 % in actinic keratosis. *Dermatology*. 2015;230(3):193-198.
44. Ulrich M, von Braunmuehl T, Kurzen H, et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):428-435.
45. Nguyen KP, Peppelman M, Hoogedoorn L, et al. 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*. 2016;26(6):549-565.
46. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):610-619.
47. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009;115(11):2523-2530.
48. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD004415.
49. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One*. 2014;9(6):e96829.
50. Hartmann J, Keller A, Enk A, Gholam P. Hemodynamic changes during conventional and daylight photodynamic therapy of actinic keratoses – a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(7):3022-3027.
51. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2342-2348.
52. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-1171.
53. Garcia-Gil MF, Gracia-Cazana T, Cerro-Munoz P, et al. Fully home-based methyl aminolevulinate daylight photodynamic therapy for actinic keratosis of the face or scalp: A real life open study. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15879.
54. Gilaberte Y, Moreno R, Juarranz A, Gonzalez S. Significant improvement of facial actinic keratoses after blue light photodynamic therapy with oral vitamin D pretreatment. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):e165.
55. Maytin EV, Anand S, Riha M, et al. 5-fluorouracil enhances protoporphyrin IX accumulation and lesion clearance during photodynamic therapy of actinic keratoses: a mechanism-based clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3026-3035.
56. Piaserico S, Mazzetto R, Sartor E, Bortoletti C. Combination-based strategies for the treatment of actinic keratoses with photodynamic therapy: an evidence-based review. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8):1726.
57. Gilbert DJ. Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-fluorouracil and photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(2):161-163.
58. Nissen CV, Heerfordt IM, Wiegell SR, et al. Pretreatment with 5-fluorouracil cream enhances the efficacy of daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):617-621.
59. Tyrrell JS, Morton C, Campbell SM, Curnow A. Comparison of protoporphyrin IX accumulation and destruction during methylaminolevulinate photodynamic therapy of skin tumours located at acral and nonacral sites. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1362-1368.
60. Tanghetti EA, Hamann C, Tanghetti M. A Controlled comparison study of topical fluorouracil 5 % cream pre-treatment of aminolevulinic acid/photodynamic therapy for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(11):1241-1244.
61. Pei S, Kaminska ECN, Tsoukas MM. Treatment of actinic keratoses: a randomized split-site approach comparison of sequential 5-fluorouracil and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy to 5-aminolevulinic acid photodynamic monotherapy. *Dermatol Surg*. 2017;43(9):1170-1175.
62. Galitzer BI. Effect of retinoid pretreatment on outcomes of patients treated by photodynamic therapy for actinic keratosis of the hand and forearm. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(10):1124-1132.
63. Galitzer BI. Photodynamic therapy for actinic keratoses of the upper extremities using 10 % aminolevulinic acid gel, red light, and adapalene pretreatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(10):19-24.
64. Steeb T, Wessely A, Leiter U, et al. The more the better? An appraisal of combination therapies for actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):727-732.
65. Galimberti GN. Calcipotriol as pretreatment prior to daylight-mediated photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21:172-175.
66. Torezan L, Grinblat B, Haedersdal M, et al. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) with conventional MAL-PDT for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):829-835.
67. Ye T, Jiang B, Chen B, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy enhance the effect of acitretin on squamous cell carcinoma cells: An in vitro study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101887.
68. Anand S, Honari G, Hasan T, et al. Low-dose methotrexate enhances aminolevulinate-based photodynamic therapy in skin carcinoma cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3333-3343.
69. Moreno R, Najera L, Mascaraque M, et al. Influence of serum vitamin D level in the response of actinic keratosis to photodynamic therapy with methylaminolevulinate. *J Clin Med*. 2020;9(2).
70. Desai P, Patlolla RR, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol Membr Biol*. 2010;27(7):247-259.
71. Portugal I, Jain S, Severino P, Priefer R. Micro- and nano-based transdermal delivery systems of photosensitizing drugs for the treatment of cutaneous malignancies. *Pharmaceutics (Basel)*. 2021; 14(8): 772.
72. Gellen E, Fidrus E, Janka E, et al. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy with and without Er:YAG laser for actinic keratosis: Changes in immune infiltration. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:270-276.
73. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients – a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):467-474.

74. Ko DY, Jeon SY, Kim KH, Song KH. Fractional erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1529-1539.
75. Rizvi SM, Veierod MB, Mork G, et al. Ablative fractional laser-assisted daylight photodynamic therapy for actinic keratoses of the scalp and forehead in organ transplant recipients: a pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(11):1047-1048.
76. Paasch U, Said T. Treating field cancerization by ablative fractional laser and indoor daylight: assessment of efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(4):425-427.
77. Wenande E, Phothong W, Bay C, et al. Efficacy and safety of daylight photodynamic therapy after tailored pretreatment with ablative fractional laser or microdermabrasion: a randomized, side-by-side, single-blind trial in patients with actinic keratosis and large-area field cancerization. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):756-764.
78. Donnelly RF, Morrow DI, McCarron PA, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. *J Control Release.* 2008;129(3):154-162.
79. Bay C, Lerche CM, Ferrick B, et al. Comparison of physical pretreatment regimens to enhance protoporphyrin IX uptake in photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017;153(4):270-278.
80. Petukhova TA, Hassoun LA, Foolad N, et al. Effect of expedited microneedle-assisted photodynamic therapy for field treatment of actinic keratoses: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):637-643.
81. Spencer JM, Freeman SA. Microneedling Prior to Levulan PDT for the Treatment of Actinic Keratoses: A Split-Face, Blinded Trial. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(9):1072-1074.
82. Chen J, Zhang Y, Wang P, et al. Plum-blossom needling promoted PpIX fluorescence intensity from 5-aminolevulinic acid in porcine skin model and patients with actinic keratosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016;15:182-190.
83. Lev-Tov H, Larsen L, Zackria R, et al. Microneedle-assisted incubation during aminolevulinic acid photodynamic therapy of actinic keratoses: a randomized controlled evaluator-blind trial. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):543-545.
84. Paasch U, Zidane M, Baron JM, et al. S2k-Leitlinie: Lasertherapie der Haut. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:1248-1270.
85. Dohil MA. Efficacy, safety, and tolerability of 4% 5-fluorouracil cream in a novel patented aqueous cream containing peanut oil once daily compared with 5% 5-fluorouracil cream twice daily: meeting the challenge in the treatment of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(10):1218-1224.
86. Stockfleth E, von Kiedrowski R, Dominicus R, et al. 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).* 2017;7(1):81-96.
87. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1101-1108.
88. Schlesinger T, Stockfleth E, Grada A, Berman B. Tirbanibulin for actinic keratosis: insights into the mechanism of action. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:2495-2506.
89. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2021;384(6):512-520.
90. Heppt MV, Dykukha I, Graziadio S, et al. Comparative efficacy and safety of tirbanibulin for actinic keratosis of the face and scalp in Europe: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2022;11(6):1654.
91. Ortner VK, Johansen B, Kilow K, et al. The Copenhagen Actinic Keratosis Study (COAKS). A decentralised clinical trial to evaluate tolerability, safety and efficacy of daily field-directed topical treatment with cytosolic phospholipase A(2) inhibitor, AVX001, in participants with actinic keratosis: protocol for a randomised controlled phase I/IIa trial. *BMJ Open.* 2022;12(10):e061012.
92. Schmitz L, Brehmer A, Falkenberg C, et al. Treatment-resistant actinic keratoses are characterized by distinct clinical and histological features. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156(2):213-219.
93. Batz S, Wahrlich C, Alawi A, et al. Differentiation of different non-melanoma skin cancer types using OCT. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(5):238-245.
94. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):133-141.
95. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):265-268.
96. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. 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.* 2010;62(4):582-590.
97. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, et al. 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.* 2010;62(4):573-581.
98. Iglesias-Puzas A, Batalla A, Suh-Oh HJ, Florez A. 0.5% 5-fluorouracil/10% salicylic acid for the treatment of distal actinic keratoses under daily practice conditions. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(3):285-288.
99. Dreno B, Cerio R, Dirschka T, et al. A novel actinic keratosis field assessment scale for grading actinic keratosis disease severity. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(9):1108-1113.
100. Wu Y, Tang N, Cai L, Li Q. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12822.
101. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-946.
102. Kempers S, DuBois J, Forman S, et al. Tirbanibulin ointment 1% as a novel treatment for actinic keratosis: phase 1 and 2 results. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(11):1093-1100.
103. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2020;59:677-684.

**How to cite this article:** Thamm JR, Welzel J, Schuh S. Diagnose und Therapie aktinischer Keratosen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2024;22:675–692.  
[https://doi.org/10.1111/ddg.15288\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.15288_g)

## CME QUESTIONS / LERNERFOLGSKONTROLLE

1. Welche Aussage zu aktinischen Keratosen (AK) trifft zu?
  - a. AK sind frühe dermale in-situ Plattenepithelkarzinome.
  - b. Sie werden als Vorstufen des Basalzellkarzinoms betrachtet.
  - c. 60% der Plattenepithelkarzinome gehen aus AK hervor.
  - d. AK Olsen III weisen ein hohes Risiko auf in ein invasives Plattenepithelkarzinom überzugehen.
  - e. AK manifestieren sich üblicherweise an Fußrücken und Fußsohlen sowie am Stamm.

---

2. Welcher Risikofaktor trägt **nicht** dazu bei, aktinische Keratosen zu entwickeln?
  - a. UV-Licht
  - b. Alter
  - c. Hauttyp (Fitzpatrick I und II)
  - d. Immunsuppression
  - e. Autoimmunerkrankung

---

3. Welche Aussage zu *TP53*-Mutationen bei aktinischen Keratosen trifft zu?
  - a. *TP53* ist ein Spindelgift.
  - b. Mutationen von *TP53* finden sich zu 70% bei Plattenepithelkarzinomen.
  - c. UVA-Strahlung führt zu *TP53*-Mutationen.
  - d. Die *TP53*-Mutation führt zur Umwandlung von Adenosin in Guanin.
  - e. *TP53*-Mutationen stimulieren die unkontrollierte Zellproliferation.

---

4. Immunsuppression spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen aus aktinischen Keratosen. Welche Aussage trifft hierzu **nicht** zu?
  - a. Mit der Dauer der Immunsuppression steigt die Inzidenz von nichtmelanozytärem Hautkrebs an.
  - b. Bei Organtransplantierten macht nichtmelanozytärer Hautkrebs circa die Hälfte aller Manifestationen von Krebs aus.
  - c. Nichtmelanozytärer Hautkrebs ist die Hauptursache für die Tumor-assoziierte Mortalität bei nierentransplantierten Patienten.
  - d. Bei immunsupprimierten Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von nichtmelanozytärem Hautkrebs bei 2 : 1.
  - e. Immunsupprimierte Patienten weisen eine höhere Progressionsrate von 30% der aktinischen Keratosen hin zu Plattenepithelkarzinomen auf.

---

5. Welche Aussage zur malignen Entartung von aktinischen Keratosen trifft zu?
  - a. Aktinische Keratosen Grad I (nach Röhert-Huber) können auch direkt in ein Plattenepithelkarzinom fortschreiten.
  - b. Eine HPV-Kolonisation stellt einen wesentlichen Trigger zur Entartung von aktinischen Keratosen dar.
  - c. Aktinische Keratosen entwickeln sich mit zunehmender Atypie der Keratinozyten vom Stratum granulosum ausgehend bis zur dermoepidermalen Junktionszone in ein Plattenepithelkarzinom.
  - d. UV-Licht stellt das einzige Karzinogen für die Entwicklung von AK dar.
  - e. Das Risiko für die maligne Entartung einer aktinischen Keratose liegt bei 60%.

---

6. Aktinische Keratosen können verschieden klassifiziert werden. Welche Aussage zur PRO-Klassifikation trifft zu?
  - a. Dabei wird die Epidermis in drei Drittel geteilt.
  - b. Die PRO-Klassifikation beurteilt das Ausmaß der Abwärtsproliferation anhand der PRO-Scores I–III.
  - c. Sie wurde von Röhert-Huber entwickelt.
  - d. PRO III beurteilt die Keratinozytenatypien im oberen Drittel unter der Hornschicht der Epidermis.
  - e. PRO I ist charakterisiert durch das Zusammendrängen von atypischen Keratinozyten im Stratum spinosum.

---

7. Welche der genannten bildgebenden Techniken ermöglicht die Quantifizierung des PRO-Scores von aktinischen Keratosen in vivo in Echtzeit?
  - a. Dermatoskopie
  - b. Optische Kohärenztomographie (OCT)
  - c. Konfokale Lasermikroskopie (KLM)
  - d. Line-Field konfokale Lasermikroskopie (LC-OCT)
  - e. Hochfrequenz-Ultraschall

---

8. Welche der Kombinationen aus diagnostischem Merkmal und nichtinvasivem bildgebenden Gerät trifft zu?
  - a. Erythematöses Pseudonetzwerk – konfokale Lasermikroskopie
  - b. Nachweis von hyperreflektiven Streifen und Punkten – Hochfrequenz-Ultraschall

- c. Atypisches Honigwabemuster – konventionelle optische Kohärenztomographie
- d. Kurven-förmige Gefäße in 300 µm Tiefe – dynamische optische Kohärenztomographie
- e. Verdickung der Epidermis – Dermatoskopie

- 
9. Welche Therapieoptionen kommen für die Feldkanzerisierung von aktinischen Keratosen **nicht** in Frage?
- a. Imiquimod

- b. 5-Fluorouracil
- c. PDT
- d. Großflächige chirurgische Verfahren
- e. Chemische Peelings

- 
10. Welche Kombination aus Wirkmechanismus und Therapie trifft zu?
- a. Imiquimod – Cyclooxygenase-2-Hemmer
  - b. 5-Fluorouracil – Vorstufe von Protoporphyrin
  - c. Diclofenac-Natrium – Toll-like-Rezeptor-7-Agonist
  - d. Tirbanibulin – Spindelgift
  - e. ALA-PDT – Zytostatikum

---

Liebe Leserinnen und Leser, der Einsendeschluss an die DDA für diese Ausgabe ist der 31. Juli 2024.

Die richtige Lösung zum Thema "Mikrozirkulationsstörungen der Haut" von Heft 2 2024 ist: 1b, 2c, 3e, 4d, 5a, 6c, 7a, 8c, 9a, 10b

Bitte verwenden Sie für Ihre Einsendung das aktuelle Formblatt auf der folgenden Seite oder aber geben Sie Ihre Lösung online unter <http://jddg.akademie-dda.de> ein.

---