



Leitlinien

DOI: 10.1111/ddg.14048_g

English online version on Wiley Online Library

S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ – Kurzfassung, Teil 1: Diagnostik, Interventionen bei aktinischen Keratosen, Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren

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

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1111/ddg.14048>

AWMF-Registernummer: 032/022OL

Gültig bis 06/2024 oder bis zum nächsten Update dieser Leitlinie.

Federführende Fachgesellschaft: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Markus V. Heppt^{2,25*}, Ulrike Leiter^{1*}, Theresa Steeb^{2,25}, Teresa Amaral¹, Andrea Bauer³, Jürgen C. Becker⁴, Eckhard Breitbart⁵, Helmut Breuninger¹, Thomas Diepgen⁶, Thomas Dirschka⁷, Thomas Eigentler¹, Michael Flaig², Markus Follmann⁸, Klaus Fritz⁹, Rüdiger Greinert⁵, Ralf Gutzmer¹⁰, Uwe Hillen¹¹, Stephan Ihrler²², Swen Malte John¹², Oliver Kölbl¹³, Klaus Kraywinkel¹⁴, Christoph Löser¹⁵, Dorothee Nashan²³, Seema Noor¹, Monika Nothacker²⁴, Christina Pfannenberger¹⁶, Carmen Salavastru⁹, Lutz Schmitz¹⁷, Eggert Stockfleth¹⁷, Rolf-Markus Szeimies¹⁸, Claas Ulrich¹⁹, Julia Welzel²⁰, Kai Wermker²¹, Carola Berking^{2,25#}, Claus Garbe^{1#}

- (1) Klinik für Dermatologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen
- (2) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München
- (3) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- (4) Klinik für Dermatologie, Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Universitätsklinikum Essen und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- (5) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP), e.V., Buxtehude
- (6) Institut für Klinische Sozialmedizin, Universität Heidelberg, Heidelberg
- (7) Centroderm GmbH, Wuppertal
- (8) Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin
- (9) Hautärzte und Laserzentrum, Landau (Pfalz)
- (10) Hauttumorzentrum Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- (11) Klinik für Dermatologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
- (12) Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm), Universität Osnabrück, Osnabrück
- (13) Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- (14) Robert Koch-Institut, Berlin

- (15) Hautklinik, Hauttumorzentrum, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen
- (16) Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
- (17) Klinik für Dermatologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum
- (18) Klinik für Dermatologie, Knappschafts Krankenhaus Recklinghausen, Recklinghausen
- (19) Klinik für Dermatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- (20) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg
- (21) Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Osnabrück, Osnabrück
- (22) Dermpath, München
- (23) Hautklinik, Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund
- (24) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Berlin
- (25) Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

*Die beiden erstgenannten Autoren haben in gleichem Maße zur Publikation beigetragen.

#Die beiden letztgenannten Autoren haben in gleichem Maße zur Publikation beigetragen.

Beteiligte Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)
- Arbeitsgemeinschaft physikalische Diagnostik in der Dermatologie (ApDD)
- Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenz-basierte Medizin (AGED)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
- Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V. (DGDC)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e.V. (ADP)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)
- Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)
- Hautkrebsnetzwerk (Patientenvertretung)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)
- Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDPath)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO)
- Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO)
- Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Die Langversion und der Methodenreport der Leitlinie sind frei verfügbar unter www.awmf.org. Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe (DKH) finanziert und vom Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der DKH und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) herausgegeben.

Zusammenfassung

Aktinische Keratosen (AK) sind häufige Hautveränderungen bei hellhäutigen Menschen mit dem Potenzial, in ein kutanes Plattenepithelkarzinom (PEK) überzugehen. Beide Erkrankungen können mit erheblicher Morbidität verbunden sein und stellen eine große Krankheitslast insbesondere in der älteren Bevölkerung dar. Um eine evidenzbasierte, klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen, wurde die Leitlinie "Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut" auf der Methodikebene S₃ nach dem Regelwerk der AWMF entwickelt. Die Leitlinie richtet sich dabei an Dermatologen, Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte, Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis sowie an andere medizinische Fachgebiete, die sich mit der Diagnose und Behandlung von Patienten mit AK und PEK befassen. Die Leitlinie richtet sich auch an betroffene Patienten, deren Angehörige, politische Entscheidungsträger und Versicherungsgesellschaften. In diesem Teil behandeln wir die Themen Diagnostik, Interventionen bei AK, Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren.

Summary

Actinic keratoses (AK) are common lesions in light-skinned individuals that can potentially progress to cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). Both conditions may be associated with significant morbidity and constitute a major disease burden, especially among the elderly. To establish an evidence-based framework for clinical decision making, the guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma" was developed using the highest level of methodology (S₃) according to regulations issued by the Association of Scientific Medical Societies in Germany (AWMF). The guideline is aimed at dermatologists, general practitioners, ENT specialists, surgeons, oncologists, radiologists and radiation oncologists in hospitals and office-based settings as well as other medical specialties involved in the diagnosis and treatment of patients with AK and cSCC. The guideline is also aimed at affected patients, their relatives, policy makers and insurance funds. In the first part, we will address aspects relating to diagnosis, interventions for AK, care structures and quality-of-care indicators.

1. Einleitung

Diese Version der Leitlinie ist eine Kurzfassung der vollständigen Leitlinie, die als Online-Supplement und unter www.awmf.org frei verfügbar ist. Informationen zu den Kapiteln „Epidemiologie und Ätiologie“, „chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms“, „Nachsorge“, „Prävention“ und „Berufskrankheit“ finden sich in der Kurzfassung der Leitlinie – Teil 2 oder in der Langversion. Eine vollständige Liste der Referenzen und die Evidenztabellen, die den Empfehlungen und Statements dieser Leitlinie zugrunde liegen sowie die Interessenkonflikte der beteiligten Autoren sind in der Langversion beziehungsweise im Leitlinienreport enthalten.

2. Methodik

Im Rahmen einer Auftaktveranstaltung wurden von der Leitliniengruppe die zu bearbeitenden Schlüsselfragen definiert. Diese wurden daraufhin bearbeitet und Empfehlungen sowie Statements auf dem S₃-Niveau nach dem AWMF-Regelwerk erstellt. Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet.

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie der DKG, DKH und AWMF sieht entsprechend dem AWMF-Regelwerk eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dem entsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse beziehungsweise strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) werden, wie in Tabelle 1 dargestellt, zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde

Tabelle 1 Konsensusstärken je nach der prozentualen Zustimmung der beteiligten Mandatsträger.

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Tabelle 2 Schema der Empfehlungsgraduierung.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
o	Empfehlung offen	Kann

liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln (Tabelle 2).

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport (siehe Langfassung) zu dieser Leitlinie erläutert. Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen. Statements beziehungsweise Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole beziehungsweise Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/ sollte/ kann) entsprechend der genannten Abstufung (Tabelle 2).

3. Diagnostik

3.1. Klassifikation, Definition und Nomenklatur der aktinischen Keratose

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Die Bezeichnung „aktinische Keratose“ soll benutzt werden.
Starker Konsens (100 %)	

Die aktinische Keratose (AK) ist eine klinisch und histomorphologisch fassbare Hautveränderung, die durch eine Vermehrung (Hyperplasie) atypischer epidermaler Keratinozyten geprägt ist, welche keinen basaloiden Phänotyp aufweisen. Die zytomorphologischen und genetischen Alterationen der atypischen Keratinozyten ähneln den Tumorzellen eines invasiven Plattenepithelkarzinoms (PEK) der chronisch lichtexponierten Haut. Derzeit besteht keine hinreichende Evidenz dafür, dass sich histomorphologische Parameter in einer klinischen und/oder therapeutisch relevanten Konsequenz niederschlagen. Insofern erscheint eine detaillierte und umfangreiche Dokumentation

von Kriterien jenseits der Nennung der Diagnose und des Subtyps als nicht notwendig und hilfreich.

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Folgende histomorphologische Varianten sollten bei Vorliegen benannt werden: atrophe, hypertrophe, akantholytische, pigmentierte, lichenoid sowie bowenoide AK.
Starker Konsens (100 %)	

Das histomorphologische Bild von AK reicht vom Spektrum der lediglich aktinisch geschädigten Haut mit initialer Atypie von einzelnen Keratinozyten bis hin zu einem vollständigen Ersatz der ortsüblichen Epidermis durch atypische Keratinozyten, was dann einem epidermalen Carcinoma in situ, bei hochgradiger Atypie und Polymorphie der Keratinozyten einem Morbus Bowen entspricht. Um diese morphologische Bandbreite weitergehend zu klassifizieren, wurde in Anlehnung zu den meist HPV-induzierten intraepithelialen Neoplasien der Zervix uteri ein dreistufiges Klassifikationsschema vorgeschlagen (keratinozytäre intraepitheliale Neoplasie, KIN I–III), analog zur zervikalen-, vulvären-, penilen-, analen- oder perianalen intraepithelialen Neoplasie entsprechend der beteiligten Schichten der Epidermis. Dieses Konzept ist seit jeher weit diskutiert und umstritten, da invasive Prozesse aus allen Stadien entstehen können, ein dreistufiges Klassifikationssystem naturgemäß eine sehr hohe Interbeobachter- Ungenauigkeit aufweist und überdies bislang keinerlei fassbare klinische Konsequenzen in den klinischen Alltag eingezogen sind.

3.2. Klassifikation, Definition und Nomenklatur des Plattenepithelkarzinoms

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Unter einem PEK der Haut versteht man eine maligne Neoplasie der Keratinozyten der Epidermis. Die Tumoren können unterschiedliche Differenzierungsgrade entwickeln (siehe auch WHO/UICC-Klassifikation).
Starker Konsens (100 %)	

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Das PEK der Haut geht in den meisten Fällen, aber nicht notwendigerweise aus einer intraepidermalen Proliferation atypischer Keratinozyten hervor.
Starker Konsens (100 %)	

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Von einem invasiven PEK wird gesprochen, wenn histomorphologisch nachweisbar die Basalmembran unterhalb einer intraepithelialen keratinozytären Proliferation in nicht traumatisierter Haut durchbrochen ist.
Konsens (87,5 %)	

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Der Morbus Bowen ist definiert als eine intraepidermale Proliferation hochgradig atypischer und polymorpher Keratinozyten, welche die gesamte Breite der Epidermis einnimmt. Der Morbus Bowen stellt insofern eine besondere Variante dar, welcher in ein invasives, dann meist in ein bowenoid differenziertes (pleomorphes, gering differenziertes) PEK (Bowenkarzinom) übergehen kann.
Starker Konsens (100 %)	

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Folgende Varianten des PEK der Haut können histomorphologisch unterschieden werden (teilweise finden sich diese in der WHO/UICC-Klassifikation wieder): <ul style="list-style-type: none"> – adenosquamöses PEK – akantholytisches PEK (Syn. adenoides oder pseudoglanduläres) – Bowen-Karzinom/ bowenoid differenziertes PEK – desmoplastisches PEK – Keratoakanthom-artiges PEK/ Keratoakanthom – lymphoepitheliomartiges PEK – pseudovaskuläres PEK (Syn. pseudoangiosarkomatöses, pseudoangiomatöses) – spindelzelliges PEK (Syn. sarkomatoides) – verruköses PEK (Syn. Epithelioma cuniculatum)
Starker Konsens (100 %)	

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Die Klassifikation des PEK der Haut sollte anhand von histologischen und klinischen Parametern entsprechend den derzeit gültigen TNM-Systemen der UICC oder der AJCC erfolgen.
Starker Konsens (100 %)	

Eine spezielle Variante des PEK stellt das Keratoakanthom dar, welches in der Regel einen gutartigen Verlauf nimmt. Die klinische Abgrenzung zum PEK ist unsicher. Obwohl das Keratoakanthom aufgrund seiner raschen Wachstumsprogression und halbkugeligen Wuchsform meist als solches identifiziert wird, ist eine sichere klinische und/oder histologische Differenzierung problematisch und mitunter arbiträr. Charakteristisch sind die Ausbildung eines zentralen Hornpfropfes, hoher Differenzierungsgrad, ausgeprägte Symmetrie, breitbasige Infiltrationsfront. Es kann spontan regredieren. Eine primäre Therapie und eine histologische Aufarbeitung wie bei Vorliegen eines PEK sollte durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko. Das verruköse PEK der Haut stellt eine besonders gut differenzierte Form dar, für das zwar invasives Wachstum, aber selten Fernmetastasierung beschrieben wurde. Dieser histologischen Diagnose werden (nach WHO-/UICC-Klassifikation) auch das Epithelioma cuniculatum, die orale floride Papillomatose und die sogenannten Riesencondylomata (Buschke-Löwenstein) zugeordnet. Noch nicht aufgenommen in die internationale Klassifikation ist das desmoplastische PEK mit hohem Stromaanteil und schmalen Zellsträngen, das ausgeprägt infiltrativ, manchmal auch perineural oder perivaskulär wächst. Dieser Typ ist mit seiner hohen Rezidiv- (ca. 25 %) und Metastasierungspotenz (ca. 10 %) vom Kollektiv der gewöhnlichen PEK abzugrenzen.

Im Übrigen kann die WHO-/UICC-/AJCC-Klassifikation herangezogen werden. Dies bietet sich insbesondere für klinisch sehr große PEK an. Gegenwärtig erscheint eine Klassifizierung für das PEK jedoch noch nicht ausgereift zu sein, da sie nur für einen sehr kleinen Anteil der Tumoren eine differenzierende Information vermitteln kann. Traditionell erfolgt eine klinische Einteilung in Low-Risk-Tumoren von ≤ 20 mm und High-Risk-Tumoren von > 20 mm Tumordurchmesser (klinischer Parameter). Mehr Evidenz für die Klassifizierung scheint die histologisch messbare vertikale Tumordicke zu haben. Durch sie ist eine bessere Schätzung des Metastasierungsrisikos möglich. Die Metastasierungsrate liegt beim PEK je nach Kollektiv um 3–6 %. Eine Verschlechterung der Prognose wird bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation oder nach hochdosierter Chemotherapie

beobachtet. Lokalrezidive sind beim desmoplastischen Typ circa 20-mal häufiger als beim gewöhnlichen Typ. Lokalrezidive werden als prognostisch schlechtes Zeichen eingestuft. Dabei bleibt offen, ob das Lokalrezidiv selbst zu dieser Verschlechterung beiträgt oder ein Zeichen des aggressiven Wachstumsverhaltens des Tumors darstellt [1].

3.3. Feldkanzerisierung

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Eine allgemein anerkannte Definition von Feldkanzerisierung existiert nicht. Feldkanzerisierung umfasst ein Hautareal mit mehreren AK umgeben von sichtbaren UV-bedingten Hautschäden.
Starker Konsens (100 %)	

Feldkanzerisierung wird klinisch definiert als anatomisches Areal mit AK oder an diese angrenzend sichtbaren sonnenbedingten Hautschäden gekennzeichnet durch wenigstens zwei der folgenden Zeichen: Teleangiektasien, Atrophie, Pigmentstörungen und Schmirgelpapier-artige Oberfläche. Es bleibt unklar, ob eine sichtbare AK eine Voraussetzung für eine Feldkanzerisierung ist [2]. Für Patienten mit diesen Merkmalen und AK wird dabei eine feldgerichtete Therapie oder eine feldgerichtete Therapie in Kombination mit einer läsionsgerichteten Therapie empfohlen. Im Falle klinischer Zeichen der Feldkanzerisierung und fehlender AK im Feld wird empfohlen, edukative oder präventive Maßnahmen zu ergreifen und das Monitoring des Feldes durch die Patienten selbst zu veranlassen [2].

3.4. Stellenwert nicht-invasiver diagnostischer Verfahren in der Diagnose von AK und PEK

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Die Diagnosestellung erfolgt durch klinische Untersuchung und Inspektion.
Starker Konsens (100 %)	

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Dermatoskopie, konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomographie können zur Diagnostik von AK und PEK bei klinisch unklaren Befunden eingesetzt werden.
Starker Konsens (100 %)	

3.5. Gewinnung der Histologie

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	AK bedürfen keiner histologischen Diagnostik, wenn ein typischer klinischer Befund vorliegt.
Starker Konsens (100 %)	

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Bei Therapieresistenz und klinisch unklarem Befund soll eine Gewebeprobe gewonnen werden.
Starker Konsens (100 %)	

AK bedürfen keiner histologischen Diagnostik, wenn ein typischer klinischer Befund vorliegt. Läsionen, die klinisch nicht eindeutig sind, bei denen Anzeichen auf eine Progression in ein PEK vorhanden sind beziehungsweise deren biologisches Verhalten nicht eingeschätzt werden kann, sollten biopsiert werden. Auch bei AK, die nicht auf eine adäquate Therapie ansprechen, soll eine histologische Diagnostik erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Bei klinischem Verdacht auf ein PEK oder Morbus Bowen soll die Gewinnung einer Histologie auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie erfolgen. Präoperativ sollte der maximale Durchmesser der Neoplasie dokumentiert werden.
Konsens (94,7 %)	

Konsensbasiertes Statement	
Expertenkonsens	Je nach klinischer Situation sind Stanzbiopsien, flache Abtragungen (Shave-Exzisionen) oder Exzisionsbiopsien geeignet.
Konsens (94,7 %)	

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Ist das klinische Bild für ein PEK eindeutig, kann eine komplette Resektion ohne vorherige probebiopsische Abklärung erfolgen.
Konsens (89,5 %)	

Bei klinischem Verdacht auf ein PEK ist die Gewinnung einer Histologie erforderlich. Abhängig von der Tumorgröße und dem Therapieansatz kann eine Punch-, Inzisions- oder Shave-Biopsie durchgeführt oder alternativ der Tumor exzidiert werden [3]. Das klinische Bild eines PEK kann vielschichtig sein und entspricht zumeist dem einer hyperkeratotischen Plaque, einem flachen Ulkus mit Randwall oder einem keratotischen Knoten oder Knötchen mit oder ohne Ulzeration. Plattenepithelkarzinome können sich *de novo* oder aus AK-Vorläufer-Veränderungen wie geröteten oder hyperkeratotischen Maculae und Plaques, AK oder Leukoplakien entwickeln. Nachdem das klinische Erscheinungsbild variabel ist und klinisch-morphologische Überschneidungen mit diversen Entitäten vorliegen, zudem eine Unterscheidung zwischen einem frühinvasiven PEK mit Durchbruch der Basalmembran der Haut und einer hyperkeratotischen AK allein aufgrund des klinischen Bilds nicht möglich ist, sollte vor Therapiebeginn eine histologische Untersuchung veranlasst werden, insbesondere auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie der Haut. Ist der klinische Gesamtkontext eindeutig, ist eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines PEK vertretbar.

3.6. Parameter des histologischen Befundberichtes bei AK und PEK

	Konsensbasierte Empfehlung
Expertenkonsens	<p>Der histologische Befund eines PEK soll neben der Diagnose zusätzlich Folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des PEK) – Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (insbesondere ab Clark-Level V, entsprechend Infiltration der Subkutis) – Messung der Tiefenausdehnung ab einer Invasionstiefe von 2 mm (entspricht etwa Durchmesser eines 10 x Sichtfelds) – im positiven Fall Angabe zum Vorhandensein einer perineuralen Ausbreitung, eines Gefäßeinbruchs oder einer geringen Differenzierung – Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils
	Starker Konsens (100 %)

3.7. Initiale Ausbreitungsdiagnostik

	Konsensbasierte Empfehlung
Expertenkonsens	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines PEK der Haut soll die Erstuntersuchung die Inspektion des gesamten Hautorgans umfassen.
	Starker Konsens (100 %)

3.7.1. Lymphknotenultraschall

	Konsensbasierte Empfehlung
Expertenkonsens	<p>Die lokoregionäre Lymphknotenultraschalluntersuchung soll bei Verdacht auf lokoregionäre Metastasen durchgeführt werden.</p> <p>Die lokoregionäre Lymphknotenultraschalluntersuchung sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden.</p>
	Konsens (94,7 %)

3.7.2. Röntgen-Thorax

	Konsensbasierte Empfehlung
Expertenkonsens	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung soll bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionärer oder Fernmetastasierung eines PEK nicht als Standard durchgeführt werden.
	Konsens (94,7 %)

3.7.3. Abdomen-Sonographie

	Konsensbasierte Empfehlung
Expertenkonsens	Die Abdomen-Sonographie soll bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionärer oder Fernmetastasierung eines PEK nicht als Standard durchgeführt werden.
	Konsens (100 %)

3.7.4. Schnittbilddiagnostik

	Konsensbasierte Empfehlung
Expertenkonsens	Bei Verdacht auf eine Metastasierung soll eine Schnittbilddiagnostik durchgeführt werden.
	Starker Konsens (100 %)

Studien zum regulären Einsatz von Schnittbildgebung in der Ausbreitungsdiagnostik beim kutanen PEK existieren nicht, daher bleibt ihr Einsatz der Abklärung Metastasen-suspekter Befunde vorbehalten, das heißt wenn die klinische Untersuchung oder die Lymphknotenultraschalluntersuchung einen Verdacht auf eine Metastasierung zeigt, sollte eine Schnittbildgebung durchgeführt werden. Eine Diskussion der verfügbaren Modalitäten ist in der Langversion zu finden.

4. Interventionen bei aktinischen Keratosen

4.1. Literaturrecherche und Studienselektion

Als Grundlage für die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements wurden ausschließlich prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) einbezogen oder systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von RCT, die mindestens einen der vorab definierten kritischen Effektivitätspunkte berichteten. Hierzu zählten (1) komplettes Ansprechen, (2) Teilansprechen, (3) mittlere Läsionsreduktion pro Patient oder randomisierten Behandlungsfeld, (4) Verbesserung des *Investigator Global Improvement Index* (IGII) und (5) Verbesserung des *Participant Global Improvement Index* (PGII). Genaue Beschreibungen der kritischen Effektivitätspunkte, inklusive der relevanten Subgruppendefinitionen, befinden sich in der Langversion der Leitlinie.

4.2. Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Die Indikation zur Therapie von AK sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (zum Beispiel Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Anzahl der Läsionen), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden.
Konsens (93,8 %)	

Die Wahrscheinlichkeit der Progression oder Regression von AK ohne Therapie ist seit Jahren Gegenstand intensiver Diskussion. Eine genaue Untersuchung dieser Kennzahlen wird unter anderem erschwert durch die Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtung über mindestens 6–12 Monate, eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse sowie eine starke Heterogenität der untersuchten Populationen oder durch zwischenzeitlich durchgeführte Therapien,

die den natürlichen Krankheitsverlauf beeinflussen. Daher existieren nur wenige Kohorten, in denen der natürliche Verlauf ohne Intervention untersucht wurde. Dementsprechend schwanken die in der Literatur angegebenen Werte zur Progression von AK in ein invasives PEK stark und wurden von 0,03 % bis 20 % pro Läsion und Jahr beziffert [4–7]. Demgegenüber stehen zum Teil sehr hohe spontane Remissionsraten von 15 % bis 63 %, so dass sich unweigerlich die Frage stellt, ob jede AK auch therapiert werden sollte oder auch ein Abwarten ohne Therapie in einer Niedrigrisikosituation vertretbar ist [8]. Andererseits gibt es Beobachtungen, dass circa 60 % der invasiven PEK von einer AK ihren Ursprung nehmen [5]. Liegt ein von mehreren AK betroffenes Feld mit Anzeichen von Feldkanzerisierung vor, gibt es Hinweise auf eine geringere Rate an spontanen Regressionen als ohne Feldkanzerisierung [7]. Neuere Untersuchungen zur Pathogenese von AK lassen außerdem vermuten, dass eine Transformation auch schon aus frühen, das heißt klinisch und histologisch diskreten Läsionen möglich ist und nicht notwendigerweise stufenweise über moderate und schließlich hyperkeratotische AK erfolgt [9]. Diese Erkenntnisse erschweren die Einschätzung, welche Läsionen ein hohes Risiko für die Entwicklung in ein invasives PEK tragen und welche nicht. Obwohl die Kenndaten wie oben beschrieben schwanken, gibt es Risikopopulationen und Risikofaktoren, in denen die Progressionsraten vermutlich deutlich höher sind. Zu ihnen zählen Immunsuppression, heller Hautkrebs in der Anamnese sowie kumulative UV-Exposition. Auch die Anzahl vorhandener Läsionen ist ein wichtiger Indikator für das individuelle Risiko, ein invasives PEK zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund ist ein beobachtendes Abwarten ohne Therapie kritisch zu sehen. Letztlich bestimmen auch die Lebenserwartung, Komorbiditäten und der Patientenwunsch die generelle Indikationsstellung zu einer Therapie.

4.3. Grundlagen der Therapie

Zur Therapie von AK existiert eine Vielzahl von Therapieoptionen, die eine Auswahl im klinischen Alltag erschwert. Ein unmittelbarer Vergleich einzelner Interventionen ist häufig nur eingeschränkt möglich, da viele Therapiemodalitäten in Studien nicht direkt verglichen wurden (fehlender Head-to-Head-Vergleich). Eine Schätzung von Effekten bei Fehlen von direkten Vergleichsstudien ist über Netzwerk-Metaanalysen möglich, die jedoch häufig nur einen Endpunkt (zum Beispiel komplettes patientenbezogenes Ansprechen) isoliert untersuchen, so dass wichtige Informationen verloren gehen können und sie somit für eine konkrete Therapieentscheidung im klinischen Alltag nicht ausreichen, da Informationen zu Verträglichkeit oder kosmetischem Ergebnis fehlen [10, 11].

Die Wahl einer geeigneten Behandlung hängt von patienten-, läsions- und therapiespezifischen Faktoren ab [12]. Zu

den Patientenfaktoren zählen beispielsweise Alter, Komorbiditäten, Immunsuppression, Komedikation, Patientenwunsch und -präferenzen und Therapieadhärenz. Unter läsionsbezogenen Aspekten wird die Anzahl von AK, deren Lokalisation (Kapillitium, Gesicht, Extremitäten, Stamm), klinische Beschaffenheit (Graduierung nach Olsen, hyperkeratotische Läsionen) sowie die Größe des betroffenen Felds subsumiert. Hierbei ist in der klinischen Praxis die Grenze zwischen multiplen AK und Feldkanzerisierung nicht immer eindeutig und klar möglich, was durch eine fehlende allgemein anerkannte Definition von Feldkanzerisierung noch erschwert wird.

In der Langversion der Leitlinie befinden sich ausführliche Beschreibungen der Faktoren für die Therapieentscheidung und zu den verschiedenen Therapieverfahren (Tabelle 3) bei AK. Tabelle 4 zeigt die zu berücksichtigende Faktoren bei der Therapieentscheidung von AK (in Anlehnung an [12]).

4.4. Kombinationstherapien

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Eine Kombination aus einer feldgerichteten mit einer läsionsgerichteten Therapiemodalität kann angeboten werden.
Starker Konsens (100 %)	

Es existiert eine Vielzahl an Interventionen für die Behandlung von AK, die in der klinischen Praxis häufig kombiniert werden. Aufgrund der großen Studienheterogenität

Tabelle 3 Läsionsgerichtete und feldgerichtete Therapieverfahren bei AK.

Primär läsionsgerichtete Verfahren	Primär feldgerichtete Verfahren
Kryochirurgie	Peelings
Chirurgische Verfahren	Dermabrasio
Photodynamische Therapie (Pflaster-PDT, Patch-PDT)	Photodynamische Therapie
Topisch-medikamentöse Verfahren (5-Fluorouracil mit Salicylsäure 10 % Lösung)	Topisch-medikamentöse Verfahren (Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel) (5-Fluorouracil 5 % Creme) (5-Fluorouracil mit Salicylsäure 10 % Lösung) (Ingenolmebutat-Gel) (Imiquimod 5 % Creme) (Imiquimod 3,75 % Creme)
Laserverfahren	Ablative Laserverfahren

Tabelle 4 Zu berücksichtigende Faktoren bei der Therapieentscheidung von AK (in Anlehnung an [12]).

Patientenbezogene Faktoren	Läsionsbezogene Faktoren	Therapiebezogene Faktoren
Alter	Anzahl der Läsionen	Läsionsgerichtet oder feldgerichtet
Therapiewunsch	Größe des betroffenen Areals	Therapiemodalität (interventionell, chirurgisch, topisch-medikamentös)
Komorbiditäten	Lokalisation (Kapillitium, Gesicht, Stamm, Extremitäten)	Therapiedauer
Individuelles Risiko (Immunsuppression, Organtransplantation)	Klinische Beschaffenheit und Begrenzung	Wirksamkeit
Adhärenz/Compliance	Feldkanzerisierung	Nebenwirkungen und Verträglichkeit
Soziales Umfeld und Ressourcen		Selbst- oder Fremdanwendung
Fähigkeit zur Selbstapplikation		Therapiekosten

bezüglich der Dosierungen mit unterschiedlichen Kombinationsprotokollen sowie der untersuchten Endpunkte wurden sequenzielle Therapiekombinationen nicht systematisch untersucht oder ausgewertet. Dennoch werden in der klinischen Praxis verschiedene Interventionen häufig in Kombination angewendet, so dass an dieser Stelle eine konsensbasierte Empfehlung erstellt wurde. Dieser liegt die Rationale zugrunde, dass durch eine Kombination aus unterschiedlichen Interventionen die Vorteile der jeweiligen Einzelverfahren genutzt und durch unterschiedliche Wirkmechanismen potenzielle Synergieeffekte erschaffen werden können. Aus der klinischen Erfahrung sind Kombinationstherapien aus einem feldgerichteten und einem ablativen Verfahren gut verträglich. Insbesondere eine läsionsgerichtete Vorbehandlung dicker, hyperkeratotischer AK mit einem ablativen Verfahren kann mit einer nachfolgenden feldgerichteten Therapie kombiniert werden, um sowohl eine effektive und schnelle Behandlung von klinisch manifesten Läsionen mit einer Therapie von subklinischen Veränderungen zu verbinden. Umgekehrt können auch nach einer primär feldgerichteten Therapie noch verbleibende AK mit einer läsionsgerichteten Modalität effektiv nachbehandelt werden.

4.5. Ablative Verfahren

4.5.1. Kryochirurgie

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Kryochirurgie sollte läsionsgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I–III nach Olsen bei immunkompetenten Personen angeboten werden.
Level of evidence 2	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

4.5.2. Chirurgische Verfahren

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Eine operative Entfernung von AK des Grads I–III nach Olsen (zum Beispiel mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettextzision) sollte bei einzelnen Läsionen in immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten angeboten werden.
Starker Konsens (100 %)	

Die operative Entfernung von AK ist eine in der klinischen Praxis häufig durchgeführte Therapieoption, für die allerdings keine Evidenz aus RCT vorliegt. Auch in anderen systematischen Übersichtsarbeiten beziehungsweise Metaanalysen mit unterschiedlichen Suchstrategien und untersuchten Datenbanken wurden keine RCT zu chirurgischen Verfahren identifiziert [13, 14]. Demgegenüber stehen der langjährige Einsatz und die breite klinische Erfahrung mit der operativen Entfernung einzelner, klinisch gut abgrenzbarer Läsionen. Hierbei eignen sich verschiedene Verfahren wie Kürettage, flache Abtragung (Shave-Exzision) oder Komplettextzision, deren Einsatz vom klinischen Kontext abhängig ist und die als gleichwertig anzusehen sind. Der große Vorteil von chirurgischen Verfahren ist eine nachfolgend mögliche histologische Untersuchung, insbesondere zum Ausschluss eines invasiven PEK bei einem unklaren klinischen Bild.

4.5.3. Chemische Peelings

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2	Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie von AK mit chemischen Peelings zu.
De-novo-Recherche	
Starker Konsens (100 %)	

4.5.4. Dermabrasio

Der Effekt der Dermabrasio beruht auf einer mechanischen Abtragung der obersten Hautschichten bis zur dermoepidermalen Junctionszone mit fräsenartigen Instrumenten. Es handelt sich hierbei um ein eher älteres Verfahren, das zur feldgerichteten Therapie von AK eingesetzt wurde. Es wurden keine RCT zu mechanischer Dermabrasio identifiziert. In der Langversion der Leitlinie befinden sich weiterführende Informationen zur Durchführung von Dermabrasio im Rahmen der Behandlung von AK.

4.5.5. Lasertherapie

4.5.5.1. Ablative Laserverfahren

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad O	Eine Behandlung mit ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK des Grads I–III nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Patienten angeboten werden.
Level of Evidence 2–3	De-novo-Recherche
Konsens (92,3 %)	

4.5.5.2. Nicht-ablative Laserverfahren

Konsensbasierte Empfehlung	
Expertenkonsens	Eine Behandlung mit nicht-ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen angeboten werden.
Starker Konsens (100 %)	

4.6. Topische Arzneimittel-gestützte Verfahren

4.6.1. Diclofenac

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen in immunkompetenten Personen angeboten werden.
Level of Evidence 1	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine feldgerichtete Therapie mit Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.
Level of Evidence 1	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

4.6.2. 5-Fluorouracil (5-FU)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	5-Fluorouracil 5 % Creme sollte für die Behandlung von einzelnen und multiplen AK des Grads I–II nach Olsen angeboten werden.
Level of Evidence 1	De-novo-Recherche
Konsens (88,2 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine feldgerichtete Therapie mit 5-Fluorouracil 5 % Creme sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.
Level of Evidence 2–3	De-novo-Recherche
Konsens (93,3 %)	

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2	Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit von 5-Fluorouracil 0,5 % Creme bei einzelnen und multiplen AK des Grads I–II nach Olsen vor. Allerdings besteht aktuell in Deutschland keine Zulassung für diese Konzentration.
De-novo-Recherche	
Starker Konsens (100 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	5-Fluorouracil 0,5 % mit Salicylsäure 10 % in Lösung sollte läsionsgerichtet oder feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen angeboten werden.
Level of Evidence 2	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

4.6.3. Ingenolmebutat

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Ingenolmebutat sollte als feldgerichtete Therapie bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.*
Level of Evidence 1–2	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

*Im Januar 2020 hat die Firma Leo in Abstimmung mit der EMA beschlossen, die Zulassung von Picato® (Ingenolmebutat) ruhen zu lassen und das Präparat Picato® in Deutschland nicht mehr auszuliefern. Da ein mögliches Risiko einer erhöhten Hautkrebsentstehung in den mit Picato® behandelten Arealen besteht, soll das Präparat nicht mehr verschrieben und angewendet werden. Die Autoren dieser Leitlinie empfehlen daher nicht mehr die Anwendung von Ingenolmebutat zur Behandlung von AK.

4.6.4. Imiquimod

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Imiquimod 5 % Creme sollte feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunkompetenten Personen angeboten werden.
Level of Evidence 1	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine läsionsgerichtete Therapie mit Imiquimod 5 % Creme sollte bei Einzelläsionen des Grads I–II nach Olsen angeboten werden.
Level of Evidence 2	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Imiquimod 3,75 % Creme sollte feldgerichtet für multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen im Gesicht oder am unbehaarten Kapillitium angeboten werden.
Level of Evidence 2	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

4.6.5. Photodynamische Therapie in konventioneller Durchführung

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine konventionelle photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulin-säure oder ihrem Methylester (5-ALA oder MAL) sollte feldgerichtet bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I–II nach Olsen und bei Feldkanzerisierung angeboten werden.
Level of Evidence 1	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Das Prinzip der photodynamischen Therapie (PDT) beruht auf der Anwendung von lichtsensibilisierenden Substanzen. Diese Photosensibilisatoren reichern sich selektiv in der erkrankten Epidermis in atypischen Keratinozyten an und werden durch Beleuchtung mit Licht geeigneter Wellenlänge aktiviert. Dabei entstehen durch photochemische und -physikalische Prozesse reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die

zur Zellschädigung und Zelltod von präkanzerösen Veränderungen führen. In der Therapie von AK hat sich die äußerliche Anwendung von 5-Aminolävulinat (ALA) oder seines Methylesters Methyl-Aminolävulinat (MAL) etabliert. ALA ist ein Vorläufer (Prodrug) der endogenen Häm-synthese, der in der Haut zu den eigentlich wirksamen photoaktiven Porphyrinen wie Protoporphyrin IX umgesetzt wird.

4.6.6. Photodynamische Therapie mit Tageslicht

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	MAL in Kombination mit Tageslicht (Tageslicht-MAL-PDT) sollte feldgerichtet für nicht-pigmentierte, einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung im Gesicht und am Kapillitium in immunkompetenten Personen angeboten werden.
Level of Evidence 2–3	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Ein neuer Ansatz und seit 2015 zugelassene Therapie ist die Tageslicht-PDT, bei der bei gleicher Indikation nach vorheriger Auftragung eines chemischen Lichtschutzfilters und Aufrauen keratotischer Stellen der Photosensibilisator dünn auf Gesicht und Kapillitium großflächig aufgetragen wird und der Patient bei geeigneten Wetterbedingungen (April–September, Außentemperatur > 10°C, wolkenlos bis bedeckter Himmel, kein Regen) für zwei Stunden dem Tageslicht ausgesetzt wird. Ein Vorteil der Tageslicht-PDT ist eine deutlich verminderte Schmerzhaftigkeit im Vergleich zur konventionellen Durchführung.

4.6.7. Andere Topika

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2	Die Datenlage lässt keine sicheren Empfehlungen für die Therapie von AK mit Colchicin, Difluormethylornithin, Canola-Phenol-säure, topischem Nikotinamid oder Sonnenschutzfiltern zu.
De-novo-Recherche	
Konsens (87,5 %)	

Evidenzbasiertes Statement	
Empfehlungsgrad B	Birkenkork und Glucane sollen wegen eines fehlenden Nutzenachweises in der Therapie von AK des Grads I–III nicht eingesetzt werden.
Level of Evidence 2–3	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

4.7. Retinoide

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2–3	Die Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie von AK mit topischen oder systemischen Retinoiden zu.
De-novo-Recherche	
Starker Konsens (100 %)	

4.8. Therapie bei Immunsuppression und Organtransplantation

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine Behandlung mit photodynamischer Therapie mit MAL in Kombination mit einer Beleuchtung durch eine künstliche Rotlichtquelle (630 nm) sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Patienten angeboten werden.
Level of Evidence 3	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad o	Eine feldgerichtete Therapie mit Imiquimod 5 % Creme kann bei immunsupprimierten Patienten mit multiplen AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten.

Evidenzbasierte Empfehlung	
Level of Evidence 2	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie mit Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel sollte bei Patienten mit einzelnen oder multiplen AK des Grads I–II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung unter Immunsuppression angeboten werden.
Level of Evidence 3	De-novo-Recherche
Starker Konsens (100 %)	

Chronisch medikamentös immunsupprimierte Patienten zeigen gegenüber immunkompetenten Vergleichsgruppen eine signifikant erhöhte Morbidität und auch Mortalität durch die Entwicklung von kutanen PEK [15]. Neben einer frühzeitigen Modifikation immunsuppressiver Therapieprotokolle durch Elimination von Azathioprin und Umstellung auf eine mTOR-Inhibitor-haltige Immunsuppression, Ausnutzung der präventiven Wirkung von Lichtschutz sowie Vitamin B6 auf die Progression von AK auch bei Immunsupprimierten kommt auch der frühzeitigen Therapie AK im Sinne einer Sekundärprävention eine gesteigerte Bedeutung zu. Hierbei ist neben der Therapieeffizienz vor allem auch eine mögliche Wechselwirkung der eingesetzten Flächentherapie in Bezug auf die Immunsuppression und der Transplantatsicherheit im Sinne von sichtbaren Abstoßungsreaktionen zu beachten.

4.9. Zusammenfassende und balancierende Darstellung der Interventionen für aktinische Keratosen

Behandlungsverfahren	Ansatz	Art und Applikation der Intervention Anwendungs- und Dosierungshinweise ⁴	Effektivität	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶	Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage innerhalb der Subgruppen ⁷				
									Arzt AK	Patient AK	Multiple AK	Feldkanze- risierung	Immunsup- pression
Ablative Verfahren													
Kryochirurgie	L	Ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen mit flüssigem Stickstoff (-196°C) Kälteexposition der Zielläsionen für 15–60 Sekunden (Weißeln) Offenes Sprayverfahren Kontaktverfahren (Kryostempel, Kryosonde)	++/+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 41,9 %–88 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 25 %–90,3 %	+++	+/+++	☒	€	++++	+++	↑	↑	2	2
Chirurgische Verfahren ⁶	L	Kürettage ± Elektrokauterisation, flache Abtragung (Shave-Exzision) oder Komplettexzision	+++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+/+++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	☒	€–€€	+++	++	↑	↑	EK	↑ EK
Chemische Peelings	F	Ablation von obersten Hautschichten mittels chemischer Agenzien (z. B. Trichloressigsäure)	+ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 31,9 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 11,8 %	++/+++	++	☒	€–€€	++	++	~	~	2	2
Dermabrasio ⁶	F	Mechanische Abtragung der obersten Hautschichten bis zur dermoepidermalen Junctionszone	+ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	☒	€€	+/+++	+	~	~	~	~

Laser-verfahren ⁶	L(+F)	Ablative Laserverfahren (z. B. CO ₂ , Erbium-YAG-Laser)	++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 72,4 %–91,1 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 8 %–65,3 %	++	++/+++	☒	€–€€	+++	++	☒	2–3	☒	2–3	☒	2–3
		Nichtablative Laserverfahren ⁶ (z. B. Nd:YAG-Laser, fraktionierter 1540-nm-Laser)	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	☒	€–€€	+++	+++	☒	EK	☒	EK		
<i>Topische Arzneimittel-gestützte Verfahren</i>															
Diclofenac-Natrium 3 % in Hyaluronsäure 2,5 % Gel (Solaraze [®]) (Solacutan [®])	F	Cyclooxygenase-2-Hemmer 2 x täglich über 60–90 Tage Max. 8 g/d für bis zu 200 cm ²	++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 51,8 %–81,0 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 27 %–50 %	+++/ ++++	+/+++	☒☒☒	€–€€	++++	++	☒	1	↑	1	↑	2
5-Fluorouracil 5 % Creme (Efudix [®])	F	Zytostatikum 2 x täglich über max. 4 Wochen Max. 500 cm ² (ca. 23 x 23 cm)	+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 47 %–94 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 38 %–96 %	+++	++/++++	☒☒	€–€€	+++	+++	☒	1	↑	1	↑	2–3

5-Fluorouracil 0,5 % mit Sali- cylsäure 10 % in Lösung (Actikerall®)	L(+F) Zytostatikum und Keratolytikum 1 x täglich bis die Läsionen vollstän- dig abgeheilt sind oder bis zu maximal 12 Wochen Gesamtfläche max. 25 cm ²	+++ Läsionsbe- zogene Ab- heilungsrate: 39,4 %–98,7 % Patientenbe- zogene Ab- heilungsrate: 55,4 %	+++ +++ +++ €	€	+++ +++ +++ €	↑ ↑ ↑ ↑	2 2 2 2	↑ ↑ ↑ ↑	2 2 2 2
Ingenol- mebutat-Gel (Picato®)*	F Gartenwolfs- milch-Extrakt (zytotoxisch) 0,015 % (Gesicht und Kapillitium): 1 x täg- lich an 3 aufeinan- derfolgenden Tagen 0,050 % (Stamm, Extremitäten): 1 x täglich an 2 aufei- nanderfolgenden Tagen	+++ Gesicht/ Kopfhaut: Läsionsbe- zogene Ab- heilungsrate: 62,9 %–87,2 % Patientenbe- zogene Ab- heilungsrate: 36,4 %–61,6 % Extremitäten/ Stamm: Läsionsbe- zogene Ab- heilungsrate: 73 %–100 % Patientenbe- zogene Ab- heilungsrate: 22 %–54,4 %	+++ +++ +++ +++ €	€	+++ +++ +++ €	↑ ↑ ↑ ↑	1–2 1–2 1–2 1–2	↑ ↑ ↑ ↑	1–2 1–2 1–2 1–2
Imiquimod 3,75 % Creme (Zyclara®)	F Toll-like-Rezep- tor-7-Agonist 1 x täglich über 2 Wochen, 2 Wochen Pause, 1 x täglich über 2 Wochen (In- tervalltherapie) Pro Anwendung bis zu 2 Beutel mit je 250 mg Imiqui- mod-Creme pro Beutel	+++ Läsionsbe- zogene Ab- heilungsrate: 34,0 %–81,8 %	+++ +++ +++ €€	€€	+++ +++ +++ €€	↑ ↑ ↑ ↑	2 2 2 2	↑ ↑ ↑ ↑	2 2 2 2

Imiquimod 5 % Creme (Aldara®)	F (+L)	Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 3 x wöchentlich über 4 Wochen Empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels	+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 45,1 %–93,6 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 24 %–85 %	+++	+++	+++	€€	☒	↑	↑	↑	↑	↑	↔
ALA-PDT (Ameluz®) (Alacare®)	F, L	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von ALA, Lichtschutzverband für 3 h bzw. Pflaster für 4 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10–20 min, ggf. Wdh. nach 4–12 Wochen Ameluz® Alacare® 4 cm ² (max. 6 Pflaster)	+++/ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 58,0 %–94,3 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 50 %–91 %	++	+++/ ++++	+++/ ++++	€€–€€€	☒	↑	↑	↑	↑	↑	↑
MAL-PDT (Metvix®)	F, L	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von MAL, Lichtschutz- und Okklusivverband für 3 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10–20 min, ggf. Wdh. nach 4–12 Wochen	+++/ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 67,1 %–90,3 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 31,4 %–78 %	++	+++/ ++++	+++/ ++++	€€–€€€	☒	↑	↑	↑	↑	↑	↑

DL-MAL-PDT (Luxerm®) (Metvix®)	F, L	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von MAL und chemischem Lichtschutzfilter, Exposition an Sonnenlicht für 2 h Bedingungen: > 10°C Außentemperatur, wolkenloser bis bedeckter Himmel, kein Regen	+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 77,2 %–89,2 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 31,8 %–42,9 %	+++	€€	++	++++	↑ 2–3	↑ 2–3	↑ 2–3
--------------------------------------	------	--	---	-----	----	----	------	----------	----------	----------

¹Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten (+ = wenig effektiv, ++ = mäßig effektiv, +++ = effektiv, ++++ = sehr effektiv).
²Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen (+ = schlecht verträglich/viele Nebenwirkungen, ++ = mäßig verträglich, +++ = gut verträglich, ++++ = sehr gut verträglich).

³Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von untersucher- und patientenbewerteten Endpunkten wie Dyspigmentierung, Verbesserung von Hyperkeratosen, globale Einschätzung (+ = überwiegend schlecht, ++ = überwiegend moderat, +++ = überwiegend gut, ++++ = überwiegend exzellent).
⁴☞ = kurz (< 1 Woche), ☞☞ = mittel (1–6 Wochen), ☞☞☞ = lang (> 6 Wochen).

⁵€ = < 100 Euro, €€ = 100–500 Euro, €€€ = > 500 Euro; nur unmittelbare Behandlungskosten pro durchgeführtem Zyklus wurden berücksichtigt; als Grundlage der topisch-medikamentösen Verfahren dienen die öffentlichen Apothekenabgabepreise in Deutschland (Stand Februar 2018); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand Februar 2018) zugrunde gelegt.

⁶Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzungen.
⁷Empfehlungsstärken: Kann = ⇔, Sollte = ↑, Soll = ↑↑; ~ keine Empfehlung bei unsicherer Datenlage; Angabe der Evidenzniveaus nach Oxford 2011.
⁸Bei Anwendung der erwähnten Suchstrategie und der genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

*Im Januar 2020 hat die Firma Leo in Abstimmung mit der EMA beschlossen, die Zulassung von Picato® (Ingenolmebutat) ruhen zu lassen und das Präparat Picato® in Deutschland nicht mehr auszuliefern. Da ein mögliches Risiko einer erhöhten Hautkrebsentstehung in den mit Picato® behandelten Arealen besteht, soll das Präparat nicht mehr verschrieben und angewendet werden. Die Autoren dieser Leitlinie empfehlen daher nicht mehr die Anwendung von Ingenolmebutat zur Behandlung von AK.

Abk.: L, läsionsgerichtet; F, feldgerichtet; AK, aktinische Keratose(n); EK, Expertenkonsens; FK, Feldkanzerisierung; RCT, randomisierte kontrollierte Studie.
[#]Laut jeweiligen Fachinformationen (Stand 02/2019).

Tabelle 5 Qualitätsindikatoren.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/weitere Informationen
<i>QI 1: Pathologiebericht</i>		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit folgenden Angaben im histologischen Befundbericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> – histologischer Tumortyp – histologische Tiefenausdehnung (Beschreibung und Messung) – perineurale Ausbreitung – Gefäßeinbruch – Differenzierungsgrad – R-Klassifikation invasiver Tumoranteil <p>Nenner: Alle Patienten mit PEK und Exzision</p>	<p>Empfehlung: Der histologische Befund eines PEK soll neben der Diagnose zusätzlich Folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des PEK) – Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (insbesondere ab Clark-Level V, entsprechend Infiltration der Subkutis) – Messung der Tiefenausdehnung ab einer Invasionstiefe von 2 mm (entspricht etwa Durchmesser eines 10 x Sichtfelds) – im positiven Fall Angabe zum Vorhandensein einer perineuralen Ausbreitung, eines Gefäßeinbruchs oder einer geringen Differenzierung – Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils 	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Angaben in Pathologieberichten bei Exzision eines PEK.</p>
<p>Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Der Qualitätsindikator ist nicht mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10/2018).</p>		

4.10. Präventive Maßnahmen bei aktinischen Keratosen

Siehe Kapitel 3 (primäre Prävention) und Kapitel 4 (sekundäre Prävention) der S3-Leitlinie zur Prävention von Hautkrebs [16].

5. Versorgungsstrukturen

Seit Anfang 2009 werden in Deutschland Hauttumorzentren eingerichtet, das erste davon in Heidelberg, 63 Zentren wurden bis Ende 2018 zertifiziert. Die Zertifizierung erfolgt in zwei Phasen:

- ▶ Prüfung des Erhebungsbogen Hauttumorzentren (Download www.onkoziert.de) von zwei Fachauditoren, Rücklauf mit Angaben über Abweichungen oder Hinweisen zur Verbesserung (Bewertung des Erhebungsbogens) an das Zentrum.
- ▶ Fachaudit, das von den beiden Fachauditoren durchgeführt wird, die auch den Erhebungsbogen bewertet haben. Es werden nicht nur das Zentrum selbst, sondern auch die kooperierenden Abteilungen besucht.

Weitergehende Informationen zur Versorgung in Hauttumorzentren befinden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

6. Qualitätsindikatoren

Weitergehende Informationen zu den Qualitätsindikatoren (Tabelle 5) und deren Erstellung befinden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

Interessenkonflikt

Siehe Langfassung der Leitlinie unter www.awmf.org.

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Markus Heppt, M.Sc., MHBA
 Hautklinik
 Universitätsklinikum Erlangen
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
 Ulmenweg 18
 91054 Erlangen
 E-Mail: markus.heppt@uk-erlangen.de

Literatur

- 1 Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 713–20.
- 2 Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T et al. Progressing Evidence in AKWG. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 544–63.
- 3 Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989–2007.
- 4 Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al. Department of Veteran Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009; 115: 2523–30.
- 5 Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1: 795–7.
- 6 Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006; 16: 335–9.
- 7 Werner RN, Sammain A, Erdmann R et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 502–18.
- 8 Smit P, Plomp E, Neumann HA, Thio HB. 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* 2013; 27: 667–71.
- 9 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: 991–7.
- 10 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: e96829.
- 11 Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect comparisons and network meta-analyses. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 803–8.
- 12 Dirschka T, Gupta G, Micali G et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat* 2017; 28: 431–42.
- 13 Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM et al. International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2069–79.
- 14 Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004415.
- 15 Dahle DO, Grotmol T, Leivestad T et al. Association between pretransplant cancer and survival in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101: 2599–605.
- 16 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Register.-Nr.: 032/052OL. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-052OL.html> [Last accessed May 28, 2018].