

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-056 KX2-391

Stand: Juni 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

KX2-391

[topische Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

- 5 Fluorouracil (topisch)
- Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel
- Imiquimod
- Aminolevulinsäure (im Rahmen einer PDT)
- Methylaminolevulinat (im Rahmen einer PDT)

Teilweise Übereinstimmung im Anwendungsgebiet:

- 5 Fluorouracil plus Salicylsäure

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- chirurgische Exzision
- Kryotherapie (Vereisung mit flüssigem Stickstoff)
- Kürettage
- Chemisches Peeling

Keine Leistungspflicht der GKV:

- Photodynamische Therapie (PDT)
- Lasertherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 21.02.2019 zu Ingenolmebutat

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
KX2-391	<u>Geplante Indikation laut Beratungsanforderung:</u> KX2-391 ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut bei Erwachsenen.
Diclofenac- Hyaluronsäure Solaraze 3%® Gel (D 11 A X 18)	Zur Behandlung von aktinischen Keratosen. Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten. [Stand FI 01/2018]
5 Fluorouracil Efudix® Creme (L 01 B C 02)	Prämaligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen [...] <i>Dauer der Anwendung</i> Efudix zweimal täglich in so ausreichendem Maße auftragen, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat. Dann soll die Anwendung von Efudix abgesetzt werden. Gewöhnlich dauert die Therapie bei aktinischen Keratosen 2 bis 4 Wochen. Eine vollständige Abheilung der Läsionen kann unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden. [Stand FI 02/2016]
5 Fluorouracil plus Salicylsäure Actikerall® Lösung (L 01 B C 52)	Actikerall wird zur topischen Behandlung leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer aktinischer Keratosen (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten angewendet. Die Intensitätsstufe Grad I/II basiert auf der vierstufigen Skala von Olsen et al. (1991) <i>Dauer der Anwendung</i> Bereits nach vier Wochen kann ein Ansprechen auf das Arzneimittel festgestellt werden. Dieses verstärkt sich im Laufe der Zeit. Daten liegen über die Behandlung für bis zu 12 Wochen vor. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) oder die optimale therapeutische Wirkung kann möglicherweise erst bis zu acht Wochen nach Behandlungsende sichtbar sein [...] [Stand FI 01/2017]
Imiquimod	Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Aldara 5 % Crème (D 06 B B 10)	<p>Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.</p> <p><i>Dauer der Anwendung</i> Imiquimod-Creme soll 4 Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag) vor dem Zubettgehen aufgetragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AKs beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.</p> <p>Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen bei der Kontroll-Untersuchung rund 8 Wochen nach dem letzten 4-wöchigen Behandlungszeitraum festgestellt wird, kann eine weitere 4-wöchige Behandlung mit Aldara Creme in Erwägung gezogen werden. Eine andere Behandlung wird empfohlen, wenn die behandelte(n) Läsion(en) unzureichendes Ansprechen auf Aldara zeigt bzw. zeigen. Aktinische Keratose Läsionen, welche nach einem oder zwei 4-wöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren 4-wöchigen Behandlungszeiträumen von Aldara Creme behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 06/2018]</p>
Imiquimod Zyclara 3,75 % Crème (D 06 B B 10)	<p>Zyclara ist angezeigt für die topische Behandlung von klinisch typischer, nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher, sichtbarer oder tastbarer aktinischer Keratose (AK) im Gesicht oder auf der unbehaarten Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. [Stand FI 02/2018]</p>
Aminolevulinsäure Alacare® Pflaster (L 01 X D 04)	<p>Einmalige Behandlung von leichten aktinischen Keratosen (AK) im Gesicht und auf der Kopfhaut (unbehaarte Bereiche) mit einem Durchmesser von maximal 1,8 cm.</p> <p><i>Art und Dauer der Anwendung</i> Zur Behandlung von AK mit einer Sitzung photodynamischer Therapie (PDT) können dem Patienten bis zu sechs Alacare-Pflaster auf sechs verschiedene Läsionen in einer Therapie-Sitzung appliziert werden. [Stand FI 11/2015]</p>
Aminolävulinsäure Ameluz® Gel (L 01 X D 04)	<p>Behandlung aktinischer Keratosen leichter bis mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut (Grad 1 bis 2 nach Olsen)</p> <p><i>Art und Dauer der Anwendung</i> Für die Behandlung von aktinischen Keratosen (AK) soll eine Sitzung der photodynamischen Therapie (mit Tageslicht oder Rotlichtlampe) für</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>einzelne oder mehrere Läsionen oder ganze kanzerisierte Felder (Hautpartien, bei denen mehrere AK-Läsionen von einem begrenzten Areal mit aktinischen und sonnenbedingten Schäden umgeben sind) angewendet werden. Aktinische Keratoseläsionen oder Felder sollen drei Monate nach der Behandlung nachuntersucht werden. Behandelte Läsionen oder Felder, die nach 3 Monaten nicht vollständig abgeheilt sind, sollen erneut behandelt werden. [...]</p> <p>[Stand FI 03/2018]</p>
<p>Methylaminolevulinat Metvix® (L 01 X D 03) (Synonym: Methyl (5-amino-4-oxopentanoat)</p>	<p>Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen auf Gesicht oder Kopfhaut, wenn andere Therapien als weniger geeignet angesehen werden.</p> <p>Art und Dauer der Anwendung <i>AK [...] unter Verwendung von Rotlicht</i> Zur Behandlung der Aktinischen Keratose (AK) sollte eine photodynamische Therapie- Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Therapie-Sitzung durchgeführt werden.</p> <p><i>AK unter Verwendung von Tageslicht</i> Die Tageslichtbehandlung kann bei leichten bis mittelschweren AK-Läsionen angewendet werden. Es sollte eine Therapie-Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden. Bei unvollständigem Ansprechen kann eine zweite Therapie-Sitzung durchgeführt werden.</p> <p>[Stand FI 11/2018]</p>
<p>Ingenolmebutat Picato® (D06 BX02)</p>	<p>Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nichthypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.</p> <p>Aktinische Keratosen im Gesicht und auf Kopfhaut: Picato® 150 Mikrogramm/Gramm Gel Aktinische Keratosen am Rumpf und an den Extremitäten: Picato® 500 Mikrogramm/Gramm Gel</p> <p>[Stand FI 07/2017]</p>

Quellen: Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-056 (KX2-391)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 15. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	9
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

5-FU/SA	5-Fluorouracil/Salicylic Acid
AK	Aktinische Keratose/ Actinic Keratosis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMB	Ingenol Mebutate
IMI	Imiquimod
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LN ₂	Liquid Nitrogen; Cryosurgery
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *aktinische Keratose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.03.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 115 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [3].

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V – Ingenolmebutat

(Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Anwendungsgebiet

a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen
Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung
oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Stockfleth E et al., 2016 [1,6].

New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review

Fragestellung

“[...] to compare the relative safety and efficacy of 3 topical treatments for AK in a systematic review of randomised controlled trials (RCTs) of 5-FU/SA, IMI and IMB”

Methodik

Population:

- Immunocompetent adults (≥ 18 years) diagnosed with grade I (slightly palpable, more easily felt than seen) or II (moderately thick hyperkeratotic, easily felt) AK on the face, forehead and scalp

Intervention:

- 5-FU/SA

Komparator:

- standard of care, placebo/vehicle, all concentrations of IMB, 2.5%/3.75% IMI cream

Endpunkte:

- All outcomes of efficacy and safety were considered

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2011 - 29th January 2014 in The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE and BIOSIS
- Searches of the US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) websites, and conference websites for the British Association of Dermatologists, American Academy of Dermatology, European Society for Dermatological Research and British Society for Medical Dermatology, conducted on 7th February 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs in 11 publications (*Hinweis siehe unten*)
- 2 publications on 5-FU/SA ($n_1=470$; $n_2=435$), 7 publications on Ingenol mebutate (n =nicht berichtet - 547), 2 publications on Imiquimod ($n_1=490$; $n_2=479$)

Charakteristika der Population:

- Mean age: 63,7-72,3 years
- Proportion of male patients: 75,9-94%
- AK lesion location (% of patients): if reported, mainly on face, followed by scalp

Qualität der Studien:

- All RCTs were double-blind.
- Quality assessment of studies for which data were extracted indicated 3 studies that represented high-quality or robust sources of information, as they were deemed to be of high quality by the majority of quality assessment criteria.
- At least one 'unclear' rating was awarded for each of these studies, which could indicate that the level of reporting was not sufficient to determine an accurate assessment of robustness.
- Three studies, one IMB and two IMI, were assessed as displaying a 'high risk of bias'
- A single study was deemed to have mostly 'unclear' ratings, which prevented useful interpretation of the data.

Studienergebnisse:

- Complete clinical clearance:
 - 5 papers reported data (data for 5-FU/SA, IMB and IMI)
 - One paper (investigating IMB) only presented p-values for the comparison between different treatment arms rather than patient numbers.
 - Not possible to perform statistical indirect comparisons of the data for complete clinical clearance between treatments due to differences in study design, population, treatment duration and vehicle composition.
 - Qualitative comparison:
 - complete clinical clearance was greater for 5-FU/SA (55.4% vs. 15.1% for vehicle) than for IMI (25.0–35.6% vs. 5.5–6.3% for vehicle) or IMB (42.2% vs. 3.7% for vehicle)
- Sustained clinical clearance:
 - Data from 1 trial on 5-FU/SA and IMB
 - The recurrence rate reported for patients 12 months after end of study for 5-FU/SA was 32.7%, whilst the recurrence rate for IMB was 53.9%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although qualitative assessment suggested a numerical advantage of 5-FU/SA over IMB and IMI in terms of complete clinical clearance and sustained clearance, clinical data from longer term trials, with comparable outcome measures, are required to corroborate these findings.

Kommentare zum Review

Vorannahmen und -überlegungen der Autorengruppe sind unzureichend dargelegt (z.B. wann eine Meta-Analyse durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wird und wie die Outcomes operationalisiert sind).

Hinsichtlich der eingeschlossenen Studientypen bestehen Unklarheiten: im Text ist von 7 RCT in 11 Publikationen die Rede, in einer Supplement-Tabelle sind auch Beobachtungsstudien enthalten, bei denen es sich vermutlich um Nachbeobachtungen der RCT handelt. Zudem ist im Text von einer Studie mit aggregierten Daten die Rede.

3.4 Leitlinien

De Berker D et al., 2017 [2].

British Association of Dermatologists (BAD)

British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Guidelines produced in 2007 by the British Association of Dermatologists; reviewed and updated 2016.

The overall objective of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the management of AK.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Erklärung, dass keine Interessenkonflikte und keine Finanzierung bestanden;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and EMBASE databases from January 2004 to February 2016.

LoE

- SIGN:

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias ^a
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance, and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal ^a
3	Nonanalytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. ^aStudies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.

GoR

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the Guideline Development Group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

- Kein repräsentatives Gremium (ausschließlich dermatologische Fachleute).
- Keine Offenlegung der Interessenkonflikterklärungen und keine Beschreibung zum Umgang mit Interessenkonflikten.
- Keine Beschreibung von Konsensverfahren.
- Empfehlungen als Überschriften nicht eindeutig formuliert und Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt oder auch zum Teil nicht dargestellt.
- Keine Beschreibung, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird.

Empfehlungen

7.0 Management

Many options are available for the treatment of AKs. The main patient-centred considerations are the symptoms and cosmetic burden of the AK, the efficacy and burden of treatment, and the threat of evolution of the AK into a more bulky lesion or invasive SCC.

7.1 No treatment (strength of recommendation A, quality of evidence 2++)

Any perspective on nontreatment should be based on a whole-patient assessment, risks, comorbidities and preferences. The fact that many AKs remit does not diminish the counterbalancing point that they are associated with UV exposure and the development of melanoma, SCC and BCC. All patients need clear information on this risk and their own risk of SCC in general so that, irrespective of the diagnosis of AK, they know to present early for assessment if a lesion bleeds, is painful, grows significantly or becomes protuberant. All patients should be advised regarding sun protection.

Hinweis: Keine Literatur referenziert.

8.2.1 5-Fluorouracil (strength of recommendation A, level of evidence 1++)

- It is a widely used, flexible and low-cost treatment.⁶³

- The side-effects with field treatment can be substantial, and it is important that the patient is counselled about them, including soreness, redness and possible crusting
- A large, placebo-controlled RCT showed 5-FU 5% to be more effective than placebo in AK clearance and the reduction of follow-up cryosurgery treatments at 6 months.³⁵
- A Cochrane review with subsequent meta-analysis of complete clearance results ranked the efficacy of all of the main treatments and put 5-FU at the top.⁶⁵
- 5-FU 0.5% in 10% salicylic acid evaluated against salicylic acid vehicle and diclofenac 3% in hyaluronic gel has been undertaken.⁶⁴ Eight weeks post-treatment, complete clearance was determined to be achieved in 55.4%, 32% and 15.1% of the patients using the study product, diclofenac and vehicle, respectively; and less relapses after 12 months with 5-FU 0.5% in 10% salicylic acid (14.2%) than diclofenac 3% gel (19%) ($P = 0.02\%$).⁷²

35 Pomerantz H, Hogan D, Eilers D et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151:952–60.

63 Ingenol mebutate (Picato) for actinic keratosis. *Med Lett Drugs Ther* 2012; 54:35–6.

65 Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in non-immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013; 169:250–9.

72 Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2012; 22:370–4.

8.2.2 Imiquimod 5% cream (strength of recommendation A, level of evidence 1++)

- A meta-analysis of the use of imiquimod 5% cream from five RCTs (12–16 weeks) demonstrated a 50% complete clearance rate.⁷⁴
- A head-to-head open trial between imiquimod 5% (16 weeks), its cream vehicle and diclofenac 3% gel (90 days) showed complete clearance after a 24 weeks of 45%, 0% and 14.3%, respectively.⁵⁸
- An RCT comparing imiquimod 5% cream on the face with liquid nitrogen spray favoured liquid nitrogen, with complete clearance in 88% vs. 66.9%. However, the cryosurgery resulted in a higher number of pigmentary changes.⁷⁸
- The side-effects of imiquimod are similar to those of 5-FU, with severe erythema, scabbing and crusting and erosions or ulceration.⁵⁹
- The extent of side-effects is not wholly predictable, with some patients manifesting an extreme reaction and others very little.
- Limited long-term data on relapse after treatment, but in a three-armed RCT between cryosurgery, 5-FU 5% and imiquimod, the proportions of the intention-to-treat population maintaining clearance at 12 months were 1%, 33% and 76%, respectively.⁸¹

58 Akarsu S, Aktan S, Atahan A et al. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:479–84.

59 Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:547–55.

74 Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1251–5.

78 Foley P, Merlin K, Cumming S et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:1432–8.

81 Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157(Suppl. 2):34–40.

8.2.3 Diclofenac gel (strength of recommendation A, level of evidence 1+)

- The reduction of side-effects is matched by reduced efficacy where diclofenac gel and 5-FU 5% are compared, but both achieve high levels (73% vs. 77%) of patient satisfaction.⁸⁹

- 3 different studies with diclofenac gel show 26%, 30% and 19.1% benefit over vehicle gel or base cream, respectively.⁵⁸

8.2.4 Ingenol mebutate cream (150 µg g⁻¹ face and scalp [...]) (strength of recommendation A, level of evidence 1+)

- Pooled data from two trials of this treatment regimen followed successfully treated patients for 12 months:
 - Relapse on the head and neck in just over half of the patients in the following year.⁹⁴
 - Re-treatment of residual lesions 8 weeks increased clearance at 12 months from 27% to 50%.⁹⁵
- Side-effects peak at 4 days, which is after completion of the application of treatment. Common effects are redness, scabbing, pain and pustules, with most side-effects settling within 28 days.^{93,94}
- A 2015 update from the US Food and Drug Administration highlights the risks of severe adverse reactions, with local and systemic allergic features and herpes zoster infection. Within the update they emphasize the need 'to avoid applying the gel in, near, and around the mouth, lips and eye area'.⁹⁷ Extending the area of treatment of ingenol mebutate to 100 cm² resulted in no increase in treatment-related adverse events compared with 25 cm².⁹⁸

93 Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1010–9.

94 Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013; 149:666–70.

95 Garbe C, Basset-Seguín N, Poulin Y et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J Dermatol* 2016; 174:505–13.

97 US Food and Drug Administration. Picato (ingenol mebutate) gel: drug safety communication – FDA warns of severe adverse events, requires label changes. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm459311.htm> (last accessed 16 September 2016).

98 Ku J. Clinical review. NDA 202833. PICATO™ (ingenol mebutate gel, PEP005 gel). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202833Orig1s000MedR.pdf (last accessed 16 September 2016).

8.3 Cryosurgery (strength of recommendation A, level of evidence 1++)

- A randomized study comparing cryosurgery with PDT in 193 patients indicated an overall 75% complete response rate for cryosurgery in contrast to 69% in those treated with PDT at 3 months.¹⁰⁴

8.4 Surgery

- No trials of surgery for AKs.
- Unlikely that this would be a first-line treatment unless there was diagnostic uncertainty.

Table 2. Factors determining the choice of active therapy from nine main alternatives. The scoring is based on the authors' evaluation of efficacy, ease of use and morbidity

Choice	5-FU cream 5%	5-FU cream 0-5% with salicylic acid 10%	Diclofenac gel 3%	Imiquimod 5%	Imiquimod 3-5%	Ingenol mebutate ^a	Cryosurgery	Curettage	MAI-PDT	Comments
Main characteristic of AKs										
Single AKs (low number)	••••	••••	••	••	••	••	••••	•	•	
Field change (high number)	••••	••	••••	••••	••••	••••	••••	•	••••	
Grade 1 or 2 (thin or medium)	••••	••••	••••	••••	••	••••	••••	•	••	Thin lesions may not always require treatment
Grade 3 (hypertrophic)	•	••	•	•	•	•	••	••••	•	Histology may be required. Curettage or formal excision may be preferred
Isolated lesions falling to respond to other therapies	•	••	•	•	•	•	••	••••	•	Histology may be required. Curettage or formal excision may be preferred
Confluent recalcitrant AKs, failing other treatments	••••	••	•	••••	••••	••••	••••	•	••••	Certain lesions within a resistant field may require histological assessment
Location										
Scalp, ears, nose, cheeks, forehead, perioral	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	
Periorbital	•	••	•	•	•	•	••	••••	••••	Topical therapies can be difficult to use near mouth and eyes. See manufacturer's recommendations
Confluent scalp	••••	••••	••••	••••	••••	••••	••••	•	••••	Pretreatment with salicylic acid 5% ointment may improve outcome

Guenther LC et al., 2015 [4].

Canadian Non-melanoma Skin Cancer Guidelines Committee

Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines

Poulin Y et al., 2015 [5].

Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses

Leitlinienorganisation/Fragestellung

“To provide guidance to Canadian health care practitioners regarding management of AKs [...]”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Recherche/Suchzeitraum:

- No time limit - August 2012 in PubMed

LoE

Table 2. The GRADE System for Classifying the Quality of Evidence.^a

Level of Evidence	Definition
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

^aIn addition, for statements based purely on biologic plausibility or other indirect arguments, the level of evidence could be identified as “NA,” indicating that direct support for the claim is not available.

GoR

Table 3. Rating the Strength of Recommendations.

Strength of Recommendation	Definition
Strong	For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects
Weak	For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Patientenorganisation in der Erstellung beteiligt;
- Keine Beschreibung zum Umgang mit eventuellen Interessenkonflikten (es bestehen zahlreiche Verbindungen aus der Autorengruppe zu pU);
- Keine Anwendung formaler Konsensusverfahren und kein externes Begutachtungsverfahren;
- Unklar, wie Aktualität der Leitlinie gesichert wird.

Empfehlungen

Table 1. Treatment Recommendations for Managing Actinic Keratosis.

Treatment Recommendation	Level of Evidence ^a	Strength of Recommendation ^b
1. AKs with atypical morphology or presentation or resistant to treatment should be biopsied/excised.	NA	Strong
2. Isolated AKs should generally be treated with cryosurgery or a surgical procedure, if appropriate, given location and patient parameters. Curettage or direct surgical excision are preferred options if the lesions are hyperkeratotic. Other therapeutic options include the following:	Moderate ⁴⁰	Strong
• 5% 5-fluorouracil	Moderate ^{23,27}	Weak
• 5% imiquimod	High ^{23,47,49,50}	Strong
• 3.75% imiquimod	High ^{48,52,53}	Strong
• Ingenol mebutate	High ^{31,55,107}	Strong
3. Areas with clustered AKs and those with histologic evidence of field cancerization should be treated with field-directed therapies. Therapeutic options include the following:		
• 5% 5-fluorouracil	Low ^{23,27}	Weak
• 5% imiquimod	High ^{23,47,49,50}	Strong
• 3.75% imiquimod	High ^{48,52,53}	Strong
• Ingenol mebutate	High ^{31,55,107}	Strong
• PDT ^c	High ^{18,34,38,57,64,69,71,108-110}	Strong
• Laser resurfacing if available	Low ⁷⁷	Weak
• Medium-depth chemical peel	Low ^{43,74}	Weak

Abbreviations: 5FU, 5-fluorouracil; AC, actinic cheilitis; AK, actinic keratosis; ALA-PDT, 5-aminolevulinic acid; MAL-PDT, methyl aminolevulinate; NMSC, non-melanoma skin cancer; PDT, photodynamic therapy.

^aLevel of evidence is evaluated as high, moderate, low, or very low, corresponding to the likelihood that the benefits of the therapeutic approach will stand up to further testing. Therapeutic approaches supported by meta-analyses or multiple randomized controlled trials that are free from significant bias have a high level of evidence. Studies based on intraindividual comparisons may also have a high level of evidence, particularly when both treatments are delivered by a health care professional. Options supported by methodologically weaker studies (non-randomized controlled trials) and those with weak effects or inconsistent data across studies have a low or very low level of evidence. Statements that are based on biological plausibility or other indirect arguments are listed as NA, indicating that direct support for the claim is not available. (See chapter 1 for general methods.)

^bStrength of recommendation is evaluated as strong or weak, depending on the confidence that the treatment is more helpful than the alternatives, including nontreatment. Hence, therapies with a high level of evidence regarding efficacy may receive a weak recommendation if the risk of adverse response is high or if this risk is not well known. Conversely, approaches with no likelihood of doing harm may receive a strong recommendation, even if they are supported by limited evidence. (See chapter 1 for general methods.)

^cFollowing curettage on any thickened AK lesions; includes ALA-PDT and MAL-PDT, illuminated with red or blue light, laser light, or daylight.

18. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1262-1269.
23. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157(suppl 2):34-40.
27. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):453-463.
31. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1010-1019.
34. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses: a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):740-746.
38. Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg.* 2009;35(4):586-592.
43. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 1997;23(3):191-196.
47. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1251-1255.
48. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):573-581.
49. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):537-538.
50. Korman N, Moy R, Ling M, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol.* 2005;141(4):467-473.
52. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):582-590.
53. Hanke CW, Swanson N, Bruce S, et al. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(2):165-170.
55. Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):934-943.
57. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2003;139(10):1313-1320.
64. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):41-46.
69. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):87-91.
71. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinic acid in patients with multiple thin actinic keratosis of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1083-1090.
108. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1327-1332.
109. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intra-individual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinic acid photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1029-1036.
110. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicentre study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinic acid (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):424-428.

Surgical Removal

- AKs are not routinely surgically excised, and a biopsy is generally unnecessary for isolated AKs of typical size and presentation.
- Biopsy may be required for recurrent lesions and for new lesions that require histologic diagnosis to rule out the possibility of invasive SCC.
- Solitary lesions may also benefit from surgical excision.
- The disadvantages of surgical procedures are that only a limited number of visible lesions may be treated, anesthesia is required, and patients may experience permanent depigmentation and scarring.

Cryosurgery

- Cryosurgery outcomes are operator dependent and vary depending on freeze time,⁴⁰ the number of LN₂ applications, and other parameters.
- Reported AK clearance rates vary substantially across studies, due in large part to the lack of standardization of this procedure.

40. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004;43(9):687-692.

5% 5FU Cream

- 5% 5FU was first used as a treatment for discrete AKs.^{23,25,27,41,42}
- May be used as field therapy, although evidence supporting this approach is limited.^{23,27,43}
- Leads to local inflammation, erosion, and pain, which may be poorly tolerated and may limit the duration of treatment.⁴¹
- Short-term cosmetic outcomes are good.²⁷

+ Referenzen s.o.

25. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3, pt 1):414-418.

41. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2002;24(6):990-1000.

42. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(2):144-147.

5% Imiquimod Cream

- Imiquimod has been evaluated in clinical trials in which the cream was applied to affected areas rather than to isolated AKs; it continues to be used primarily as a field therapy.
- Imiquimod treatment at various doses leads to a transient increase in the number of visible AKs in the treated field.^{48,49}
- These lesions regress with continued application of imiquimod.^{30,49,50}

+ Referenzen s.o.

30. Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):714-721.

3.75% Imiquimod Cream

- Local reactions with imiquimod include erythema (with minimal pain⁵¹) as well as scabbing or crusting.
- Trials of 3.75% imiquimod reported fewer withdrawals due to adverse events, compared to 5% imiquimod²; differences between the 2 formulations with regard to tolerability or efficacy have not been directly tested.

2. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004415.

51. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):133-141.

Ingenol Mebutate Gel

- Ingenol mebutate has been studied in 2 RCT for discrete AKs of the face and scalp (n = 547)
- full clearance occurred in 4% of placebo-treated patients and in 42% of patients receiving ingenol mebutate 0.015% (P <.001); median reductions in lesion count in the 2 groups were 0% and 83%, respectively.

- Ingenol mebutate treatment induced local reactions (erythema, flaking, erosions, and crusting), which resolved by 15 to 29 days posttreatment. Scarring and pigment changes were judged absent or minimal.³¹

Referenz s.o.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2019)
am 29.03.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Keratosi, Actinic] explode all trees
2	(actinic or solar* or senil* or (non next hyperkeratotic) or nonhyperkeratotic or (non next hypertrophic) or nonhypertrophic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(keratos* or keratoma* or hyperkeratos* or cheilitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#5 Publication Year from 2013 to 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.03.2019

#	Suchfrage
1	actinic keratosis[MeSH Terms]
2	"Actinic cheilitis" [Supplementary Concept]
3	(((((actinic[Title/Abstract] OR solar*[Title/Abstract] OR senil*[Title/Abstract])) OR (non-hyperkeratotic[Title/Abstract] OR nonhyperkeratotic[Title/Abstract])) OR (non-hypertrophic[Title/Abstract] OR nonhypertrophic[Title/Abstract]))
4	((((keratos*[Title/Abstract] OR keratoma*[Title/Abstract] OR hyperkeratos*[Title/Abstract] OR cheilitis[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND systematic review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR

Referenzen

1. Erratum: "New topical treatment options for actinic keratosis: a systematic review". Acta Derm Venereol 2016;96(3):431.
2. **De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR.** British association of dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. Br J Dermatol 2017;176(1):20-43.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3680/2019-02-21_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_BAnz.pdf.
4. **Guenther LC, Barber K, Searles GE, Lynde CW, Janiszewski P, Ashkenas J.** Non-melanoma skin cancer in canada, chapter 1: introduction to the guidelines. J Cutan Med Surg 2015;19(3):205-215.
5. **Poulin Y, Lynde CW, Barber K, Vender R, Claveau J, Bourcier M, et al.** Non-melanoma skin cancer in canada, chapter 3: management of actinic keratoses. J Cutan Med Surg 2015;19(3):227-238.
6. **Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I.** New topical treatment options for actinic keratosis: a systematic review. Acta Derm Venereol 2016;96(1):17-22.