

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

TOPIISCHE WIRKSTOFFE

AKTINISCHE KERATOSE

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 01/2023 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION

Zur Behandlung der aktinischen Keratose stehen in Deutschland folgende topische Wirkstoffe zur Verfügung:

- Diclofenac 3 % (1;2)
- 5-Fluoruracil (5-FU) 4 % (3) und 5 % (4)
- 5-FU 0,5 % + Salicylsäure 10 % (5)
- Imiquimod 3,75 % (6) und 5 % (7)
- Tirbanibulin (8)
- Aminolaevulinsäure (ALA) (9;10) und Methylaminolaevulinsäure (MAL) (11;12) (Anwendung im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT))

Für die Wirkstoffe ist die Zulassung für die jeweilige anatomische Lokalisation zu beachten.

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

➤ Die aktinische Keratose (AK) ist eine UV-induzierte maligne Proliferation der Keratinozyten der Epidermis (Carcinoma in situ) mit einer Malignisierungsrate zum invasiven Plattenepithelkarzinom (SCC) von ungefähr 10 % (0,025–16 % Progression zum SCC, weite Streuung). Ausschlaggebend für das Risiko ist unter anderem die Zahl der Läsionen: je mehr Läsionen, desto wahrscheinlicher eine Malignisierung. AK präsentieren sich typischerweise als schuppige oder hyperkeratotische Maculae oder Plaques auf gerötetem Grund mit ca. 1 cm Durchmesser. Sie können einzeln oder konfluierend („Feldkanzerose“) auftreten. AK sind oft hautfarben, können sich aber auch rötlich oder bräunlich präsentieren. Patienten unter Immunsuppression, z. B. nach Organtransplantation, haben ein erhöhtes Risiko der Entstehung von AK und der Umwandlung in Plattenepithelkarzinome. Helle, wenig pigmentierte Haut (Grad I und II nach Fitzpatrick¹) ist ein Risikofaktor. Die Wahl einer Behandlung ist von verschiedenen Faktoren abhängig (u. a. Dauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen, Alter, Komorbidität, Hautkrebsanamnese, Immunsuppression, Patientenpräferenzen). Für die verschiedenen klinischen Manifestationen stehen unterschiedliche Behandlungsverfahren zur Verfügung.

➤ Bei der Behandlung der AK wird zwischen läsions- und feldgerichteten Therapieoptionen unterschieden:

- **Primär läsionsgerichtete** Therapieoptionen dienen der physikalischen Zerstörung oder Eliminierung von atypischen Keratinozyten, die eine einzelne AK-Läsion ausmachen. Dazu gehören ablativ Verfahren (operative Entfernung und Kürettage, Kryotherapie) und pharmakotherapeutische Interventionen. Zu den Optionen können auch Laser gezählt werden.

- **Primär feldgerichtete** Therapieoptionen bei der AK dienen der Zerstörung, Eliminierung oder Remission von atypischen Keratinozyten, wobei nicht nur die Verkleinerung manifester AK-Areale beabsichtigt wird: Latente, subklinische oder atypische Keratinozyten in einem chronisch sonnenlichtgeschädigten Feld werden ebenfalls erfasst. Hierzu zählen u. a. topische Wirkstoffe oder durch topische Wirkstoffe gestützte Verfahren (PDT).
- Einzelne AK-Läsionen werden üblicherweise initial mit läsionsgerichteten Verfahren wie Kryotherapie oder chirurgischen Interventionen (Exzision oder Kürettage) behandelt. Kryotherapie ist das am meisten eingesetzte Verfahren, es ist schnell, kostengünstig und benötigt keine lokale Anästhesie. Auch topische Wirkstoffe können bei AK-Einzelläsionen eingesetzt werden. Ist eine Histologie zur Absicherung der klinischen Diagnose (DD: Plattenepithelkarzinom) gewünscht, ist die chirurgische Intervention indiziert.
- Feldgerichtete Verfahren sind indiziert für die Behandlung multipler AK, zu denen die Behandlung mit topischen Wirkstoffen gehört. Sie können entsprechend der Empfehlungsstärke und in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsion eingesetzt werden.
- Bisher existieren jedoch keine Studien, die neben der Wirksamkeit gegen die AK-Läsionen auch einen möglichen Benefit von topischen Wirkstoffen in Bezug auf die Malignisierung zum invasiven Plattenepithelkarzinom zeigen. Der Wirkstoff Ingenolmebutat kann das Hautkrebrisiko sogar erhöhen, weshalb die Zulassung widerrufen wurde. Auch für Tirbanibulin diskutiert die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ein potenzielles Risiko der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen aufgrund der Pharmakodynamik (8;13).
- In den nachfolgenden Tabellen wird der Empfehlungsgrad verschiedener topischer Wirkstoffe in der Indikation AK bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten dargestellt. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden die in der S3-Leitlinie angegebenen drei Empfehlungsgrade verwendet (14). Die Evidenzlevel werden dem System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine entsprechend in der Version von 2011 angegeben (Level 1–5) (15).

¹ Fitzpatrick TB: Soleil et peau. J Med Esthet 1975; 2: 33034. Hauttypeneinteilung nach Fitzpatrick modifiziert und ergänzt: <https://www.weisserhautkrebs.de/vorbeugen/hauttypen.htm>.

Tabelle 1: Aktinische Keratose – Empfehlungsgrade S3-Leitlinie (14)

EMPFEHLUNGSGRAD	BESCHREIBUNG	AUSDRUCKSWEISE
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 2: Aktinische Keratose – topische Wirkstoffe – Einzelläsionen/multiple Läsionen

AK-EINZELLÄSIONEN/MULTIPLE AK-LÄSIONEN		
Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Wirkstoff
B	1	Diclofenac 3 %, 5-FU 5 %, Imiquimod 5 %, ALA-PDT, MAL-PDT (Rot-, Tageslicht)
	2	5-FU 4 %, 5-FU 0,5 % + Salicylsäure 10 %, Imiquimod 3,75 %, Tirbanibulin

AK: aktinische Keratose; ALA: Aminolaevulinsäure; MAL: Methylaminolaevulinsäure; PDT: photodynamische Therapie; 5-FU: 5-Fluorouracil

Tabelle 3: Aktinische Keratose – topische Wirkstoffe – Feldkanzerisierung

FELDKANZERISIERUNG		
Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Wirkstoff
B	1	Imiquimod 5 %, ALA-PDT, MAL-PDT (Rot-, Tageslicht)
	2	Diclofenac 3 %, 5-FU 4 %, 5-FU 5 %, 5-FU 0,5 % + Salicylsäure 10 %, Imiquimod 3,75 %, Tirbanibulin

ALA: Aminolaevulinsäure; MAL: Methylaminolaevulinsäure; PDT: photodynamische Therapie; 5-FU: 5-Fluorouracil

Tabelle 4: Aktinische Keratose – topische Wirkstoffe – Immunsuppression / Organtransplantation

IMMUNSUPPRIMIERTE/ORGANTRANSPLANTIERTE PATIENTEN MIT AK EINZELNE ODER MULTIPLE AK SOWIE FELDKANZERISIERUNG		
Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Wirkstoff
B	2	ALA-PDT, MAL-PDT (Rotlicht)
	3	Diclofenac 3 %

AK: aktinische Keratose; ALA: Aminolaevulinsäure; MAL: Methylaminolaevulinsäure; PDT: photodynamische Therapie

➤ Vorliegende Vergleichsstudien zeigen bisher keine sichere direkt vergleichende Evidenz für einen klinisch relevanten Vorteil bzw. die Überlegenheit eines Wirkstoffes gegenüber einem anderen. In einer Netzwerkmetaanalyse wurde 5-FU 5 % jedoch als wirksamste Therapieoption eingestuft (30).

➤ Der neu in den Markt eingeführte Wirkstoff Tirbanibulin kann eine Therapiealternative für Patienten sein, die den langwierigen Behandlungsverlauf und die schwereren Nebenwirkungen anderer topischer Behandlungen nicht vertragen. Es liegen jedoch keine Studien vor, in denen die Sicherheit und langfristige Wirksamkeit von Tirbanibulin mit der anderer verfügbarer Wirkstoffe für die Behandlung von AK verglichen wurde.

➤ Imiquimod ist lediglich nachrangig zugelassen, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind (3,75 %) (6) bzw. 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 (5 %) (7).

➤ Bei den im Rahmen einer PDT eingesetzten Wirkstoffen ist zu beachten, dass diese bei Anwendung mit Rotlicht als Bestandteil einer nicht durch den G-BA bewerteten Methode nicht Leistung der gesetzlichen Krankenkasse sind (16;17). Bei der Anwendung von MAL mit Tageslicht sollte das jeweils kostengünstigste Fertigarzneimittel verordnet werden.

Weitere Literatur: 18–25

WIRKUNGSWEISE

DICLOFENAC

Diclofenac ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum. Der Wirkungsmechanismus von Diclofenac bei AK ist nicht bekannt, kann aber mit der Hemmung des Cyclooxygenase-Stoffwechselweges zusammenhängen, die zu einer reduzierten Synthese von Prostaglandin E2 (PGE2) führt (1;2).

5-FU

Der Wirkstoff FU gehört zu den als Antimetaboliten wirkenden Zytostatika. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem in Nukleinsäuren vorkommenden Thymin (5-Methyluracil) verhindert FU dessen Bildung und Verwertung und hemmt daher sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese. Dies resultiert in einer Wachstumshemmung insbesondere solcher Zellen, die sich – wie bei AK – in einem Stadium forcierten Wachstums befinden und daher FU in vermehrtem Maße aufnehmen (3–5).

IMIQUIMOD

Imiquimod moduliert die Immunantwort über die Aktivierung eines Membranrezeptors (Toll-like Rezeptor (TLR)) auf den reagierenden Immunzellen. Imiquimod besitzt keine direkte antivirale Aktivität. Im Tiermodell erweist sich Imiquimod als effektiv gegen Virusinfektionen und entfaltet seine Antitumor-Eigenschaften vor allem durch die Induktion von Interferon-alpha und anderen Zytokinen (6;7). Im Tiermodell wird Imiquimod als Induktor einer Psoriasis verwendet (26). Auch aus der klinischen Anwendung liegen Fallberichte über eine Psoriasisinduktion vor (27).

SALICYLSÄURE

Topische Salicylsäure weist eine keratolytische Wirkung auf und reduziert die mit AK einhergehende Hyperkeratose. Ihr Wirkprinzip als Keratolytikum und Korneolytikum wird in Zusammenhang gesehen mit der Interferenz auf die Korneozytenadhäsion, der solubilisierenden Wirkung auf die interzelluläre Zementsubstanz sowie mit der Lockerung und Ablösung der Korneozyten (5).

TIRBANIBULIN

Tirbanibulin ist ein Chemotherapeutikum und schädigt die Mikrotubuli durch direkte Bindung an Tubulin, was eine Unterbrechung des Zellzyklus und den apoptotischen Tod proliferierender Zellen induziert und mit einer Unterbrechung des Src(cellular sarcoma)-Tyrosinkinase-Signalwegs assoziiert ist. Src liegt im Zytosol der Zelle vor und ist das Genprodukt des gleichnamigen Protoonkogens Src. Src wird in aktinischen Keratosen vermehrt exprimiert (8).

ALA-PDT/ALA(ALS HYDROCHLORID)-PDT/MAL-PDT

Nach topischer Applikation von ALA reichert sich der Stoff in AK-Läsionen an und wird zu Protoporphyrin IX metabolisiert, einem bekannten, die toxische Wirkung des UV-Lichts

massiv steigenden Lichtsensibilisator, der in den behandelten AK-Läsionen intrazellulär kumuliert. Protoporphyrin IX wird durch Beleuchtung mit Rotlicht einer geeigneten Wellenlänge und Energie aktiviert. In Gegenwart von Sauerstoff entstehen reaktive Sauerstoffverbindungen. Sie schädigen Zellbestandteile und zerstören schließlich die Zielzellen (9–12).

WIRKSAMKEIT

DICLOFENAC 3 %

Die Wirksamkeit von topischem Diclofenac zur Behandlung von AK wurde in mehreren randomisierten Studien untersucht. Eine Metaanalyse von drei Studien (364 Patienten) ergab, dass die Behandlung mit Diclofenac-Gel bei etwa 40 % der Patienten zu einem vollständigen Abklingen der AK führte, gegenüber 12 % unter Placebo (28). Die Wirksamkeit von Diclofenac kann bei AK an anderen Stellen als im Gesicht geringer sein (19).

5-FU 4 %

In einer multizentrischen, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studie (n = 841) wurde die einmal tägliche Anwendung der 5-FU 4 % Creme mit der zweimal täglichen Anwendung von 5-FU 5 % Creme und einem Vehikel als Kontrolle verglichen. Nach vier Wochen zeigten die beiden Behandlungsgruppen ein vergleichbares Ansprechen: 80,5 % der Patienten mit 5-FU 4 % vs. 80,2 % der Patienten mit 5-FU 5 % hatten 75 % weniger Läsionen (29).

5-FU 5 %

In einer Netzwerk-Metaanalyse mit 32 randomisierten Studien wurde die relative Wirksamkeit von ALA-PDT, MAL-PDT, Imiquimod, Kryotherapie, 5-FU 0,5 % und 5 %, Diclofenac und Ingenolmebutat (Zulassung widerrufen) hinsichtlich einer totalen Clearance bewertet. 5-FU 5 % wurde als wirksamste Behandlung eingestuft, gefolgt von 5-FU 0,5 %, ALA-PDT, Imiquimod, Ingenolmebutat, MAL-PDT, Kryotherapie, Diclofenac und Placebo (30).

In einer multizentrischen, randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von 5-FU 5 %, Imiquimod 5 %, MAL-PDT und Ingenolmebutat 0,015 % bei 624 Patienten mit AK-Läsionen beliebigen Grades nach zwölf Monaten verglichen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen während der zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeit nach der letzten Behandlung kein Therapieversagen auftrat. In einer Intention-to-treat-Analyse mit 602 Patienten betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs (≥ 75 % Reduktion der bei Studienbeginn gezählten AK) für FU 5 % 74,7 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 66,8–81,0). Für Imiquimod, MAL-PDT und Ingenolmebutat betrug dieser 53,9 % (95 % CI 45,4–61,6), 37,7 % (95 % CI 30,0–45,3) bzw. 28,9 % (95 % CI 21,8–36,3). Die Raten der unerwünschten Ereignisse, einschließlich Erytheme, Ödeme, Erosionen, Blasen, Schorfbildung, Krustenbildung und Schmerzen, waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich (31).

5-FU 0,5 % + SALICYLSÄURE 10 % (5-FU + S)

In einer Studie mit 66 Patienten mit durchschnittlich acht mittelschweren bis schweren hyperkeratotischen AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut führte die Behandlung mit 5-FU + S einmal täglich über einen Zeitraum von sechs Wochen zu einer höheren histologischen Abheilungsrate als zwei Kryotherapiebehandlungen im Abstand von drei Wochen (62 % vs. 42 %). Die Rezidivrate betrug nach 14 Wochen 39 % in der 5-FU + S-Gruppe und 85 % in der Kryotherapie-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse, einschließlich lokaler Erytheme, Schorf- und Krustenbildung traten in der Gruppe mit 5-FU + S häufiger auf als in der Kryotherapie-Gruppe (24 % vs. 6 %) (32). In einer anderen Studie wurden 166 Patienten mit einem 25 cm² großen Hautareal im Gesicht, auf der kahlen Kopfhaut oder auf der Stirn, das vier bis zehn klinisch bestätigte AK-Läsionen aufwies, zwölf Wochen lang mit 5-FU + S oder einem Vehikel behandelt. Acht Wochen nach Behandlungsende erreichten mehr Patienten in der Verum-Gruppe als in der Vehikel-Gruppe (Placebo) eine vollständige klinische Clearance (69,5 % vs. 34,6 %; Odds Ratio [OR] 4,9 (95 % CI 2,3–10,5). Unerwünschte Wirkungen traten in der Verum-Gruppe häufiger auf als in der Vehikel-Gruppe und umfassten Erytheme, Schmerzen, Entzündungen, Schorf und Erosionen (33).

IMIQUIMOD

Eine Metaanalyse von fünf randomisierten Studien mit etwa 1300 Patienten ergab, dass die Behandlung mit Imiquimod 5 % bei 50 % der Patienten zu einer vollständigen Auflösung der AK führte, verglichen mit 5 % bei der Kontrollbehandlung (34).

In einer Netzwerk-Metaanalyse, in der die relative Wirksamkeit verschiedener Behandlungen für AK, einschließlich dreier verschiedener Imiquimod-Schemata, verglichen wurde, lag die absolute vollständige Clearance-Rate bei 63,3 % (95 % CI 45,5–81,1) für Imiquimod 5 % über 16 Wochen, 56,3 % (95 % CI 33,8–78,8) für Imiquimod 5 % über vier Wochen und 39,9 % (95 % CI 15,6–64,2) für Imiquimod 3,75 % über vier Wochen (35).

TIRBANIBULIN

In zwei identischen, randomisierten Phase-3-Studien wurde ein 25 cm² großer, zusammenhängender Bereich mit vier bis acht AK im Gesicht oder auf der Kopfhaut von 702 erwachsenen Patienten einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen entweder mit topischer Tirbanibulin-Salbe (1 %) oder mit Vehikel-Salbe (Placebo) behandelt (36). In den gepoolten Daten der beiden Studien kam es am Tag 57 bei 174 von 353 Patienten (49 %) in den Tirbanibulin-Gruppen und bei 30 von 349 Patienten (9 %) in den Vehikel-Gruppen zu einem vollständigen Abklingen der AK in den behandelten Bereichen (Differenz 41 %; 95 % CI 35–47). Bei den lokalen Hautreaktionen an der Applikationsstelle handelte es sich in beiden Studien zumeist um leichte oder mäßige Erytheme, Schuppenbildung oder Schuppung mit einem mittleren maximalen zusammengesetzten Schweregrad der lokalen Hautreaktion von 4,0 und 4,3 (von einer höchstmöglichen Punktzahl von 18), die bis zum 29. Tag abklangen. Von den Patienten, bei denen am Tag 57 alle

AK im behandelten Bereich verschwunden waren, waren 27 % nach einem Jahr noch vollständig verschwunden.

ALA-PDT/ALA(ALS HYDROCHLORID)-PDT/MAL-PDT

In einer multizentrischen, randomisierten Studie (624 Teilnehmer), in der die Wirksamkeit von topischem FU, Imiquimod, PDT und Ingenolmebutat untersucht wurde, betrug die kumulative Rate des Behandlungserfolgs (≥ 75 % Verringerung der Anzahl der bei Studienbeginn gezählten AK) zwölf Monate nach der letzten Behandlung 37,7 % (95 % CI 30,0–45,3) für PDT, 74,7 % (95 % CI 66,8–81,0) für FU, 53,9 % für Imiquimod (95 % CI 45,4–61,6) und 28,9 % (95 % CI 21,8–36,3) für Ingenolmebutat.

Literatur: 14

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

Da die Wirkstoffe Diclofenac-Natrium, 5-FU, Imiquimod, Salicylsäure, MAL und ALA bereits vor Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 in den Markt eingeführt waren, führte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keine Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch.

INGENOLMEBUTAT

Am 11. Februar 2020 wurde die Zulassung für Ingenolmebutat auf Antrag des Zulassungsinhabers durch die Europäische Kommission widerrufen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hatte die Überprüfung von Ingenolmebutat mit dem Ergebnis abgeschlossen, dass das Arzneimittel das Hautkrebsrisiko erhöhen kann und die Risiken den Nutzen überwiegen. Mit dem Widerruf der Zulassung vom 11. Februar 2020 auf Antrag des Inhabers der Genehmigung entfiel die Grundlage für die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V durch den G-BA. Der Beschluss zu Ingenolmebutat vom 21. Februar 2019 wurde aufgehoben (37).

TIRBANIBULIN

Für Tirbanibulin wurden als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 % oder 5-FU oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen bestimmt. Für diese Patientengruppe legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die beiden Zulassungsstudien KX01-AK-003 und KX01-AK-004 vor, in denen jeweils Tirbanibulin gegenüber wirkstofffreier Grundlage (Vehikel) untersucht wurde. Direktvergleichende Daten von Tirbanibulin gegenüber der zVT fehlen hingegen. Auch die zusätzlich vorgelegte deskriptive Gegenüberstellung von Daten der beiden Tirbanibulin-Studien im Vergleich zu publizierten Daten von Arzneimitteln der zVT waren zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Aufbereitung der vorgelegten Daten nicht den methodischen Anforderungen entsprach. In der Gesamtschau legte der pU somit keine für die Nutzen-

bewertung relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Mit Beschlussfassung wurde die zVT aktualisiert: Imiquimod wurde gestrichen, da Imiquimod nur nachrangig nach den anderen Optionen zugelassen ist. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde aus den Ausführungen der klinischen Experten deutlich, dass Imiquimod in der Versorgung aufgrund des Nebenwirkungsprofils gegenüber einer Therapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure 3 % oder 5-FU als nachrangige Therapieoption anzusehen ist (38).

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

NEBENWIRKUNGEN

Alle topischen Therapien der AK, läsional oder feldgerichtet, gehen mit einer potenziellen Reizung der behandelten Haut einher. Ein ausführliches Gespräch mit Patientinnen und Patienten über mögliche Nebenwirkungen ist daher essenziell, um einem vorzeitigen Abbruch der Therapie vorzubeugen und ein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis zu ermöglichen.

DICLOFENAC 3 %

Als unerwünschte Wirkungen von Diclofenac-Gel 3 % sind lokale Irritationen (Pruritus, Rötung, trockene Haut, Hyp- und Parästhesie, photoallergische Reaktionen, Typ-IV-Sensibilisierungen) bekannt.

5-FU 5%/5-FU 0,5 % + SALICYLSÄURE 10 % (5-FU + S)

Nach zwei bis vier Wochen Behandlung erscheinen üblicherweise ausgeprägte Erosionen an den Stellen der AK. Es treten außerdem Erytheme, gelegentlich Blasen, Nekrosen und schließlich eine Reepithelisierung im Verlauf von vier bis sechs Wochen auf. Weiterhin können Juckreiz, Schmerzen und Ulzera während der gesamten Therapiedauer vorkommen. Phototoxizität und Kontaktdermatitis wurden beschrieben. Die wirkstoffinduzierte Entzündungsreaktion kann therapie-limitierend sein. In einem Fallbericht sind lebensbedrohliche Komplikationen nach topischer Anwendung von 5-FU 5 % bei einem Patienten mit gleichzeitiger Dihydropyrimidin-dehydrogenase-Defizienz beschrieben worden.

IMIQUIMOD

Im Rahmen der induzierten Immunreaktion kann es durch Imiquimod im Wesentlichen zu folgenden unerwünschten Wirkungen kommen: schwere Rötung (31 %), Schuppen- und Krustenauflagerungen (30 %), Erosionen und Ulzerationen (10 %), Juckreiz, Schmerzen und Brennen. Beschrieben sind zudem sehr seltene systemische Nebenwirkungen wie Gelenk-, Muskel-, Kopfschmerzen und Fieber sowie die Induktion einer Psoriasis, die mit längerer Latenz auftreten kann.

TIRBANIBULIN

Unter der Behandlung mit Tirbanibulin treten vor allem lokale Hautreaktionen auf (Erytheme, Schuppenbildung, Verkrustung, Schwellung, Erosion/Ulzeration, Bläschen-/Pustelbildung). Darüber hinaus wurde über Juckreiz und Schmerzen im Behandlungsareal berichtet.

ALA-PDT/ALA(ALS HYDROCHLORID)-PDT/MAL-PDT

Die häufigsten Nebenwirkungen der PDT sind im behandelten Areal Erytheme und schmerzhafte Missempfindungen, welche während der Bestrahlung einsetzen und danach schnell wieder abklingen. Weiterhin können an den behandelten Hautarealen Ödeme, sterile Pusteln, Erosionen und selten Hyperpigmentierungen beobachtet werden. Sämtliche Nebenwirkungen sind reversibel und innerhalb von Tagen bis Wochen abgeheilt. Zudem wurden einzelne Fälle von Kontaktekzem nach MAL beschrieben.

KONTRAINDIKATIONEN

ALLGEMEIN

➤ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels

DICLOFENAC 3 %

➤ wegen möglicher Kreuzreaktionen keine Anwendung bei Patienten, die auf Acetylsalicylsäure oder sonstige nichtsteroidale Antirheumatika mit Symptomen wie z. B. Asthma, allergische Rhinitis oder Urtikaria überempfindlich reagiert haben

➤ Anwendung im dritten Trimenon der Schwangerschaft

5-FU 5%/5-FU 0,5 % + SALICYLSÄURE 10 % (5-FU + S)

➤ Schwangerschaft und Stillzeit

➤ keine Anwendung in Verbindung mit Brivudin, Sorivudin und Analoga (Hemmstoffe des FU degradierenden Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD))

➤ keine Anwendung bei bekannter DPD-Defizienz

➤ bestehende Latexallergie: keine Anwendung mit den mitgelieferten Fingerlingen

➤ Berührung mit Augen oder Schleimhäuten vermeiden (5-FU + S)

ALA-PDT/ALA(ALS HYDROCHLORID)-PDT/MAL-PDT

➤ Porphyrie

➤ bekannte Photodermatosen

➤ morphaeiformes Basaliom (MAL-PDT)

➤ kein Ansprechen auf vorherige PDT mit 5-Amino-4-oxopen-tansäure-haltigen Präparaten (ALA-PDT)

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

DICLOFENAC 3 %

➤ Anwendung mit Vorsicht bei Patienten mit aktiven Magen-Darm-Geschwüren bzw. -Blutungen oder reduzierter Herz-, Leber- oder Nierenfunktion und/oder einer entsprechenden Vorgeschichte

- Vorsicht bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Blutungsneigung (Thrombozyten hemmende Wirkung)
- Keine Anwendung bei Hautverletzungen oder Dermatitis exfoliativa. Kein Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten.
- Sonneneinstrahlung vermeiden

5-FU 5 %/5-FU 0,5 % + SALICYLSÄURE 10 % (5-FU + S)

- FU kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit FU behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und sechs Monate danach kein Kind zu zeugen. Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine genetische Beratung empfehlenswert.
- Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch z. B. bei einer großflächigen Anwendung auf Hautarealen über 500 cm² oder Hautbereichen mit einer reduzierten Schutzfunktion (z. B. auf offenen Wunden) besteht die Möglichkeit einer systemisch-toxischen Wirkung von FU durch Absorption des Wirkstoffes in den Kreislauf.
- keine Anwendung auf blutenden Läsionen (5-FU + S)
- Achtung Feuergefahr: Von offenem Feuer und Flammen fernhalten (5-FU + S)

IMIQUIMOD

- Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenlöchern vermeiden
- Systemische Reaktionen: Grippeähnliche systemische Symptome können starke lokale Hautreaktionen begleiten oder diesen sogar vorausgehen (u. a. Abgeschlagenheit, Übelkeit, Fieber, Myalgien, Arthralgien und Schüttelfrost). Eine Unterbrechung der Anwendung oder eine Dosisanpassung ist dann in Erwägung zu ziehen.
- Imiquimod sollte mit Vorsicht bei Patienten mit verminderter hämatologischer Reserve (erniedrigte Werte bei Hämoglobin, weißen Blutkörperchen, absoluten Neutrophilen und Thrombozyten) angewendet werden.
- Spezielle Patientengruppen: Patienten mit kardialer, hepatischer oder renaler Beeinträchtigung wurden nicht in klinischen Studien eingeschlossen. Bei diesen Patienten ist daher Vorsicht geboten.
- Imiquimod darf bei immunsupprimierten Patienten (z. B. organtransplantierte Patienten) und/oder bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Der Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod für diese Patienten ist gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung oder Graft-versus-host-Reaktion bzw. einer möglichen Verschlechterung der Autoimmunerkrankung abzuwägen.

TIRBANIBULIN

- Kontakt mit Augen vermeiden. Bei Exposition mit reichlich Wasser spülen.
- Tirbanibulin-Salbe darf nicht verschluckt werden. Bei versehentlichem Verschlucken der Salbe sollte der Patient reichlich Wasser trinken und einen Arzt aufsuchen.
- Bei immunsupprimierten Patienten mit Vorsicht anwenden.
- Veränderungen im Erscheinungsbild der AK könnten auf eine Progression zu invasivem Plattenepithelkarzinom hindeuten. Eine für AK klinisch atypische Läsion oder ein Verdacht auf eine maligne Erkrankung sollten entsprechend abgeklärt werden.

ALA-PDT/ALA(ALS HYDROCHLORID)-PDT/MAL-PDT

- Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
- keine Erfahrungen zur Behandlung von AK-Läsionen bei Patienten mit dunkelbrauner oder schwarzer Hautfarbe (Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick)
- Jegliche UV-Behandlung muss vor der Behandlung beendet werden. Behandelte sowie umliegende Hautbereiche für etwa 48 Stunden nach der Behandlung vor Sonnenlicht schützen.
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem phototoxischem oder photoallergischem Potenzial (z. B. Johanniskraut, Griseofulvin, Thiaziddiuretika, Sulfonylharnstoffe, etc.) kann die phototoxische Reaktion auf die PDT verstärken.
- keine Anwendung auf blutenden Läsionen
- Kann bei Hautkontakt eine Sensibilisierung verursachen, die zu einem Angioödem, zu einem Ekzem an der Applikationsstelle oder zu einer allergischen Kontaktdermatitis führt (MAL-PDT).
- Schmerzen während der Beleuchtung mit Rotlicht können erhöhten Blutdruck induzieren. Deshalb wird empfohlen, vor der Behandlung mit Rotlicht bei allen Patienten den Blutdruck zu messen. Wenn während der Behandlung mit Rotlicht starke Schmerzen auftreten, sollte der Blutdruck überprüft werden. Bei schwerer Hypertonie sollte die Beleuchtung mit Rotlicht unterbrochen und geeignete symptomatische Maßnahmen ergriffen werden (MAL-PDT).

WECHSELWIRKUNGEN

DICLOFENAC 3 %

- Da die systemische Resorption von Diclofenac bei Anwendung einer topischen Formulierung sehr gering ist, sind Wechselwirkungen sehr unwahrscheinlich.

5-FU 5 %/5-FU 0,5 % + SALICYLSÄURE 10 % (5-FU + S)

- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat und topischem FU sind vereinzelt schwere Hautreaktionen beobachtet worden. Bei Patienten, die mit Methotrexat therapiert werden, soll daher 5-FU 5 % nicht angewendet werden.
- Im Fall einer versehentlichen Verabreichung von Nukleosid-Analoga wie Brivudin und Sorivudin an Patienten, die mit FU behandelt werden, müssen wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der FU-Toxizität ergriffen werden. Gegebenenfalls ist die Einweisung in ein Krankenhaus angezeigt. Alle Maßnahmen zur Verhinderung systemischer Infektionen und Dehydration sollten eingeleitet werden (5-FU + S).
- Es gibt keinen Nachweis einer relevanten systemischen Resorption von Salicylsäure. Jedoch kann resorbierte Salicylsäure mit Methotrexat und Sulfonylharnstoffen interagieren (5-FU + S).

IMIQUIMOD

- Aufgrund der immunstimulierenden Eigenschaften sollte Imiquimod-Creme bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

➤ Eine gleichzeitige Anwendung von mehreren Imiquimod-Cremes im gleichen Behandlungsbereich ist zu vermeiden, da sie das Risiko für das Entstehen lokaler Hautreaktionen und deren Intensität steigern kann.

TIRBANIBULIN

➤ Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

ALA-PDT/ALA(ALS HYDROCHLORID)-PDT/MAL-PDT

➤ Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

➤ Da Hypericin die durch die PDT induzierten phototoxischen Reaktionen verstärken kann, sollte eine Behandlung mit Hypericin-haltigen Produkten (Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zwei Wochen vor der PDT mit ALA beendet werden.

Literatur: 1–12

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten (Euro) ^{3,4}
TOPISCH				
Diclofenac-Natrium 3 %	Generikum 30 mg/g Gel	–	2 x pro Tag: 0,5 g Gel	60–90 Tage: 89,26–89,26
5-Fluoruracil 4 %	Tolak® 40 mg/g Creme	–	1 x pro Tag: 0,5 g Creme	4 Wochen: 75,42
5-Fluorouracil 5 %	Efudix® 5 % Creme	–	2 x pro Tag: 0,5 g Creme	2–4 Wochen: 40,12 ⁵ –80,24 ⁵
5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %	Actikerall® 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut	–	1 x pro Tag	4 Wochen: 37,80 ⁶
Imiquimod 3,75 %	Zyclara® 3,75 % Creme	–	1 x pro Tag ⁷ : 250 mg Creme	6-Wochen-Zyklus⁷: 83,64 ⁵
Imiquimod 5 %	Generikum 50 mg/g Creme	–	3 x pro Woche: 250 mg Creme	4-Wochen-Zyklus: 70,52
Tirbanibulin 1 %	Klisyri® 10 mg/g Salbe	Standarddosis: 1 DE ⁸	1 x pro Tag: 250 mg Salbe	5-Tages-Zyklus: 72,62
5-Amino-4-oxopentansäure (ALA) (als Hydrochlorid)	Ameluz® 78 mg/g Gel ⁹	–	1 Anwendung pro PDT ¹⁰	180,32 ^{5,11}
Methyl-5-amino-4-oxopentansäure (MAL) (als Hydrochlorid)	Luxerm® 160 mg/g Creme	–	1 Anwendung pro PDT ¹²	178,85 ¹¹
5-Amino-4-oxopentansäure (ALA)	Alacare® 8 mg wirkstoffhaltiges Pflaster ⁹	–	1 Anwendung pro PDT ¹³ max. 6 Pflaster	123,95–220,08 ¹⁴

Stand Lauertaxe: 15.01.2023

¹⁾ nach GKV-Arzneimittelindex (39) für topische Darreichungsformen; ²⁾ Dosisintervall gemäß Fachinformation, Dosis in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation und der Größe der Läsion; ³⁾ Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴⁾ sonstige anfallende Kosten (z. B. für Applikationshilfen, Verbände, Sonnenschutz) wurden nicht berücksichtigt; ⁵⁾ preisgünstiger Import; ⁶⁾ Kosten für eine Packungsgröße (25 ml); ⁷⁾ 1 x pro Tag für 2 x 2 Wochen, getrennt durch 2 Wochen Behandlungspause;

⁸⁾ topisch; ⁹⁾ cave: Rotlicht nicht zulasten der GKV verordnungsfähig; ¹⁰⁾ Rotlicht: Rumpf, Nacken, Extremitäten, Gesicht, Kopfhaut; Tageslicht: Gesicht, Kopfhaut;

¹¹⁾ Kosten für eine Packungsgröße (2 g); ¹²⁾ Tageslicht; ¹³⁾ Rotlicht; ¹⁴⁾ aufgrund der Packungsgröße Kosten für 4 bzw. 8 Pflaster pro PDT berechnet.

PDT: photodynamische Therapie

Hinweis: Neben den dargestellten Präparaten stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. Dermapharm: Fachinformation "Solacutan® 30 mg/g Gel". Stand: Dezember 2022.
2. Almirall: Fachinformation "Solaraze® 3 % Gel". Stand: Oktober 2020.
3. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik: Fachinformation "Tolak® 40 mg/g Creme". Stand: August 2020.
4. Meda Pharma: Fachinformation "Efudix® 5 % Creme". Stand: August 2022.
5. Almirall: Fachinformation "Actikerall® 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut". Stand: Juli 2020.
6. Meda Pharma: Fachinformation "Zyclara® 3,75 % Creme". Stand: Juli 2021.
7. Meda Pharma: Fachinformation "Aldara® 5 % Creme". Stand: Juni 2018.
8. Almirall: Fachinformation "Klisyri 10 mg/g Salbe". Stand: Juli 2021.
9. Biofrontera: Fachinformation "Ameluz® 78 mg/g Gel". Stand: Februar 2021.
10. Photonamic: Fachinformation "Alacare® 8 mg wirkstoffhaltiges Pflaster". Stand: September 2018.
11. Galderma: Fachinformation "Luxerm 160 mg/g Creme". Stand: April 2022.
12. Galderma: Fachinformation "Metvix® 160 mg/g Creme". Stand: April 2022.
13. EMA: European Public Assessment Report (EPAR): Tirbanibulin (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/klisyri-epar-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 30. Januar 2023). Stand: 20. Mai 2021.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. AWMF-Register-Nr. 032-022OL, Version 2.0: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-022OL_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2023-01.pdf (letzter Zugriff: 30. Januar 2023). Stand: Dezember 2022.
15. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group: The Oxford 2011 Levels of Evidence: <https://www.cebm.ox.ac.uk/files/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence-2-1.pdf>. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
16. Verordnung über Hilfsmittel von geringem therapeutischen Nutzen oder geringem Abgabepreis in der gesetzlichen Krankenversicherung: <https://www.gesetze-im-internet.de/kvhilfsmv/BjNR02370989.html>. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
17. GKV-Spitzenverband: Hilfsmittelverzeichnis: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/c326dc69-8f76-49c4-a993-c173a1b579ad> (letzter Zugriff: 30. Januar 2023). Gruppe 06, Bestrahlungsgeräte; 6. November 2020.
18. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM et al.: Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2069-2079.
19. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W: Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Issue 12: CD004415.
20. Dreno B, Amici JM, Basset-Seguin N et al.: Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.12434> (letzter Zugriff 30. Januar 2023). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1141-1149.
21. Scottish Medicines Consortium: tirbanibulin 10mg/g ointment (Klisyri®)
Almirall: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6538/tirbanibulin-klisyri-final-november-2021-for-website.pdf>. Date Advice Published: 05112021. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
22. Scottish Medicines Consortium: Imiquimod 5% cream (Aldara®) – Actinic Keratosis: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/imiquimod_cream__Aldara__Resubmission_FINAL_April_2008_for_Website.pdf. Date Advice Published: 04042008. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
23. Scottish Medicines Consortium: 5-aminolaevulinic acid (as hydrochloride) (Ameluz®) – Actinic Keratosis: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/5_aminolaevulinic_acid_hydrochloride_Ameluz_FINAL_October_2012_for_website.pdf. Date Advice Published: 05102012. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
24. Scottish Medicines Consortium: Fluorouracil 0.5% / Salicylic Acid 10% cutaneous solution (Actikerall®) – Actinic Keratosis: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fluorouracil_and_salicylic_acid_Actikerall_FINAL_September_2011_for_website.pdf. Date Advice Published: 0092011. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.

25. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF et al.: British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.15107> (letzter Zugriff 30. Januar 2023). Br J Dermatol 2017; 176: 20-43.
26. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE: Dual inhibition of TNFR1 and IFNAR1 in imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice. J Immunol 2015; 194: 5094-5102.
27. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ: Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. Br J Dermatol 2011; 164: 670-672.
28. Pirard D, Vereecken P, Melot C, Heenen M: Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. Arch Dermatol Res 2005; 297: 185-189.
29. Dohil MA: Efficacy, safety, and tolerability of 4% 5-fluorouracil cream in a novel patented aqueous cream containing peanut oil once daily compared with 5% 5-fluorouracil cream twice daily: meeting the challenge in the treatment of actinic keratosis. J Drugs Dermatol 2016; 15: 1218-1224.
30. Gupta AK, Paquet M: Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol 2013; 169: 250-259.
31. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ et al.: Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. N Engl J Med 2019; 380: 935-946.
32. Simon JC, Dominicus R, Karl L et al.: A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 881-889.
33. Stockfleth E, von Kiedrowski R, Dominicus R et al.: Efficacy and safety of 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in the field-directed treatment of actinic keratosis: a phase iii, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. Dermatol Ther (Heidelb) 2017; 7: 81-96.
34. Hadley G, Derry S, Moore RA: Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol 2006; 126: 1251-1255.
35. Vegter S, Tolley K: A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. PLoS One 2014; 9: e96829.
36. Blauvelt A, Kempers S, Lain E et al.: Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. N Engl J Med 2021; 384: 512-520.
37. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ingenolmebutat (Aufhebung des Beschlusses) vom 20. August 2020: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/suchergebnis?16>. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
38. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tirbanibulin (Aktinische Keratose, Olsen-Grad I) vom 17. Februar 2022: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/suchergebnis?12>. Letzter Zugriff: 30. Januar 2023.
39. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. Berlin: BfArM, 2022.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Stand: 20.01.2023

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.