

S3-Leitlinie “Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut” – Update 2023, Teil 1: Therapie der aktinischen Keratose, Morbus Bowen, Cheilitis actinica, berufsbedingte Erkrankung und Versorgungsstrukturen

S3 guideline „actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma“ – update 2023, part 1: treatment of actinic keratosis, actinic cheilitis, cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen’s disease), occupational disease and structures of care

Markus V. Heppt^{1,2,*} | Ulrike Leiter^{3,*} | Theresa Steeb^{1,2} | Mareike Alter⁴ |
Teresa Amaral³ | Andrea Bauer⁵ | Falk G. Bechara⁶ | Jürgen C. Becker⁷ |
Eckhard W. Breitbart⁸ | Helmut Breuninger³ | Thomas Diepgen⁹ | Thomas Dirschka¹⁰ |
Thomas Eigentler¹¹ | A. K. Stephan El Gammal¹² | Moritz Felcht^{13,14} |
Michael J. Flaig¹⁵ | Markus Follmann¹⁶ | Klaus Fritz¹⁷ | Stephan Grabbe¹⁸ |
Rüdiger Greinert¹⁹ | Ralf Gutzmer⁴ | Axel Hauschild²⁰ | Uwe Hillen²¹ |
Stephan Ihrler²² | Swen Malte John²³ | Lukas Kofler²⁴ | Oliver Koelbl²⁵ |
Albrecht Krause-Bergmann²⁶ | Klaus Kraywinkel²⁷ | Steffen Krohn²⁸ |
Thomas Langer¹⁶ | Carmen Loquai²⁹ | Christoph R. Löser³⁰ | Peter Mohr¹⁹ |
Dorothee Nashan³¹ | Monika Nothacker³² | Christina Pfannenberger³³ |
Carmen Salavastru³⁴ | Lutz Schmitz¹⁰ | Eggert Stockfleth⁶ | Rolf-Markus Szeimies³⁵ |
Claas Ulrich³⁶ | Susanne Voelter-Mahlknecht³⁷ | Dirk Vordermark³⁸ |
Michael Weichenthal²⁰ | Julia Welzel³⁹ | Kai Wermker⁴⁰ | Susanne Wiegand⁴¹ |
Claus Garbe^{3,*} | Carola Berking^{1,2,*}

Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Heppt, Hautklinik,
 Uniklinikum Erlangen,
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen-Nürnberg, Ulmenweg 18, 91054
 Erlangen.
 Email: markus.heppt@uk-erlangen.de

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 Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung

*Die ersten beiden Autoren und die letzten beiden haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

Für die beteiligten Fachgesellschaften siehe Langfassung unter www.awmf.org.

zung zu schaffen, wurde die S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom“ aktualisiert und um die Themen Plattenepithelkarzinom *in situ* (Morbus Bowen) und Cheilitis actinica, die Manifestation der AK am Lippenrot, erweitert. Die Leitlinie richtet sich dabei an Dermatologen, Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte, Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis sowie an andere medizinische Fachgebiete, politische Entscheidungsträger und Versicherungsgesellschaften, die sich mit der Diagnose und Behandlung von Patienten mit nichtmelanozytärem Hautkrebs befassen. Für Patienten und deren Angehörige existiert eine gesonderte Patientenleitlinie. In diesem Teil behandeln wir die Themen Therapie der aktinischen Keratose, Morbus Bowen, Cheilitis actinica, berufsbedingte Erkrankung an AK und PEK sowie Versorgungsstrukturen.

Summary

Actinic keratosis (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 updated and expanded by the topics cutaneous squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen’s disease) and actinic cheilitis. The guideline is aimed at dermatologists, general practitioners, ear nose and throat specialists, surgeons, oncologists, radiologists and radiation oncologists in hospitals and office-based settings, as well as other medical specialties, policy makers and insurance funds involved in the diagnosis and treatment of patients with AK and cSCC. A separate guideline exists for patients and their relatives. In this part, we will address aspects relating to AK, actinic cheilitis, Bowen’s disease, occupational disease and care structures.

EINLEITUNG

Diese Version der Leitlinie ist eine Kurzfassung der vollständigen Leitlinie, die unter www.awmf.org frei verfügbar ist. Informationen zu Epidemiologie und Ätiologie, Diagnostik, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms sowie Nachsorge und Prävention finden sich in der Kurzfassung der Leitlinie – Update 2023, Teil 2 oder in der Langversion. Eine vollständige Liste der Referenzen und die Evidenztabelle, die den Empfehlungen und Statements dieser Leitlinie zugrunde liegen, sind in der Langversion bzw. im Methodenreport enthalten. Bei dieser Leitlinie handelt es sich eine Aktualisierung der Vorgängerversion aus dem Jahr 2020.^{1,2}

METHODIK

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

THERAPIE DER AKTINISCHEN KERATOSE

Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Grundlagen der Therapie

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Kombinationstherapien

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine primäre oder sequenzielle Kombinationstherapie aus verschiedenen feld- oder läsionsgerichteten Verfahren sollte für die aktinische Keratose angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | 1: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Ablative und physikalische Verfahren

Kryochirurgie

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Chirurgische Verfahren

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Chemoexfoliation

| 5.5 | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2022 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Chemoexfoliation durch Peelings kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3 | 3: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Kaliumhydroxid

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Kaliumhydroxid 5 % Lösung kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3 | 3: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Lasertherapie

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Topische arzneimittelgestützte Verfahren

Diclofenac

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

5-Fluorouracil

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad B | 5-Fluorouracil 4 % Creme sollte für einzelne und multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

5-Fluorouracil mit Salicylsäure

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Ingenolmebutat

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Ingenolmebutat soll für die Therapie der aktinischen Keratose nicht angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Imiquimod

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Tirbanibulin

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad B | Tirbanibulin 1 % Salbe sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Photodynamische Therapie

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Modifiziert 2022 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine photodynamische Therapie mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | 1: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Therapie bei Immunsuppression und Organtransplantation

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Andere Interventionen

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen (Balance Sheet)

| | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Praktikabilität ⁶ Subgruppen ⁷ | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------|---------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Intervention | Therapieansatz | Art und Applikation der Intervention | Anatomische Lokalisationen | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten | Arzt | Patient | Praktikabilität ⁶ | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Praktikabilität ⁶ Subgruppen ⁷ | |
| | | | | | | | | | | | | Einzelne AK (1-5) | Multiple Feld-kanzisierung (≥ 6) |
| Kryochirurgie | L | Ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen mit flüssigem Stickstoff (-196 °C) | Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten | ++/++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 41,9 %-88 % | +++ | +++ | ∞ | € | ++++ | +++ | + | 1 | 1 |
| | | Kälteeexposition der Ziel läsionen für 15-60 Sekunden (Weißeln) | | Patientenbezogene Abheilungsrate: 25 %-90,3 % | | | | | | | | | 2 |
| Chirurgische Verfahren ⁶ | L | Kürettage ± Elektrokauterisation | Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten | +++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ | +++ | ∞ | €-€€ | +++ | ++ | + | 1 | 1 |
| | | Flache Abtragung (Shave-Exzision) Komplette Exzision | | | | | | | | | | | EK |
| Chemoexfoliation | L+F | Ablation von oberen Hautschichten mittels chemischer Agenzien (z. B. Stamm Trichloroessigsäure, Jessners-Lösung, Phenol) | Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten | ++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 31,9 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 11,8 %-92 % | +++ | +++ | ∞ | €-€-€ | ++ | ++ | + | 3 | 3 |
| | | Mechanische Abtragung der obersten Hautschichten bis zur dermoepidermalen Stamm Junctionszone | | + | + | ++ | ∞ | €€ | + /+++ | + | | | |

(Fortsetzung)

| Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Praktikabilität ⁶ Subgruppen ⁷ | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Intervention | Therapieansatz | Wirkmechanismus | Empfohlene maximale Fläche des Behandlungsfelds | Zulassung für anatomische Lokalisationen | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten | Praktikabilität | Einzelne AK (1-5) | Multiple AK (≥ 6) | Immunsuppression |
| Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara [®]) | F | Toll-Like-Rezeptor-7-Agonist | Keine Behandlungsfläche ist das ganze Gesicht bzw. die gesamte unbehaarte Kopfhaut | Gesicht und Kapillitium | +++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 34,0 %-81,8 % | +++ | +++ | ☞☞ | €€ | +++ | +++ | ↑ 2 | ↑ 2 |
| | | | 1 x täglich über 2 Wochen, 2 Wochen Pause, 1 x täglich über 2 Wochen (Intervalltherapie), abends vor dem Zubettgehen auftragen | | | | | | | | | | |
| | | | pro Anwendung bis zu 2 Beutel mit je 250 mg Imiquimod-Creme pro Beutel | | | | | | | | | | |
| Imiquimod 5% Creme (Aldara [®]) | F | Toll-Like-Rezeptor-7-Agonist | Maximale Dosis ist der Inhalt eines Beutels (250 mg) | Gesicht und Kapillitium | +++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 45,1 %-93,6 % Patientenbezogene Abheilungsrate: 24 %-85 % | +++ | +++ | ☞☞☞☞☞ | €€ | +++ | +++ | ↑ 1 1 | ↑ 1 1 2 OLU |
| | | | 4 Wochen, bei Restläsionen über weitere 4 Wochen (max. 8 Wochen), abends vor dem Zubettgehen auftragen (mind. 8 h belassen) | | | | | | | | | | |
| ALA-Nanoemulsion (Ameluz [®]) | F | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) | Schichtdicke ca. 1 mm | Gesicht und Kapillitium | +++ | ++ | +++ | ☞ | €€ | ++ | ++ | ↑ 1 1 | ↑ 1 1 |
| | | | Läsion oder ganze kanzerisierte Stammfelder von bis zu 20 cm ² | Nacken | Abheilungsrate: 58,0 %-94,3 % | | | | | | | | |
| | | | ALA Antrocknen für 10 min, Lichtschutzschutzverband, Inkubation für 3 h, Beleuchtung mit geeigneten Lichtquellen, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen | Stamm Extremitäten | Patientenbezogene Abheilungsrate: 50 %-91 % | | | | | | | | |
| ALA-Pflaster (Alacare [®]) | L | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) | 1 Pflaster 4 cm ² (mit 8 mg ALA) | Gesicht und Kapillitium | +++ | ++ | +++ | ☞ | €€-€€ | +++ | +++ | ↑ 1 1 | ↑ 1 1 |
| | | | Läsion max. 1,8 cm Durchmesser (max. 6 Pflaster pro Therapieplatzung) | | Läsionsbezogene Abheilungsrate: 63 %-89 % | | | | | | | | |
| | | | Beleuchtung mit Rotlicht (37 J/cm ²), Johanniskraut mind. 2 Wochen Abstand, alternatives Verfahren, wenn keine Abheilung nach 12 Wochen | | Patientenbezogene Abheilungsrate: 62 %-67 % | | | | | | | | |

(Fortsetzung)

| Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Praktikabilität ⁶ Subgruppen ⁷ | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Intervention | Therapieansatz | Wirkmechanismus | Empfohlene maximale Fläche des Behandlungsfelds | Zulassung für anatomische Lokalisationen | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵ | Empfehlungsstärke | | | | |
| | | | | | | | | | | Arzt | Patient | Einzelne AK (1-5) | Multiple AK (≥ 6) | Immun-suppression |
| MAL-Rotlicht-PDT (Mevix [®]) | F | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Vorbehandlung, Auftragen von MAL, luftdichter Verband für 3 h, Beleuchtung mit geeigneten Rotlichtquellen, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen | Schichtdicke ca. 1 mm Läsion, für Feldkanzerisierung bis zu ungefähr 20 cm ² | Gesicht und Kapillitium | +++ Läsionsbezogene Abhellungsrate: 67,1 %-90,3 % Patientenbezogene Abhellungsrate: 31,4 %-78 % | ++ | ++++ | 3 | €€-€€€ | ++ | +++ | ↑ | ↑ | ↑ |
| ALA-Tageslicht-PDT (Aneluz [®]) | F | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von chemischem Lichtschutzfilter, nach 15 min Vorbehandlung, Auftragen von ALA ohne Okklusion, innerhalb von 30 min. Exposition mit natürlichem Tageslicht für 2 h, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen | Keine (Dünne Schicht auftragen) Läsion oder ganze kanzerisierte Felder | Gesicht und Kapillitium | +++ Patientenbezogene Abhellungsrate: 27,5 %-42,9 % Läsionsbezogene Abhellungsrate: 79,7 %-79,8 % | +++ ++++ | +++ | 3 | €€ | ++ | +++ | ↑ | ↑ | ↑ |
| MAL-Tageslicht-PDT (Mevix [®]) (Luxmer [®]) | F | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von chemischem Lichtschutzfilter, nach Antrocknen Vorbehandlung, Auftragen von MAL ohne Okklusion, innerhalb von 30 min. Exposition mit natürlichem oder natürlichem Tageslicht (nur simuliertem Tageslicht (nur Mevix [®]) für 2 h, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen | Keine (Dünne Schicht auftragen) Läsion und/oder Feldkanzerisierung | Gesicht und Kapillitium | +++ Patientenbezogene Abhellungsrate: 27,5 %-38,8 % Läsionsbezogene Abhellungsrate: 77,2 %-89,2 % | +++ ++++ | +++ | 3 | €€ | ++ | +++ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Trinitrobutolin (Klisyrt [®]) | F | Topischer Mikrotubulin-Inhibitor 1 x/d über 5 aufeinanderfolgende Tage | 25 cm ² | Gesicht und Kapillitium | +++ Patientenbezogene Abhellungsrate: 44 %-54 % Läsionsbezogene Abhellungsrate: 76 %-82 % | +++ ++++ | +++ | 3 | €€ | +++ | +++ | ↑ | ↑ | ↑ |

1 Quantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten: + wenig effektiv, ++ mäßig effektiv, +++ effektiv, ++++ sehr effektiv

2 Unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen: +++ mäßig verträglich, ++++ gut verträglich, +++++ sehr gut verträglich

3 Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen: + schlecht verträglich/viele Nebenwirkungen, ++ mäßig verträglich/viele Nebenwirkungen, +++ mäßig verträglich, ++++ gut verträglich, +++++ sehr gut verträglich

4 Kurz (< 1 Woche), mittellang (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 topischen arzneimittelgerichteten Verfahren dienten die öffentlichen Apothekenabgabepreise in Deutschland (Stand August 2021); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand August 2021) zugrunde gelegt.

6 Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzungen

7 Empfehlungsstärkekenn: Kann ↔ Sollte ↑, Soll ↓; Angabe der Evidenzniveau nach Oxford 2011

8 Empfehlungsstärkekenn: Kann ↔ Sollte ↑, Soll ↓; Angabe der Evidenzniveau nach Oxford 2011

9 Empfehlungsstärkekenn: Kann ↔ Sollte ↑, Soll ↓; Angabe der Evidenzniveau nach Oxford 2011

10 Empfehlungsstärkekenn: Kann ↔ Sollte ↑, Soll ↓; Angabe der Evidenzniveau nach Oxford 2011

THERAPIE DER CHEILITIS ACTINICA

Indikationsstellung und Therapieverlauf

Konsensbasierte Empfehlung Neu 2022

- EK** Die Indikation zur Therapie der Cheilitis actinica sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Befall der gesamten Unterlippe, Befall auch der Oberlippe), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden.

Starker Konsens

Konsensbasierte Empfehlung Neu 2022

- EK** Vor Wahl eines Behandlungsverfahrens sollte eine Biopsie zur diagnostischen Sicherung und zum Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms erfolgen.

Konsens

Konsensbasierte Empfehlung Neu 2022

- EK** Bei klinischem Hinweis auf ein fehlendes oder unvollständiges Therapieansprechen soll eine histologische Kontrolle erfolgen.

Starker Konsens

Grundlagen der Therapie

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Chirurgische Verfahren

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad A | Eine operative Entfernung der Cheilitis actinica (z. B. mittels Vermilionektomie beziehungsweise Lip-Shave mit histologischer Aufarbeitung und Angaben zum Status der Resektion) soll bei flächigem Befall angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | 1: De-novo-Recherche | |
| | Konsens | |

Ablative Verfahren

Lasertherapie

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Eine Behandlung der Cheilitis actinica mit ablativen Laserverfahren (CO ₂ , Er:YAG) kann angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | 1: De-novo-Recherche | |
| | Starker Konsens | |

Konsensbasiertes Statement

Neu 2022

- EK** Die ungenügende Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie der Cheilitis actinica mit nichtablativen Laserverfahren zu.

Starker Konsens

Kryochirurgie

Konsensbasiertes Statement

Neu 2022

- EK** Die Datenlage zur Kryochirurgie lässt eine abschließende Beurteilung der Therapie der Cheilitis actinica nicht zu.

Starker Konsens

Chemoexfoliation

Konsensbasierte Empfehlung

Neu 2022

- EK** Ein chemisches Peeling soll wegen eines fehlenden Nutznachweises in der Therapie der Cheilitis actinica nicht eingesetzt werden.

Starker Konsens

Topische arzneimittelgestützte Verfahren

Diclofenac

| | Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3 % Gel kann für Cheilitis actinica angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche | |
| | Starker Konsens | |

5-Fluorouracil

Konsensbasiertes Statement

Neu 2022

- EK** Die ungenügende Datenlage lässt keine evidenzbasierte Empfehlung für die topische Therapie der Cheilitis actinica mit 5-Fluorouracil zu.

Starker Konsens

Imiquimod

Konsensbasiertes Statement

Neu 2022

- EK** Die ungenügende Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie der Cheilitis actinica mit Imiquimod 5 % Creme oder Imiquimod 3,75 % Creme zu.

Starker Konsens

Photodynamische Therapie

| Evidenzbasierte Empfehlung | | Neu 2022 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Empfehlungsgrad B | Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht und 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte zur Therapie der Cheilitis actinica angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | 1: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |
| Evidenzbasierte Empfehlung | | Neu 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Methylaminolävulinat (MAL) in Kombination mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht (MAL-Tageslicht-PDT) sollte zur Therapie der Cheilitis actinica angeboten werden. | |
| Level of Evidence 3 | 3: De-novo-Recherche | |
| Starker Konsens | | |

Kombinationstherapien

Zusammenfassend zeigen die vorgestellten Kombinationsformen ein gutes Potential für Effektivitätssteigerungen, allerdings ist die Datenlage aktuell noch zu gering, um hier eine Therapieempfehlung auszusprechen.

Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen (Balance Sheet)

| Intervention | Therapieansatz | Wirkmechanismus & Applikation | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Umweltbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵ | Praktikabilität ⁶ | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage ⁷ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|---------|-----------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Arzt | Patient | |
| 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) | +++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ | + | € | ++++ | +++ | ~ EK |
| | | F | Komplettektomie, Vermillionektomie bzw. Lip-Shave | ++++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | €-€€ | +++ | ++ | ↑↑ 1-3 |
| Chirurgische Verfahren ohne histologische Kontrolle ⁶ | Chirurgische Verfahren ohne histologische Kontrolle ⁶ | F | Elektrodesikation, Dermabrasion | + | + | + / ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | €-€€ | + / +++ | + | ~ EK |
| | | F | Ablation von oberen Hautschichten mittels chemischer Agenzien (z. B. 50 % Trichloressigsäure) | + | + / ++ | ++ | €-€€ | ++ | ++ | ~ 1-4 |
| Laserverfahren ⁶ | Laserverfahren ⁶ | F | Ablative Laserverfahren (z. B. CO ₂ -Erbium:YAG-Laser) | +++ Abheilungsrate: 93,4 % | ++ | + / + / + / + | €€€ | +++ | ++ | ⇔ 2-3 |
| | | F | Nichtablative Laserverfahren ⁶ (z. B. Nd:YAG-Laser, fraktionierter 1540-nm-Laser) | + | + | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | €€€ | +++ | +++ | ~ EK |
| Topische arzneimittelgestützte Verfahren | | | | | | | | | | |
| Diclofenac-Natrium 3 % Gel (Solaraze [®]), (Solacutan [®]), (diclofenac acis [®]), (Diclofenac-AbZ [®]), (Diclofenac-ratiopharm [®]) Off-Label-Indikation | F | Cyclooxygenase-2-Hemmer 2 x täglich über 60-90 Tage Max. 8 g/d für bis zu 200 cm ² | ++ Abheilungsrate: 45,2 % | +++ / + | + | + | €-€ | +++ | ++ | ⇔ 2-3 |
| | | | ++ | +++ | ++ | + | + | + | + | + |
| 5-Fluorouracil 5 % Creme (Efudix [®]) Off-Label-Indikation | F | Zytostatikum 2 x täglich über max. 4 Wochen Max. 500 cm ² (ca. 23 x 23 cm) | +++ / + / + / + / + | ++ | + | + | €-€ | +++ | +++ | ~ EK |
| | | | ++ | +++ | ++ | + | + | + | + | + |

(Fortsetzung)

| Intervention Ablative Verfahren | Therapieansatz | Wirkmechanismus & Applikation | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungs- kosten pro Zyklus ⁵ | Praktikabilität ⁶ | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage ⁷ |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | Arzt | Patient | |
| Imiquimod 3,75 % Creme (Zyclara [®]) Off-Label-Indikation | F | Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 1 x täglich über 2 Wochen, 2 Wochen Pause, 1 x täglich über 2 Wochen (Intervalltherapie) Pro Anwendung bis zu 2 Beutel mit je 250 mg Imiquimod-Creme pro Beutel | + | ++ | +++ | 3-8 | €€ | +++ | +++ | ~ EK |
| Imiquimod 5 % Creme (Aldara [®]) Off-Label-Indikation | F | Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 3 x wöchentlich über 4 Wochen Empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels | ++ Abheilungsrate 40 %-73,3 % | ++ | +++ | 2-8 | €€ | +++ | +++ | ~ EK |
| ALA-Rotlicht-PDT (Alacare [®]) | F, L | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von ALA-haltigem Pflaster für 4 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10-20 min, ggf. Wdh. nach 4-12 Wochen Alacare [®] 4 cm ² (max. 6 Pflaster) | +++/ Abheilungsrate: 66,6 %-84,2 % | ++ | +++/ ++++ | 3 | €€-€€€ | +++ | ++ | ↑ 2-3 |
| ALA-Rotlicht-PDT (Ameluz [®]) Off-Label-Indikation | F | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von ALA, Lichtschutzverband für 3 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10-20 min, ggf. Wdh. nach 4-12 Wochen | +++/ Abheilungsrate: 58,0 %-80 % | ++ | +++/ ++++ | 3-4 | €€-€€€ | +++/ ++++ | ++ | ↑ 2-3 |
| MAL-Rotlicht-PDT (Metvix [®]) | F | 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 | +++/ Abheilungsrate: 47 %-62,5 % | ++ | +++/ ++++ | 3 | €€-€€€ | +++/ ++++ | ++ | ↑ 2-3 |
| MAL-Tageslicht-PDT (Luxerm [®]), (Metvix [®]) | F | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von chemischem Lichtschutzfilter und MAL, Tageslichtexposition für 2 h Bedingungen: > 10 °C Außentemperatur, wolkenloser bis bedeckter Himmel, kein Regen | +++ Abheilungsrate: 80 %-91 % | ++++ | +++ | 3 | €€ | ++ | ++++ | ↑ 3 |

1 Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten (+ = wenig effektiv, ++ = mäßig effektiv, +++ = effektiv, ++++ = sehr effektiv)
 2 Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen (+ = schlecht verträglich/ viele Nebenwirkungen, ++ = mäßig verträglich, +++ = gut verträglich, ++++ = sehr gut verträglich)
 3 Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von untersucher- und patientenbewerteten Endpunkten wie Dyspigmentierung, Verbesserung von Hyperkeratosen, globale Einschätzung (+ = überwiegend schlecht, ++ = überwiegend moderat, +++ = 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 August 2021); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand August 2021) zugrunde gelegt.
 7 Empfehlungsstärken: Kann = ±, Sollte = †, Soll = ††, ~ keine Empfehlung bei unsicherer Datenlage; Angabe der Evidenzniveaus nach Oxford 2011
 8 Bei Anwendung der erwähnten Suchstrategie und der genannten Ein- und Ausschlusskriterien
 9 Abk.: L, läsionsgerichtet; F, feldgerichtet; AK, aktinische Keratose(n); EK, Expertenkonsens; FK, Feldkranzisierung; RCT, randomisierte kontrollierte Studie

THERAPIE DES PLATTENEPIHELKARZINOMS IN SITU (MORBUS BOWEN)

Klinische Charakterisierung und natürlicher Krankheitsverlauf

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Indikationsstellung und Therapiemodalitäten

| Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EK | Vor Therapie des Morbus Bowen soll eine Biopsie zum Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms, einer anderen Neoplasie oder einer entzündlichen Dermatose erfolgen. Bei klinischem Hinweis auf ein fehlendes oder unvollständiges Therapieansprechen soll eine histologische Kontrolle erfolgen. |
| Starker Konsens | |

Chirurgische Verfahren

| Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EK | Eine operative Entfernung des Morbus Bowen (z. B. mittels flacher Abtragung oder Komplettexzision) soll bei einzelnen Läsionen angeboten werden. |
| Starker Konsens | |

Destruktive Verfahren

Kryochirurgie

| Konsensbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| EK | Kryochirurgie kann für die Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden. |
| Konsens | |

Ablative Lasertherapie

| Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Ablative Laserverfahren können zur Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden. |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche |
| Konsens | |

Topische arzneimittelgestützte Verfahren

5-Fluorouracil

| Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad B | 5-Fluorouracil 5 % Creme sollte für die Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden. |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche |
| Konsens | |

Imiquimod

| Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Imiquimod 5 % Creme kann für die Behandlung des Morbus Bowen bei immunkompetenten Personen angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten. |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche |
| Konsens | |

Photodynamische Therapie

| Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad B | Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht sollte zur Behandlung des Morbus Bowen in 2 Therapiezyklen innerhalb von 4 Wochen angeboten werden. |
| Level of Evidence 1 | 1: De-novo-Recherche |
| Starker Konsens | |

| Evidenzbasierte Empfehlung | Neu 2022 |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Eine Vortherapie (z. B. mit ablativen fraktionierten Laserverfahren, Microneedling) kann vor Durchführung einer photodynamischen Therapie mit Rotlicht zur Penetrationsverstärkung angeboten werden. |
| Level of Evidence 2 | 2: De-novo-Recherche |
| Starker Konsens | |

BERUFSBEDINGTE ERKRANKUNG AN PLATTENEPIHELKARZINOM DER HAUT ODER/UND AKTINISCHER KERATOSE

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

VERSORGUNGSSTRUKTUREN

Hauttumorzentren

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

Qualitätsindikatoren

Siehe Langfassung unter www.awmf.org.

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

LITERATUR

- 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.
- Leiter U, Heppt MV, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(4):400-413.

How to cite this article: Heppt MV, Leiter U, Steeb T, et al. S3-Leitlinie "Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut" – Update 2023, Teil 1: Therapie der aktinischen Keratose, Morbus Bowen, Cheilitis actinica, berufsbedingte Erkrankung und Versorgungsstrukturen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2023;21:1249–1262.
https://doi.org/10.1111/ddg.15231_g

AFFILIATIONS

¹Hautklinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

²Comprehensive Cancer Center Europäische Metropolregion Erlangen-Nürnberg (CCC ER-EMN), Erlangen

³Zentrum für Dermatookologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

⁴Universitätsklinik für Dermatologie, Allergologie, Venerologie und Phlebologie, Johannes Wesling Klinikum, Ruhr-Universität Bochum Campus Minden

⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

⁶Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

⁷Translazionale Hautkrebsforschung (TSCR), DKTK Essen/Düsseldorf, Universitätsmedizin Essen

⁸Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V., Buxtehude

⁹Institut für Klinische Sozialmedizin, Universität Heidelberg

¹⁰CentroDerm Wuppertal, Heinz-Fangman-Straße 57, Wuppertal

¹¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin

¹²Dermatologische Klinik, Diakonie Klinikum Bethesda, Freudenberg

¹³Zentrum für Dermatochirurgie, St. Josefskrankenhaus Heidelberg GmbH, Heidelberg

¹⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim

¹⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München, LMU München

¹⁶Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Berlin

¹⁷Zentrum für Dermatologie, Laser und Ästhetische Medizin, Landau

¹⁸Hautklinik der Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität Mainz

¹⁹Elbe Kliniken Stade Buxtehude, Klinikum Buxtehude

²⁰Hautklinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

²¹Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

²²DERMPATH München, München

²³Abteilung Dermatologie und Umweltmedizin, Universität Osnabrück, Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück

²⁴Studienzentrum Operative Dermatologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

²⁵Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg

²⁶Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Orthopädie, Plastische-, Ästhetische- und Handchirurgie, Sektion für Plastische-, Ästhetische- und Handchirurgie, Gütersloh

²⁷Robert Koch-Institut, Berlin

²⁸Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV), Berlin

²⁹Klinikum Bremen-Ost, Klinik für Dermatologie, Dermatochirurgie, Dermatoonkologie und Allergologie, Hautkrebszentrum Bremen

³⁰Hautklinik, Hauttumorzentrum, Klinikum Ludwigshafen gGmbH, Ludwigshafen

³¹Hautklinik, Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund

³²Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Institut für Medizinisches Wissensmanagement, c/o Philipps Universität Marburg

³³Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

³⁴Klinik für Kinderdermatologie, Onkologische Dermatologie – Forschungseinheit, Colentina Universitätsklinikum, „Carol Davila“ Universitätsmedizin, Bukarest, Rumänien

³⁵Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Vest GmbH, Recklinghausen

³⁶Dermatologie am Regierungsviertel, Berlin

³⁷Institut für Arbeitsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin

³⁸Universitätsklinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

³⁹Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg Medizin-campus Süd, Augsburg

⁴⁰Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische und Ästhetische Operationen, Klinikum Osnabrück

⁴¹Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig