

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2013-01-15-D-046; Ingenolmebutat**

Stand: Januar 2012

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

### Ingenolmebutat

[Zur topischen Behandlung von aktinischen Keratosen bei Erwachsenen]

#### 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

Teilweise Übereinsimmung im Anwendungsgebiet:

- 5 Fluorouracil plus Salicylsäure
- Imiquimod
- Aminolevulinsäure (im Rahmen einer PDT)
- Methylaminolevulinat (im Rahmen einer PDT)

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

- Kryotherapie (Vereisung mit flüssigem Stickstoff)
- Kürettage
- chirurgische Exzision
- Lasertherapie
- Chemisches Peeling
- Photodynamische Therapie (PDT)

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

Nicht angezeigt

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

*Siehe Recherche und Synopse der Evidenz*

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

nicht angezeigt

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ingenolmebutat Picato® (D06 BX02)	Topische Behandlung von aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.  Anwendungsart: Aktinische Keratosen im Gesicht und auf Kopfhaut: Picato® 150 Mikrogramm/Gramm Gel sollte an drei aufeinanderfolgenden Tagen 1 x tägl. im Behandlungsareal (25 cm <sup>2</sup> ) aufgetragen werden. Aktinische Keratosen am Rumpf und an den Extremitäten: Picato® 500 Mikrogramm/Gramm Gel sollte an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 1 x tägl. im Behandlungsareal (25 cm <sup>2</sup> ) aufgetragen werden.
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.
5 Fluorouracil Efudix® Creme (L 01 B C 02)	Prämaligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen oder Morbus Bowen.  Dauer der Anwendung 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.
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)  Dauer der Anwendung Bereits nach sechs 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

<p>Imiquimod Aldara 5 % Crème (D 06 B B 10)</p>	<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>Dauer der Anwendung 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. Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels. Die empfohlene maximale Behandlungsdauer beträgt 8 Wochen.</p>
<p>Aminolevulinsäure Alacare® Pflaster (L 01 X D 04)</p>	<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>Art und Dauer der Anwendung 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.</p>
<p>Methylamino- levulinat 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 Zur Behandlung der Aktinischen Keratose (AK) sollte eine photodynamische Therapie- Sitzung durchgeführt werden. Die behandelten Läsionen sollten nach 3 Monaten beurteilt werden und die Behandlung, falls erforderlich, in einer zweiten Therapie-Sitzung wiederholt werden.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

### Indikation für die Recherche:

topische Behandlung von aktinischen Keratosen bei Erwachsenen

### Glossar:

- PDT= Photodynamic therapy /Photodynamische Therapie
- AK= actinic keratoses/ aktin. Keratose
- ALA= Aminolävulin-Säure
- UE= Unerwünschtes Ereignis
- DFS= Diclofenac Sodium
- MAL= Methylaminolevulinate / Methyl Aminolaevulinat

## Leitlinien

**de Berker D, McGregor JM, Hughes BR.**  
Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol 2007; 156 (2): 222-30  
(siehe auch: Stockfleth 2006)

**plus:**

**Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE.**  
Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol 2008; 159 (6): 1245-66.  
(vgl. Anlage 1)

**Topical therapies:**

- No therapy (A, II-ii) or emollient (A, I) is a reasonable option for mild AKs
- Sun block applied twice daily for 7 months may protect against development of AKs (A, I)
- 5-Fluorouracil cream used twice daily for 6 weeks is effective for up to 12 months in clearance of the majority of AKs. Due to side-effects of soreness, less aggressive regimens are often used, which may be effective, but have not been fully evaluated (A, I)
- Diclofenac gel has moderate efficacy with low morbidity in mild AKs. There are few follow-up data to indicate the duration of benefit (B, I)
- Imiquimod 5% cream is not licensed for AKs, but has been demonstrated to be effective over a 16-week course of treatment but only 8 weeks of follow up. By weight, it is 19 times the cost of 5-fluorouracil. They have similar side effects (B, I)

**Other treatments:**

- Cryosurgery is effective for up to 75% of lesions in trials comparing it with photodynamic therapy. It may be particularly superior for thicker lesions, but may leave scars (A, I)
- Photodynamic therapy is effective in up to 91% of AKs in trials comparing it with cryotherapy, with consistently good cosmetic result. It may be particularly good for superficial and confluent AKs, but is likely to be more expensive than most other therapies. It is of particular value where AKs are numerous or when located at sites of poor healing such as the lower leg (B, I)
- There are no studies of curettage or excisional surgery, but both are of value in determining the exact histological nature of proliferative or atypical AKs unresponsive to other therapies, where invasive squamous cell carcinoma is possible

**Stockfleth E, Terhorst D, Braathen L, Cribier B, Berio R, Ferrandiz C, Giannetti A, Kemeny L, Lindolf B, Neumann M, Sterry W, Kerl H.** Guideline on Actinic Keratoses - Update 2011. Zürich: European Dermatology Forum, 2011

**In general:**

- In the decision which therapy should be chosen the following factors play a major role: duration and course of lesions, localisation and extend of disease, solitary or multiple AKs, age, co-morbidity, mental condition and compliance of the patient, pre-existing (skin) cancer and the presence of other risk factors (especially immunosuppression).
- Currently, there are numerous therapeutic approaches to treat AKs, including both ablative procedures (surgery, laser ablation, curettage, cryosurgery) mainly addressed to treat individual or single lesions and a number of topical treatments (Photodynamic therapy, 5-FU, diclofenac 3%gel and imiquimod) directed to treat both individual lesions and the field. Studies on the frequency and cost of AK treatment in Europe are missing, but a study from the US notes that destructive therapies are effective and remain the standard of care in cost control in the US.

**Ablative procedures:**

- **Surgical excision and Curettage (Strength of recommendation D, quality of evidence IV):**
  - Excision of AKs is not routinely used and only chosen if invasive SCC is suspected with the need for a histological diagnosis. Shave

- excision and curettages are frequently used for AK.
- There are no trials of surgical therapy for AKs.
- **Cryosurgery (Strength of recommendation A, quality of evidence II):**
  - Cryosurgery is a widely utilized and effective treatment for single AKs.
  - Cryosurgery is barely standardized concerning frequency, duration, intensity and definitive specification of temperature in the frozen tissue.
  - Most commonly liquid nitrogen is sprayed or simply dabbed on the diseased tissue. The efficacy of liquid nitrogen was demonstrated in several studies showing cure rates from 67 – 99%.
  - Several prospective, randomized studies were conducted comparing cryosurgery with PDT showing slightly higher efficacy results for cryosurgery ranging from 69 – 88% complete response rates for cryosurgery vs. 52 – 91% in PDT. PDT however, was judged to show better cosmetic outcomes and higher patient preference.
  - Cryosurgery has been described in combination with topical 5-FU, where the duration of treatment and consequent side-effects of both modalities could be reduced while maintaining efficacy.
- **Topical treatment:**
  - **Topical 5 % -fluorouracil (Strength of recommendation B, quality of evidence II):**
    - For localised disease, total clearance rates of approximately 50 % and recurrence rates up to 55 % have been reported with 5-FU.
    - An average efficacy rate of 52 ± 18% (n = 6 studies, 145 subjects) was shown for 5-FU, vs. 70 ± 12% for imiquimod (n = 4 studies, 393 subjects).
    - The results of this meta-analysis show that both imiquimod and 5-fluorouracil are effective methods for the treatment of AKs with imiquimod seeming to have higher efficacy than 5-fluorouracil for AKs located on the face and scalp (Gupta et al., 2005).
    - A recent study showed 96% initial clinical clearance and 67% histological clearance in patients treated with 5-FU. However, the recurrence rate was high after 12 months. The sustained clearance rate of initially cleared individual lesions was 54% and of the total treatment field was 33% of patients after 5-FU (Krawtchenko et al., 2007).
  - **Imiquimod 5 % (Strength of recommendation A, quality of evidence I):**
    - Response rates show complete remission in 84%; a recurrence rate of 10% within 1-year follow up and 20% within 2-years follow up
    - A meta-analysis of five randomized trials (n = 1293) found that treatment with imiquimod resulted in complete resolution of AKs in 50% of patients compared to 5% with the control vehicle. The number needed to treat (NNT) for one patient to have their keratosis completely cleared after 12–16 weeks was 2.2 (95% confidence interval 2.0–2.5). For partial (>75%) clearance the NNT was 1.8 (1.7–2.0). Imiquimod 5% cream is effective in the treatment of AK, preventing potential development of squamous cell carcinoma (Hadley et al., 2006).
    - A cumulative meta-analysis included ten studies comparing the efficacy of topical agents imiquimod and 5-FU. The average efficacy rate was 52% (n = 6 studies, 145 subjects) for 5-FU and 70% (n = 4 studies, 393 subjects) for imiquimod. This analysis suggests that imiquimod has higher efficacy than 5-FU for AK lesions located on the face and scalp (Gupta et al., 2005).
    - A recent study in AK patients comparing imiquimod, 5-FU and cryosurgery showed respectively 85%, 96% and 68% initial clinical clearance and 73%, 67% and 32% as histological clearance in patients treated. However, the recurrence rate was significantly lower for imiquimod after 12 months than for the other treatments where the sustained clearance rate of initially cleared individual lesions was 73%, 54% and 28% for imiquimod, 5-FU and cryosurgery respectively. Also the 12-month sustained clearance for the total treatment field was 73%, 33% and 4% of patients respectively for imiquimod, 5-FU and cryosurgery. Imiquimod treatment of AK resulted in superior sustained clearance in a 12 months follow-up period having a superior cosmetic outcome compared with

cryosurgery and 5-FU (Krawtchenko et al., 2007).

- **Diclofenac in hyaluronic acid gel (Strength of recommendation A, quality of evidence I):**
  - Several randomised, double blind, HA gel vehicle-controlled clinical studies have evaluated the efficacy of topical diclofenac HA gel in patients with AK. After 60 days of treatment, 33% of the target lesions have been cleared in the verum group versus 10% in the placebo group (Rivers et al., 2002). In another study after 90 days of treatment, a complete resolution of 50% was seen in the verum group vs. 20% of those treated with vehicle alone (Wolf et al., 2001).
  - A meta-analysis of three randomized trials (n = 364) found that treatment with diclofenac gel resulted in complete resolution of AKs in approximately 40% of patients as compared with 12% with placebo (Pirard et al., 2005).
- **Photodynamic therapy (strength of recommendation A, quality of evidence I):**
  - A body of evidence now exists to support the use of PDT for the treatment of AK, including four phase III randomized controlled MAL-PDT studies (Szeimies et al., 2002; Pariser et al., 2003; Freeman et al., 2003; Tarstedt et al., 2005) and two of ALA-PDT (pooled data published by Piacquadio et al., 2004). These studies show that PDT is highly effective for AK.
  - For two treatment sessions, three-month complete response rates of lesions for MALPDT are consistently high at around 90% (Szeimies et al., 2002; Pariser et al., 2003; Freeman et al., 2003). Phase III studies with licensed ALA show that 3-month complete response rates of lesions for ALA-PDT was 91%, and at least 75% of lesions cleared in 89% of patients after 3 months (Piaquadio et al, 2004).
  - Two studies comparing PDT with cryosurgery show different results, one showing a higher clearance rate (69% PDT vs. 75% cryosurgery, Szeimies et al., 2002) and one showing a lower clearance rate for cryosurgery (91% PDT vs. 68% cryosurgery; Freeman et al., 2003).
  - PDT is increasingly used for treatment of actinic keratoses (AKs) but is a cumbersome procedure.

**Improvements of known concepts for AK (novel pharmacologic substances):**

- Immune-response modifier- Imiquimod 3.75%; Immune-response modifier-Resiquimod; COX-inhibitors; Topical low-dose 5-FU in combination with salicylic acid

**Novel topical drugs for the treatment of AK:**

- *Ingenol mebutate (PEP005)*

**Stockfleth E, Hauschild A, Korting HC, Schlaeger M, Sterry W, Garbe C, Oster-Schmidt C, Forschner T, Kerl H, Merk H, Diepgen T, Zouboulis C, Gollnick M.** Leitlinie: Aktinische Keratose. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), 2004

Allgemeiner Hinweis: Beschreibung gebräuchlicher Therapien mit Evidenzangaben, allerdings ohne weitere konkrete Empfehlungen!

## Therapie

### **Allgemein:**

- Bei der Therapieentscheidung spielen insbesondere folgende Faktoren eine Rolle: Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung, Alter und Komorbidität, Leidensdruck und Compliance des Patienten, vorbestehender (Haut-)krebs sowie weitere Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression).
- Der unter dem Aspekt von Lokalisation, Größe und Zahl gegebenen Vielfalt der klinischen Manifestation aktinischer Keratosen steht eine Vielzahl unterschiedlicher anerkannter Behandlungsverfahren gegenüber.
- Bislang sind keine Untersuchungen zu sequentiellen Therapiemodi vorgenommen worden; es können somit keine Empfehlungen zu einer first oder second line Therapie angegeben werden.

### Operative/physikalische Methoden:

- **Kryotherapie:**
  - Die Kryotherapie ist bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und definitiver Spezifizierung der Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert; das Therapieergebnis hängt von der Erfahrung des Therapeuten ab.
  - Obwohl die Kryotherapie zur Behandlung aktinischer Keratosen oft eingesetzt wird, fehlen größere kontrollierte Studien. Die Ansprechraten reichen von 75 bis 98 Prozent [Graham 1993 – **Evidenzebene 3a**, Szeimies et al. 2000 – **Evidenzebene 2b**]; die Rezidivraten liegen zwischen 1.2 bis 12 Prozent innerhalb eines 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraums [Chiarello 2000 – **Evidenzebene 3a**, Lubritz et al. 1982 – **Evidenzebene 3b**].
- **Kürettage mit oder ohne Elektrodesikkation:**
  - Die Kürettage setzt in der Regel eine örtliche Betäubung voraus. Bei Elektro-Desikkation kann es wie auch bei der Kryotherapie zur Narbenbildung kommen. Die Kürettage eignet sich bei allen klinischen Manifestationsformen der aktinischen Keratose, wird aber insbesondere bei ausgeprägt hyperkeratotischen Veränderungen erwogen, des Weiteren nach Biopsie und bei Versagen anderer Behandlungsmodalitäten [Emmett & Broadbent 1987 – **Evidenzebene 3b**, Breuninger et al. 2000 – **Evidenzebene 3a**, Fu & Cockerell 2003, Suchniak et al. 1997 – **Evidenzebene 3b**].
- **Exzisionstherapie:**
  - Die Exzision wird vor allem dann gewählt, wenn eine histopathologische Aufarbeitung des Präparates zum Ausschluss invasiven Wachstums erfolgen soll.
  - Insbesondere bei multiplen Läsionen und reduziertem Allgemeinzustand kann die oberflächliche Shave-Exzision erwogen werden [Breuninger et al. 2000 – **Evidenzebene 3a**].
- **Lasertherapie:**
  - Ein vollständiges Entfernen der aktinischen Keratosen ist in 90 bis 100 Prozent der Fälle dokumentiert, Rezidivraten liegen bei etwa 10 bis 15 Prozent für Einzelläsionen 3 bis 6 Monate nach Behandlung [Wollina et al. 2001 – **Evidenzebene 3b**, Yu et al. 2003].

- **Röntgen-Weichstrahltherapie:**
  - Die Röntgentherapie ist nur in gut begründeten Ausnahmefällen indiziert, da bei dieser Methode bereits aktinisch geschädigte Haut zusätzlich ionisierenden Strahlen mit kanzerogenem Potential ausgesetzt wird.
  - Mögliche Therapien mit Oberflächenapplikator und 30 kV Röhrenspannung können beispielsweise sein: 30 Gy Gesamtdosis mit 4 Gy Einzeldosis 2 oder 3x pro Woche [Griep et al. 1995 – **Evidenzebene 3b**, Panizzon 1992].
  
- **Chemisches Peeling:**
  - Das chemische Peeling kann eine therapeutische Alternative bei ausgedehnten aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich sowie teilweise bei Patienten mit geringer Compliance sein [Witheiler 1997 – **Evidenzebene 2c**].
  - Die Wirksamkeit chemischer Peeling-Verfahren ist abhängig vom applizierten Medikament und wird mit einer Reduktion der aktinischen Keratosen von etwa 75 Prozent angegeben, Rezidivraten differieren von 25 bis 30 Prozent innerhalb eines Jahres nach Therapie. Bekannte Nebenwirkungen bestehen in Schmerzen, Entzündungsreaktion und selten Narbenbildung [Lawrence et al. 1995 – **Evidenzebene 2c**, Otley & Roenigk 1996, Stone 1998 – **Evidenzebene 3b**].
  
- **Photodynamische Therapie:**
  - Für Europa hat die European Medical Evaluation Agency (EMA) die Substanz MAOP in Kombination mit einer geeigneten Lichtquelle für die Indikation aktinische Keratose zugelassen.
  - Die klinischen Daten zeigen eine komplette Abheilung mit MAOP-PDT bei 70 bis 78 Prozent nach einer einzigen Anwendung und 90 Prozent nach einer zweiten weiteren Behandlung eine Woche später. Bei entsprechender Nachkontrolle erscheint heute eine einmalige Anwendung in den meisten Fällen ausreichend zu sein.
  - Im Vergleich zur Kryotherapie wurde die photodynamische Therapie bezüglich des kosmetischen Ergebnisses sowohl von den Patienten als auch den behandelnden Ärzten als signifikant besser bewertet [Morton et al. 2002; Pariser et al. 2003 – **Evidenzebene 2b**, Schmook & Stockfleth 2003, Szeimies et al. 2000 – **Evidenzebene 2b**, Szeimies et al. 2002 – **Evidenzebene 2b**].

#### **Pharmakotherapie:**

- **Diclofenac-Hyaluronsäure:**
  - Zur topischen Anwendung bei aktinischen Keratosen steht Diclofenac als 3 prozentiges Gel mit 2,5 Prozent Hyaluronsäure zur Verfügung, welches in Europa und den USA zur Behandlung aktinischer Keratosen zugelassen ist.
  - In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multizenterstudie mit Patienten mit fünf oder mehr aktinischen Keratosen lag die Ansprechrate in der Verumgruppe nach Applikationsende bei 79 Prozent der Patienten versus 45 Prozent in der Placebogruppe; eine vollständige Abheilung erfolgte bei 50 Prozent der Verum-behandelten Patienten und bei 20 Prozent in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) [Rivers et al. 2002 – Evidenzebene 2b].
  - Vergleichbare kontrollierte Studien zeigten ähnliche Wirksamkeit [Gebauer et al. 2003 – Evidenzebene 2b; Wolf et al. 2001 – Evidenzebene 2b].
  
- **5-Fluorouracil:**
  - Der Einsatz einer 5-prozentigen 5-FU-Salbe bei aktinischen Keratosen ist seit vielen Jahren etabliert [Eaglstein et al. 1970, Epstein et al. 1977, Goette et al. 1977, Lawrence et al. 1995 – Evidenzebene 2c, Simmonds 1976 – Evidenzebene 3b].
  - Gegenwärtig jedoch ist in Deutschland nur die 5 prozentige Zubereitung zur topischen Anwendung verfügbar.

- Eine zweimal tägliche Applikation von 5-prozentiger 5-FU-Creme führte bei Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen zu einer Verminderung der mittleren Zahl an Läsionen. Eine vollständige Beseitigung von aktinischen Keratosen war in 43 Prozent der Fälle zu verzeichnen [Jorizzo et al. 2002 – Evidenzebene 3a].
- Die Abheilungsrate liegt bei etwa 50 Prozent und Rezidive treten in bis zu 55 Prozent nach der Anwendung bei aktinischen Keratosen auf [Gupta 2002, Lawrence et al. 1995 – Evidenzebene 2c, Levy et al. 2001 – Evidenzebene 3b].
- **Imiquimod:**
  - In neuerer Zeit wird 5-prozentige Imiquimod-Creme zur Therapie von aktinischen Keratosen eingesetzt.
  - Bei 22 Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen wurde das Präparat gegen Placebo im Halbseitenversuch geprüft. Die Anwendung erfolgte zunächst dreimal wöchentlich über acht Wochen beziehungsweise bis zum völligen Verschwinden der Erscheinungen. In der Verumgruppe fand sich ein Rückgang in der mittleren Zahl der Läsionen pro Patient ( $p < 0,005$ ) [Persaud et al. 2002 – Evidenzebene 2b].
  - In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 25 von insgesamt 36 Patienten mit histologisch nachgewiesenen aktinischen Keratosen mit Imiquimod in zum Teil abnehmenden Dosierungen zwischen dreimal wöchentlich und einmal wöchentlich behandelt. Bei 84 Prozent der Imiquimod-behandelten Patienten (21 von 25), jedoch bei keinem der 11 Placebo-behandelten konnte ein vollständiges Abheilen der aktinischen Keratosen erreicht werden. Die Rezidivrate nach 12 Monaten lag bei ca. 10 Prozent [Stockfleth et al. 2002b – Evidenzebene 2b].
  - Lebowhl et al. zeigten bei 436 Patienten mit aktinischen Keratosen in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, dass es unter der Anwendung von Imiquimod 2x pro Woche über insgesamt 16 Wochen in 45.1 Prozent zu einem vollständigen Abheilen (versus 3.2 Prozent in der Placebogruppe) und in 59.1 Prozent zu einem partiellen Abheilen der einzeln betrachteten aktinischen Keratosen (versus 11.8 Prozent in der Placebogruppe) kam [Lebowhl et al. 2004 – Evidenzebene 2b]. Diese Studie war Grundlage für die Zulassung in den USA durch die FDA (food and drug administration).
- **Retinoide → off label**

**Stockfleth E,  
Ferrandiz C, Grob JJ,  
Leigh I, Pehamberger  
H, Kerl H.**

Development of a  
treatment algorithm for  
actinic keratoses: a  
European Consensus.  
Eur J Dermatol 2008;  
18 (6): 651-9.

**In general:** When deciding on the preferred method of treatment, a number of factors should be considered:

- Disease-related factors; these include the duration, number, and clinical course of lesions; localization and the extent of disease.
- Patient profile, for example, the patient's age, co-morbidities and other risk factors, e.g. immunosuppression, and any pre-existing skin cancers
- Other factors that will dictate the treatment choice, particularly cost and the physician's familiarity with the procedure or therapeutic agent.
- Personal Preference

→ **Treatment algorithm for actinic keratosis (siehe Anlage 2)**

**Evidenzbasis (adapted from Stockfleth, et al. 2006):**

<b>Treatment</b>	<b>MoA</b>	<b>Response</b>	<b>Recurrence§</b>	<b>Side effects</b>	<b>Reference</b>
<b>Cryotherapy (liquid nitrogen)</b>	Cold-induced disruption and separation of epidermal cells from the dermis	75-98%	1.2-50%	Pain, redness, oedema, blistering, scarring, hypo/hyperpigmentation	Szeimes 2000, Graham 2001, Chiarello 2000, Lubritz 1982, Krawtchenko 2007
<b>Laser therapy</b>	Infrared ablation of single lesions or larger surface areas	~90%	10-15%*	Pain, inflammation, pigment changes, scarring, delayed healing, postinflammatory erythema	Wollina 2001
<b>Curettage/Excision/ Shave biopsy</b>	Surgical removal of the lesion, evaluation of potential invasion through histologic evaluation	Undocumented, no controlled, randomized trials available	Undocumented, no controlled, randomized trials available	Pain, bleeding, scarring	Emmett 1987, Dinehart 2000
<b>Topical 5-FU</b>	Interrupts DNA synthesis	50%	55%	Severe dermatitis, wound infections, pruritus, pain, ulceration, scarring	Gupta 2002, Lawrence 1995, Levy 2001
<b>Chemical peeling</b>	Caustic destruction of the entire epidermal layer	~75%	25-35%	Pain, inflammation, pigment changes, scarring	Lawrence 1995, Otley 1996, Stone 1998
<b>Retinoids</b>	Antioxidant effect	0-85%	Undocumented	Increased sensitivity	Moriarty 1982, Campanelli 2000,

					to light, erythema, erosions, pruritus, pain	Humphreys 1996
	<b>Diclofenac 3% gel</b>	NSAID-COX inhibitor	50-79%	Undocumented	Pruritus, erythema, dry skin, paresthesia	Rivers 2002, Wolf 2001, Gebauer 2003, Stockfleth 2006
	<b>Topical photodynamic therapy</b>	Photochemical and photothermal destruction of irradiated neoplastic cells	70-90%#	Undocumented	Pain, photosensitivity, oedema	Szeimies 2000, Szeimies 2002, Morton 2002, Pariser 2003, Schmook 2003, Freeman 2003
	<b>Imiquimod 5%</b>	Immune response modifier	55-84%	10%	Erythema, itching, burning sensation	Stockfleth 2004, 2006
	<b>Sun protection</b>	Prevention of new and reduction of presentAK	NA	NA	NA	Thompson 1993, Ulrich 2008

*Within 3-6 months; §One year recurrence; #response rates enhanced by curettage; NA: Not applicable.*

**Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA.** Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin

**Recommendations for Photodynamic Therapy:**

- PDT with MAL and ALA is a highly effective treatment for AK offering the advantage of excellent cosmetic outcome and could therefore be considered as a first-line therapy → Rating: A1
- MAL-PDT has a superior cosmetic outcome compared with cryotherapy → Rating: A1

cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol 2007; 56 (1): 125-43.

**Haute Autorité de santé.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations [Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Guidelines]. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2010; 111 (4): 228-37  
  
(siehe auch Version: 2009)

Zusammenfassende Tabelle der Arbeitsgruppe mit möglichen Therapieoptionen. Die Vorschläge berücksichtigen, die Situation, Effektivität, Einsatzmöglichkeiten, Nebenwirkungen und Kosten:

	1. Wahl	2. Wahl
<b>Charakteristika der aktin. Keratose</b>		
<i>AK vereinzelt oder in kleiner Anzahl</i>	Kryotherapie	5-FU, Imiquimod, Diclofenac oder PDT
<i>AK vielfältig oder zusammenfließend</i>	5-FU, Imiquimod oder PDT	
<i>AK hypertrophisch</i>	Biopsie empfohlen	Kryotherapie; Biopsie (bei Versagen)
<i>Therapieversagen (nach guter Durchführung)</i>	Biopsie empfohlen	
<b>Lokalisation</b>		
<i>Scheitel, Ohren, Nase, Backen, Stirn</i>	Kryotherapie, 5-FU	Imiquimod, PDT
<i>in Umgebung der Augenhöhle (periorbital)</i>	Diclofenac oder Kryotherapie	Andere lokal wirkende Arzneimittel
<i>Scheitelregion</i>	5-FU	Imiquimod, PDT
<b>Patientencharakteristika</b>		
<i>Patient unselbstständig</i>	Kryotherapie	5-FU, Imiquimod, oder PDT, falls häusliche Krankenpflege verfügbar
<i>Abwesenheit/Entfremdung</i>	Kryotherapie	5-FU, Diclofenac, Imiquimod

## Systematische Reviews/HTAs

**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): 453-63

Systematische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008

Vergleich: 5-FU vs. Placebo, oder anderen aktiven Behandlungsmethoden oder anderen 5-FU Regimen

Endpunkte: Absolute und proportionale Veränderung der Anzahl an Läsionen pro Patient, Veränderung der Gesamtanzahl an Läsionen, Veränderung in der Läsionengegend, Verträglichkeit, Patientenpräferenz, Anteil Patienten mit einer 100%igen Clearance-Rate

Ergebnisse (basierend auf 13 RCTs):

Reduktion der durchschnittlichen oder medianen Anzahl an Läsionen:

- Eine Behandlung mit 5% 5-FU zeigte eine durchschnittliche Reduktion von 79,5%, während unter einer Laserbehandlung die Läsionen durchschnittlich um 94, 5% reduziert wurden und um 28% unter einer Behandlung mit Placebo. Von 8 Studien die Daten zu einer durchschnittlichen oder medianen Abnahme an Läsionen pro Patient berichteten, konnten nur drei für eine gepoolte Analyse verwendet werden. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen 5% 5-FU wenn verglichen wird gegenüber 5% 5-FU mit augmentiertem Tretinoin, Lasertherapie oder einem chemischen Peeling.

Reduktion der Gesamtanzahl an Läsionen:

- Die Behandlung mit 5% 5-FU beseitigte die Läsionen um 93.8 % (606/646 Läsionen) nach 24 Wochen, und 98% (124/126 Läsionen) nach 4 Wochen, wenn verglichen wird mit 65,9% (323/490 Läsionen) unter Imiquimod und 89% (111/125% Läsionen) unter DFS.

Anteil Patienten mit einer 100%igen Clearance-Rate:

- Unter eine Therapie mit 5% 5-FU wurde bei 49% der Patienten eine 100%ige Clearance-Rate erreicht. Im Vergleich: Keiner der Patienten unter einem chemischen Peeling oder einer ALA- PDT (Rotlicht Bestrahlung) Therapie, erreichten eine 100%ige Clearance-Rate. Unter Placebo wiesen durchschnittlich 0-4.3% Patienten, unter einer Lasertherapie 37.5% Patienten (3/8 Patienten), unter einer ALA-PDT (Blaulicht Bestrahlung) (6/12 Patienten) 50% Patienten, unter Imiquimod 54.5% Patienten und unter einer Kryotherapie 68% Patienten eine vollständige Clearance-Rate auf.
- Nur vier Studien verfügten über ausreichende Daten für die Berechnung eines ORs. Dabei zeigte sich, dass unter einer Therapie mit 5% 5-FU eine stat. signifikant erhöhte Anzahl an Patienten eine 100%ige Clearance-Rate erfuhren, wenn verglichen wird mit Kryotherapie (OR: 10.8; 95%KI: 1.2-94.9).
- Eine 'Sustained Clearance'-Rate 12 Monate nach Beendigung der Behandlung, wurde in einer Studie untersucht und zeigte, dass 33% der Patienten (8/24 Patienten) die mit 5% 5-FU behandelt wurden, 4% der Patienten (1/25 Patienten) unter einer Kryotherapie und 73% (19/26 Patienten) unter einer Therapie mit Imiquimod, eine 'Sustained Clearance'-Rate erreichten.

Verträglichkeit:

- Kosmetische Endpunkte wurden in einer Studie untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit 5% 5-FU, Kryotherapie oder Imiquimod, allerdings wiesen Patienten unter einer 5% 5-FU Behandlung (4%), Kryotherapie (4%) und Imiquimod Behandlung (81%) ein exzellentes kosmetisches Ergebnis auf (*Hinweis: Großer Unterschied, unklar ob die Prüfer verblindet waren, daher hohes Biasrisiko*).
- Nur zwei Studien untersuchten die Patientenpräferenz. Es zeigte sich bei einem Vergleich von Diclofenac Sodium 3% Gel (DFS) mit 5% 5-FU, dass 79% der Patienten unter der DFS Therapie und 68% der Patienten unter der 5% 5-FU Therapie, zufrieden waren. (*Hinweis:*

	<p><i>die Patienten waren nicht verblindet, hohes Biasrisiko).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein berichteten drei Studien über Nebenwirkungen unter denen die Patienten die Studie abbrechen mussten. Dies war bei 5.9% der Patienten unter einer Therapie mit 5% 5-FU der Fall (1/17 Patienten).</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein schlechte Qualität der Studien u.a. aufgrund: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unzureichende Beschreibung der Randomisierung oder des Allocation Concealment</li> <li>○ Nur eine Studie war Doppelblind, vier waren 'single-blind'</li> <li>○ Viele sehr kleine Studien</li> <li>○ Keine einheitlichen Endpunkte, eingeschränkte Analysemöglichkeiten</li> <li>○ Mangel an objektiven Methoden um die Anzahl an Läsionen zu beurteilen</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Hadley G, Derry S, Moore RA.</b> Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol 2006; 126 (6): 1251-5.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> Imiquimod vs. Placebo (Vehikel Creme)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Vollständige Clearance-Rate, partielle Clearance-Rate, Nebenwirkungen, Studienabbrüche</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs mit N=1293 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Vollständige Clearance-Rate:</u> 50% der Patienten erreichten eine vollständige Beseitigung der Läsionen unter einer Therapie mit Imiquimod im Vergleich zu 5% unter der Placebothherapie (RR: 11; 95%KI: 7.4-15).</li> <li>• <u>Partielle Clearance-Rate:</u> 65% der Patienten unter der Imiquimod Therapie und 11% unter der Placebobehandlung erreichten eine partielle Beseitigung der Läsionen (RR: 5.9; 95%KI: 4.7-7.4).</li> <li>• <u>Nebenwirkungen:</u> Der Anteil an Patienten die ein unerwünschtes Ereignis (jede Ursache), lokale unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis aufgrund der Behandlung erfuhren, war stat. signifikant höher unter der Therapie mit Imiquimod im Vergleich zu der Placebobehandlung (allgemein UE: RR: 1.3; 95%KI: 1.2-1.4 / lokale UE: RR: 3.5; 95%KI: 2.8-4.4 / UE aufgrund Behandlung: RR: 3.5; 95%KI: 2.8-4.4). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse.</li> <li>• <u>Studienabbrüche:</u> Studienabbrüche (jede Ursache) traten zweimal häufiger unter der Therapie mit Imiquimod auf, wenn verglichen wird mit der Placebobehandlung (RR: 1.7; 95%KI: 1.2-2.5). Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, waren jedoch nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% der eingeschlossenen Patienten waren männlich</li> <li>• 2 der 5 Studien waren sehr klein (40 Patienten)</li> <li>• Allgemein wurde die Qualität der Studien hoch: Randomisierung; Verblindung (doppel-)</li> <li>• Vergleich nur gegen Placebo, nicht gegen eine aktive Vergleichstherapie</li> <li>• Langzeitergebnisse wurden in einer Studie berichtet; die restlichen Studien liefen zwischen 12 und 16 Wochen</li> </ul>

**Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A.** A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. Health Technol Assess 2010; 14 (37): 1-288.

Systematische Literaturrecherche nach RCTs bis 2009.

Vergleich: PDT vs. Placebo oder eine andere aktive Vergleichstherapie (medikamentös oder nicht-medikamentös)

Endpunkte: Morbidität (Clearance-Rate), Lebensqualität, Sicherheit

Ergebnisse (basierend auf 28 Studien mit N(total)= 2611 Patienten):

**PDT vs. Kryotherapie:**

• MAL-PDT vs. Kryotherapie (basierend auf 4 Studien):

- Clearance-Rate: Kein Unterschied zwischen den Gruppen, bei jedoch gleichzeitig hoher stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien ( $I^2= 88\%$ ).
- Sicherheit: Es wurde in keiner der Studien systemische oder schwere unerwünschte Ereignisse berichtet. Allgemein lag der Anteil auftretender unerwünschter Ereignisse zwischen 43%-75% unter PDT und zwischen 26-72% unter der Kryotherapie.

• ALA-PDT vs. Kryotherapie (basierend auf einer Studie):

- Clearance-Rate: Stat. signifikante Vorteile unter der ALA-PD Therapie, wenn verglichen wird mit einer Kryotherapie (89% vs. 77%;  $p=0.007$ ).
- Sicherheit: Es zeigte sich, dass beide Behandlungsmethoden allgemein gut vertragen wurden.

Lebensqualität (allgemein alle Studien): Stat. signifikante Vorteile unter der PD Therapie im Vergleich zu einer Kryotherapie (keine Signifikanzangabe) (Hinweis: Nur eine Studie war verblindet (Prüfer), daher hohes Biasrisiko).

**PDT vs. Chemotherapie Creme (5-FU und Imiquimod):**

• ALA-PDT vs. 5 FU (basierend auf 3 Studien):

- Clearance-Rate: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen. Eine 3-armige Studie zeigte, dass die Laser-PDT etwas weniger effektiv ist, als eine PDT (Blaulicht Bestrahlung) oder einer Therapie mit 5% 5-FU (Keine statistischen Angaben).
- Sicherheit: Heterogene Ergebnisse in den Studien. Allgemein zeigte sich jedoch kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

• PDT vs. Imiquimod (basierend auf einer Studie):

- Clearance-Rate: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich der vollständigen Clearance-Rate. Jedoch zeigte sich unter der Therapie mit PD eine stat. signifikant höhere Clearance-Rate bei Grad II Läsionen (58% vs. 37%;  $p<0.05$ ).
- Sicherheit: Allgemein waren beide Behandlungsmethoden gut verträglich.
- Lebensqualität:
  - PDT vs. 5 FU: Nur eine Studie (Vergleich: PDT und 5-FU), berichtete Ergebnisse zur Lebensqualität. Dabei zeigte sich, dass eine Therapie mit 5-FU und eine Therapie mit PDT (Blaulicht Bestrahlung), Vorteile hinsichtlich der taktilen Rauheit hatten. Zusätzlich zeigte sich, dass eine 5-FU bzw. Laser-PD Therapie, Vorteile hinsichtlich der Pigmentierung aufwiesen.

- PDT vs. Imiquimod: In der Studie mit Imiquimod zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der kosmetischen Endpunkte (beurteilt von den Prüfern), jedoch fand sich ein 69%iger Anteil an Patienten, die eine PD Therapie der Therapie mit Imiquimod vorziehen würden.

**PDT vs. PDT mit Plazebocreme:**

- MAL-PDT vs. PDT plus Plazebo (basierend auf 4 Studien):
  - Clearance-Rate: Stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen zum Vorteil einer MAL-PD Therapie bei gleichzeitig hoher Heterogenität (OR: 8.05 ; 95KI: 5.5-11-79; I<sup>2</sup>= 72%).
- ALA-PDT vs. PDT plus Plazebo (basierend auf vier Studien):
  - Clearance-Rate: 2 Studien zeigten einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen zum Vorteil der ALA-PD Therapie (89% vs. 29% bzw. 82% vs. 19%; keine Signifikanzangabe). Zwei weitere Studien zeigten einen vorteiligen Trend unter der ALA-PD Therapie, allerdings waren in diesen Studien keine Inkubationszeiten berichtet.
  - Lebensqualität: Lebensqualität wurde in den meisten Studien unzureichend beurteilt.

Kommentare der Autoren und FBMed:

- Teilweise kurze und kleine Studien
- Nicht immer adäquat verblindet
- Teilweise unklare Qualität der Studien

## Anlage 1:

### Clinical indications for topical photodynamic therapy in dermatology: recommendations and evidence

Strength of recommendation	Quality of evidence	Indication
A	I	Thin and moderate thickness actinic keratoses Bowen's disease Superficial basal cell carcinoma
B	I	Thin nodular basal cell carcinoma Epidermal dysplasias in organ transplant recipients Inflammatory acne on the face and back Viral warts, particularly plantar warts Genital warts Cutaneous leishmaniasis
B	II-iii	Photorejuvenation
C	II-iii	Localized cutaneous T-cell lymphoma Vaginal intraepithelial neoplasia
C	III	Extramammary Paget's disease
C	IV	Skin cancer prevention
D	I	Psoriasis
D	II-iii	Invasive squamous cell carcinoma

**Anlage 2:**  
**Treatment algorithm for actinic keratosis**

