



## Topische Wirkstoffe bei aktinischer Keratose

Bei der Behandlung der aktinischen Keratose (AK) wird zwischen läsions- und feldgerichteten Therapieoptionen unterschieden. Einzelne AK-Läsionen werden üblicherweise mit läsionsgerichteten Verfahren wie Kryotherapie oder chirurgischen Interventionen (Exzision oder Kürettage) behandelt. Feldgerichtete Verfahren, zu denen die Behandlung mit topischen Wirkstoffen gehört, sind indiziert für die Behandlung multipler AK. In Deutschland stehen als topische Zubereitungen Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %), 5-Fluorouracil 5 %, 5-Fluorouracil 0,5 % plus Salicylsäure 10 %, Imiquimod 3,75 %, Imiquimod 5 % sowie zur Anwendung im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT) Aminolevulin säure (5-Amino-4-oxopentansäure, (ALA)) und Methylaminolevulin säure (Methyl-5-amino-4-oxopentansäure, (MAL)) zur Verfügung. Zweifelsfrei belegte Vorteile eines Wirkstoffes gegenüber einem anderen konnten bisher anhand der vorliegenden Studien nicht gezeigt werden. 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. Bei der Anwendung von MAL mit Tageslicht sollte das jeweils kostengünstigste Fertigarzneimittel verordnet werden.

### Indikation

aktinische Keratose

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–13)

- Die AK ist ein Carcinoma in situ und kann abhängig vom Beobachtungszeitraum bei bis zu 10 % der Patienten in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen. AK präsentieren sich typischerweise als schuppige oder keratotische Maculae, Papeln oder Plaques auf gerötetem Grund. Üblicherweise überschreitet die Größe einer AK den Durchmesser von 1 cm nicht, sie können aber bei manchen Patienten zahlreich und konfluierend auftreten. Die meisten AK-Läsionen sind hautfarben, können sich aber auch rosafarben, rötlich oder bräunlich präsentieren. Ihre anatomische Verteilung spiegelt auch die Bedeutung der Sonnenlichtexposition bei der Entstehung von AKs wider. Patienten unter Immunsuppression, z. B. nach Organtransplantation, haben ein erhöhtes Risiko der Entstehung von AK und der Umwandlung in Plattenepithelkarzinome. Auch helle Haut (Grad I und II nach Fitzpatrick)<sup>1</sup> ist ein Risikofaktor.
- Die Indikation für eine Behandlung ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen, Alter, Komorbidität, Hautkrebsanamnese, Leidensdruck und Compliance des Patienten sowie von weiteren Risikofaktoren (v. a. Immunsuppression). Für die verschiedenen klinischen Manifestationen stehen unterschiedliche Behandlungsverfahren zur Verfügung.
- Bei der Behandlung der AK wird zwischen läsions- und feldgerichteten Therapieoptionen unterschieden:
  - **Läsionsgerichtete** Therapieoptionen dienen der physikalischen Zerstörung oder Eliminierung von atypischen Keratinozyten, die eine einzelne AK-Läsion ausmachen: Diesbezügliche Therapieverfahren richten sich gegen klinisch manifeste (sichtbare oder palpable) AK-Läsionen. Dazu gehören ablativ Verfahren (operative Entfernung und Kürettage, Kryotherapie) und der Einsatz von Dermabrasion, chemischem Peeling und Laser, aber auch pharmakologische Interventionen.

<sup>1</sup>Fitzpatrick TB: Soleil et peau. J Med Esthet 1975; 2: 33034. Hauttypeneinteilung nach Fitzpatrick modifiziert und ergänzt: [http://www.weisserhautkrebs.de/service/weisserhautkrebs\\_de\\_infotafel\\_hauttypen.pdf](http://www.weisserhautkrebs.de/service/weisserhautkrebs_de_infotafel_hauttypen.pdf).

- **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 topische Wirkstoffe bzw. durch topische Wirkstoffe gestützte Verfahren (Photodynamik).
- Patienten mit AK werden in verschiedene Subgruppen eingeteilt, die unterschiedliche Therapieansätze erfordern:  
Patienten mit
  - **einzelnen AK-Läsionen:** mindestens eine oder  $\geq 5$  palpable oder sichtbare AK-Läsionen pro Feld oder betroffener Körperregion
  - **multiplen AK-Läsionen:** mindestens 6 voneinander abgrenzbare AK-Läsionen in einer/einem Körperregion/-feld
  - **Feldkanzerisierung:** mindestens 6 AK-Läsionen in einer/einem Körperregion/-feld, benachbarten Arealen einer chronisch aktinischen Sonnenschädigung und Hyperkeratose
  - **AK unter Immunsuppression:** AK mit einer der oben erwähnten Schweregrade unter zusätzlicher Immunsuppression (z. B. chronische immunsuppressive Medikation oder Erkrankungen, die das Immunsystem beeinträchtigen wie bei malignen hämatologischen Erkrankungen der Fall)
- 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 (Tabelle 1).
- Feldgerichtete Verfahren sind indiziert für die Behandlung multipler AK, zu denen die Behandlung mit topischen Wirkstoffen gehört. In Deutschland stehen folgende Wirkstoffe als topische Zubereitungen zur Verfügung: Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %), 5-Fluorouracil 5 %, 5-Fluorouracil 0,5 % plus Salicylsäure 10 %, Imiquimod 3,75 %, Imiquimod 5 % sowie zur Anwendung im Rahmen einer PDT ALA<sup>1</sup> und MAL<sup>1</sup>. Sie können entsprechend der Empfehlungsstärke und in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsion eingesetzt werden (Tabelle 1). In den bisher vorliegenden wenigen Vergleichsstudien konnten bisher keine validen Daten für einen relevanten Vorteil eines Wirkstoffes gegenüber einem anderen gezeigt werden:

**Tabelle 1**

Empfehlungsstärke	AK-Einzelläsionen	Multiple AK-Läsionen	Feldkanzerisierung	Immunsupprimierte Patienten mit AK
<b>Sonnenschutz für alle Patientensubgruppen obligatorisch!</b>				
↑↑		Ingenolmebutat 0,015 % / 0,05 %  Imiquimod 3,75 %  MAL-PDT  ALA-PDT		
↑	5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %  Imiquimod 3,75 %  Imiquimod 5 %  Ingenolmebutat 0,015 % / 0,05 %  ALA-PDT  MAL-PDT	Diclofenac-(3 %)- Hyaluronsäuregel (2,5 %)  5-Fluorouracil 5 %  5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %  Imiquimod 5 %		5-Fluorouracil 5 %  Imiquimod 5 %  ALA-PDT  MAL-PDT
0	Diclofenac-(3 %)- Hyaluronsäuregel (2,5 %)			Diclofenac-(3 %)- Hyaluronsäuregel (2,5 %)  5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %  Imiquimod 3,75 %  Ingenolmebutat 0,015 % / 0,05 %

<sup>1</sup>PDT mit Infrarotlicht nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig (nach § 34 Abs. 4 SGB V (14) in Verbindung mit der dazu ergangenen Rechtsverordnung (15))

## □ Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Da die Wirkstoffe Diclofenac-Natrium, 5-Fluorouracil, 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.

Für Ingenolmebutat wurden in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer

(pU) keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %) oder 5-Fluorouracil in der topischen Anwendung) vorgelegt. Die zwei vom pU vorgelegten methodisch unterschiedlichen indirekten Vergleiche gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäuregel hat der G-BA als nicht adjustiert bzw. aufgrund des fehlenden Nachweises einer Vergleichbarkeit der Vehikelgele als nicht auf die Fragestellung anwendbar bewertet. Auf dieser Basis kam der G-BA zu dem Schluss, dass für Ingenolmebutat ein Zusatznutzen nicht belegt ist (16;17).

## Wirkungsweise (18–29)

### ALA-PDT/ALA (als Hydrochlorid)-PDT

Nach topischer Applikation von ALA reichert sich der Stoff in AK-Läsionen an und wird zu Protoporphyrin IX metabolisiert, einem bekannten 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 Sauerstoffspezies. Sie schädigen Zellbestandteile und zerstören schließlich die Zielzellen.

### MAL-PDT

Nach topischer Anwendung von MAL reichert sich der Stoff in AK-Läsionen an und wird zu Protoporphyrin IX metabolisiert. Die Porphyrine kumulieren intrazellulär in den behandelten Hautläsionen. Die intrazellulären Porphyrine sind photoaktive, fluoreszierende Verbindungen. Bei Lichtaktivierung (Rot- oder Tageslicht) unter Sauerstoffeinwirkung wird Singulett-Sauerstoff gebildet, der die Zellteile, insbesondere die Mitochondrien, schädigt. Die Lichtaktivierung von akkumulierten Porphyrinen führt zu einer photochemischen Reaktion und dadurch zur Photo-toxizität für die lichtexponierten Zielzellen.

### Diclofenac-Natrium

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.

### 5-Fluorouracil

Der Wirkstoff Fluorouracil gehört zu den als Antimetaboliten wirkenden Zytostatika. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem in Nukleinsäuren vorkommenden Thymin (5-Methyluracil) verhindert Fluorouracil 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 Fluorouracil in vermehrtem Maße aufnehmen.

### Imiquimod

Imiquimod moduliert die Immunantwort. Rezeptorbindungsstudien lassen auf die Existenz eines Membranrezeptors für Imiquimod auf den reagierenden Immunzellen schließen. 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.

### Ingenolmebutat

Der Wirkungsmechanismus von Ingenolmebutat zur Anwendung bei AK muss noch vollständig beschrieben werden. In-vivo- und In-vitro-Modelle haben einen dualen Wirkmechanismus für die Effekte von Ingenolmebutat aufgezeigt: 1) direkte lokale Zytotoxizität und 2) Förderung einer Entzündungsreaktion, die durch eine örtlich begrenzte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen und durch Infiltration von immunkompetenten Zellen charakterisiert ist.

### 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.

## Wirksamkeit (4)

Die Wirksamkeit der verschiedenen topischen Wirkstoffe in der Indikation AK wird anhand der Ergebnisse zu den Endpunkten Komplett-Clearance („vollständige Abheilungsrate“) und Partial-Clearance („partielle Abheilungsrate“) dar-

gestellt. Details zu Signifikanzen (u. a. p-Werte) sind den in der Leitlinie zitierten Studien zu entnehmen. Die Evidenzen sind gemäß den Einteilungen der GRADE Working Group dargestellt (s. Literaturzitat Nr. (4), S. 11, 12).

### ALA-PDT

Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	ALA-PDT vs. Placebo-PDT	ALA-PDT vs. 5-Fluorouracil 0,5 %	ALA-PDT vs. MAL-PDT
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 5,95 (95 % CI <sup>1</sup> 4,22–8,40) Evidenzgrad: niedrige Qualität	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 0,58 (95 % CI 0,25–1,36) Evidenzgrad: sehr niedrige Qualität	statistisch signifikant überlegen (eine Studie): RR 1,22 (95 % CI 1,09–1,37) Evidenzgrad: niedrige Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 6,77 (95 % CI 3,91–11,71) Evidenzgrad: moderate Qualität	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 0,78 (95 % CI 0,49–1,24) Evidenzgrad: sehr niedrige Qualität	–
prozentuale Reduktion der AK-Läsionenanzahl	statistisch signifikant überlegen: mittlere Differenz 33,60 % (95 % CI 18,27–48,93) Evidenzgrad: moderate Qualität	–	–
Reduktion der AK-Läsionenanzahl gegenüber Baseline	ohne statistische Differenz: 0,60 (95 % CI –1,28 bis 2,48) Evidenzgrad: niedrige Qualität	–	–

## MAL-PDT

Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	MAL-PDT vs. Placebo-PDT	MAL-PDT vs. Imiquimod 5 %
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 4,22 (95 % CI 3,19–5,59) Evidenzgrad: moderate Qualität	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 0,37 (95 % CI 0,12–1,08) Evidenzgrad: niedrige Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 6,77 (95 % CI 3,91–11,71) Evidenzgrad: niedrige Qualität	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 1,30 (95 % CI 0,92–1,84) Evidenzgrad: niedrige Qualität

Behandlung von AK-Läsionen bei organtransplantierten immunsupprimierten Patienten	MAL-PDT vs. Placebo-PDT
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 27,00 (95 % CI 1,73–420,67) Evidenzgrad: niedrige Qualität

## Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)

Behandlung von Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %) vs. Vehikel (Hyaluronsäuregel 2,5 %)
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 2,35 (95 % CI 1,64–3,34) Evidenzgrad: moderate Qualität
durchschnittliche Reduktion der AK-Läsionenanzahl	statistisch signifikant überlegen: mittlere Differenz 3,00 (95 % CI –1,64 bis 4,36) Evidenzgrad: niedrige Qualität

Behandlung von immunsupprimierten Patienten	Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %) vs. Vehikel (Hyaluronsäuregel 2,5 %)
Komplett-Clearance	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 5,78 (95 % CI 0,38–87,35) Evidenzgrad: sehr niedrige Qualität
Partial-Clearance	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 3,55 (95 % CI 0,57–21,94) Evidenzgrad: niedrige Qualität

Behandlung von Patienten mit AK-Einzelläsionen	Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %) vs. Imiquimod 5 %
Komplett-Clearance	statistisch <u>nicht</u> signifikant überlegen: RR 0,95 (95 % CI 0,27–3,30) Evidenzgrad: niedrige Qualität

### 5-Fluorouracil 5 %

Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen	5-Fluorouracil 5 % vs. Imiquimod 5 %
Komplett-Clearance	keine statistischen Unterschiede Evidenzgrad: sehr niedrige Qualität

### 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %

Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 % vs. Vehikel	5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 % vs. Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 3,80 (95 % CI 2,30–6,27) Evidenzgrad: niedrige Qualität	statistisch signifikant überlegen: RR 1,72 (95 % CI 1,34–2,20) Evidenzgrad: niedrige Qualität

### Imiquimod 3,75 %

Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Imiquimod 3,75 % vs. Vehikel
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 5,66 (95 % CI 3,00–10,69) Evidenzgrad: hohe Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 2,62 (95 % CI 1,91–3,59) Evidenzgrad: hohe Qualität

## Imiquimod 5 %

Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Imiquimod 5 % vs. Vehikel
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 8,55 (95 % CI 4,80–15,23) Evidenzgrad: moderate Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 6,53 (95 % CI 3,54–12,03) Evidenzgrad: moderate Qualität
Behandlung von AK-Läsionen bei organtransplantierten immunsupprimierten Patienten	Imiquimod 5 % vs. Vehikel
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 18,5 (95 % CI 1,19–286,45) Evidenzgrad: niedrige Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 23,50 (95 % CI 1,53–360,94) Evidenzgrad: niedrige Qualität
Behandlung von AK-Läsionen bei organtransplantierten immunsupprimierten Patienten	Imiquimod 5 % vs. Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)
Komplett-Clearance	keine statistischen Unterschiede Evidenzgrad: niedrige Qualität
Behandlung von AK-Einzelläsionen sowie Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Imiquimod 5 % vs. Fluorouracil 5 %
Komplett-Clearance	keine statistischen Unterschiede: RR 0,54 (95 % CI 0,12–2,43) Evidenzgrad: sehr niedrige Qualität
Patienten mit multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Imiquimod 5 % vs. MAL-PDT
Komplett-Clearance	keine statistischen Unterschiede Evidenzgrad: niedrige Qualität
Partial-Clearance	keine statistischen Unterschiede Evidenzgrad: niedrige Qualität

## Ingenolmebutat 0,015 %

Behandlung von Läsionen im Gesichts- oder Kopfhautbereich bei einer Patientengruppe mit AK-Einzelläsionen sowie multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Ingenolmebutat 0,015 % vs. Vehikel
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 11,40 (95 % CI 6,11–21,28) Evidenzgrad: moderate Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 8,63 (95 % CI 5,61–13,27) Evidenzgrad: moderate Qualität
prozentuale Reduktion der AK-Läsionenanzahl	statistisch signifikant überlegen: mittlere Differenz 58,06 % (95 % CI 52,52–63,60) Evidenzgrad: moderate Qualität

## Ingenolmebutat 0,05 %

Behandlung von Läsionen im Stamm- oder Extremitätenbereich bei einer Patientengruppe mit AK-Einzelläsionen sowie multiplen AK-Läsionen oder Feldkanzerisierung	Ingenolmebutat 0,05 % vs. Vehikel
Komplett-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 5,40 (95 % CI 2,84–10,27) Evidenzgrad: moderate Qualität
Partial-Clearance	statistisch signifikant überlegen: RR 7,12 (95 % CI 5,61–13,27) Evidenzgrad: moderate Qualität



## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (18–29)<sup>1</sup>

### □ Nebenwirkungen

ALA-PDT	
sehr häufig (≥ 1/10)	Erythem, Hautabschälung, Irritationen, Schmerzen, Pruritus, Krustenbildung
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Blutung, Abschuppung, Sekretion, störendes Hautgefühl, Erosion, Hyper-/Hypopigmentierung, Ödem, Hautreaktionen, Schwellung, Blasen, Pusteln, Kopfschmerzen <u>ALA als Hydrochlorid</u> : an der Applikationsstelle: Induration, Vesikel, Parästhesie, Hyperalgesie, Erosion, Missempfinden, Absonderung, Kopfschmerzen
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Brennen, Hautverfärbungen, Exkoriation, Entzündung, Geschwürbildung, Infektionen, Pyodermie, seelische Anspannung, Nasenbluten, Hautverfärbungen, erhöhte Alanin-Aminotransferase <u>ALA als Hydrochlorid</u> : an der Applikationsstelle: Pusteln, Blutung, Wärmeempfinden, Verfärbung, Ulkus, Schwellung, Entzündung; nicht an der Applikationsstelle: pustulöser Hautausschlag, Nervosität, Dysästhesie, Augenlidödem, verschwommenes Sehen, beeinträchtigtes Sehvermögen, Bläschenbildung, trockene Haut, Petechien, Rückenschmerzen, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Pyrexie, Schmerzen, Müdigkeit, Wundsekretion

MAL-PDT	
sehr häufig (≥ 1/10)	Schmerz, Brennen, Krustenbildung, Erythem
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Parästhesie, Kopfschmerz, Infektion, Geschwürbildung, Ödem, Schwellung, Blasen, Bluten der Haut, Pruritus, Hautabschälung, Hauterwärmung, Wärmeempfindung
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Schwellung des Auges, Augenschmerzen, Wundhämmorrhagie, Übelkeit, Urtikaria, Exanthem, Hautreizung, photosensitive Reaktionen, Hypo-/Hyperpigmentierung, Hitzeausschlag, Müdigkeit
nicht bekannt	Augenlidödeme, Hypertonie, Angioödeme, Gesichtsödeme (geschwollenes Gesicht), Ekzeme an der Applikationsstelle, allergische Kontaktdermatitis, pustuläres Exanthem (Pustel an der Applikationsstelle)

Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Konjunktivitis, Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Entzündung, Hautreizung, Schmerzen und Kribbeln oder Blasenbildung an der behandelten Stelle), Hyperästhesie, Muskelhypertonie, lokalisierte Parästhesien, Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis), Ekzem, Hauttrockenheit, Erythem, Ödem, Juckreiz, Rash, schuppiger Hautausschlag, Hauthypertrophie, Hautulkus, vesiculo-bullöser Ausschlag
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Augenschmerzen, Tränensekretionsstörungen, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Alopezie, Gesichtsödem, makulopapulöser Hautausschlag, Seborrhoe, Blutungen
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	bullöse Dermatitis
sehr selten (< 1/10.000)	Blutungen im Magen-Darm-Trakt, pustulöser Hautausschlag, Niereninsuffizienz, Asthma, Lichtempfindlichkeitsreaktionen. Die topische Anwendung großer Mengen kann zu systemischen Wirkungen einschließlich aller Arten von Überempfindlichkeitsreaktionen führen (einschließlich Urtikaria, Angioödem).

<sup>1</sup>Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

### 5-Fluorouracil 5 %

sehr selten ( $< 1/10.000$ )	hämatologische Störungen in Verbindung mit der systemisch toxischen Wirkung von 5-Fluorouracil 5 %, (z. B. Panzytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Eosinophilie), Myelosuppression, toxische Granulation, Hypersensitivität, hämorrhagische Diarrhoe, Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Stomatitis, Mucositis (in Verbindung mit der systemisch toxischen Wirkung von 5-Fluorouracil 5 %), Hautausschlag, Druckempfindlichkeit, Erythem, brennendes Gefühl auf der Haut, Hautschwellung, Hautschmerzen, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis (z. B. Erythema multiforme), Kontaktdermatitis, Blasen (z. B. bullöses Pemphigoid), Hyperpigmentierung, Ichthyosis, Teleangiektasie, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Alopezie, in Verbindung mit der systemisch toxischen Wirkung von 5-Fluorouracil 5 % z. B. Fieber, Schüttelfrost, Schleimhautentzündung; an der Applikationsstelle: Bläschen, Hautulkus, Narbenbildung (Reepithelisierung), Exfoliation der Haut, Schorfbildung, Erosion
nicht bekannt	Herpes simplex, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Neurotoxizität (in Verbindung mit der systemisch toxischen Wirkung von 5-Fluorouracil 5 %), Geschmacksstörung, Bindehautreizung, Keratitis, Tränensekretion verstärkt, Reizung der Nasenschleimhaut, Übelkeit

### 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %

sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	am Verabreichungsort: Erythem, Entzündung, Reizung (einschließlich Brennen), Schmerz, Pruritus
häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	am Verabreichungsort: Bluten, Erosion, Wundschorf, Hautabschilferung, Kopfschmerz
gelegentlich ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	am Verabreichungsort: Dermatitis, Ödem, Ulzeration, trockene Augen, Augenjucken, vermehrte Tränensekretion

### Imiquimod

sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Erythem, Hautschorf, Hautabschuppung, Hautödem, Hautulkus, Hauthypopigmentierung; an der Applikationsstelle: Erythem, Schorf, Exfoliation, Trockenheit, Ödem, Ulkus, Absonderung
häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Herpes simplex, Lymphadenopathie, Anorexie, Glukose im Blut erhöht, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dermatitis, Myalgie, Arthralgie, Müdigkeit, Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Schmerz, Brustkorbschmerzen; an der Applikationsstelle: Pruritus, Schmerzen, Schwellung, Brennen, Irritation, Ausschlag
gelegentlich ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Infektion, Pusteln, Depression, Reizbarkeit, Bindehautreizung, Augenlidödem, verstopfte Nase, Halsschmerzen, Mundtrockenheit, Gesichtsoedem, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Asthenie, Schüttelfrost, Lethargie, Unbehagen, Entzündung; an der Applikationsstelle: Dermatitis, Blutung, Papeln, Parästhesie, Überempfindlichkeit, Entzündung, Narbenbildung, Hautzerstörung, Bläschen, Wärme
selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )	Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen, Hautreaktionen außerhalb vom Behandlungsbereich
nicht bekannt	Hautinfektion, Alopezie, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, kutaner Lupus erythematodes, Hauthyperpigmentierung; erniedrigt: Haemoglobinzahl, Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl; Thrombozytenzahl vermindert, Leberenzym erhöht

## Ingenolmebutat

sehr häufig (≥ 1/10)	<p><b>Gesicht und Kopfhaut:</b> an der Anwendungsstelle: Pusteln, Erosion, Bläschen, Schwellung, Exfoliation, Schorf, Erythem, Schmerz</p> <p><b>Stamm und Extremitäten:</b> an der Anwendungsstelle: Pusteln, Erosion, Bläschen, Schwellung, Exfoliation, Schorf, Erythem</p>
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	<p><b>Gesicht und Kopfhaut:</b> an der Anwendungsstelle: Infektion Kopfschmerz, Augenlidödem, Periorbitalödem, Juckreiz, Reizung</p> <p><b>Stamm und Extremitäten:</b> an der Anwendungsstelle: Schmerz, Juckreiz, Reizung</p>
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	<p><b>Gesicht und Kopfhaut:</b> Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem), Konjunktivitis, Hornhautverätzung; an der Anwendungsstelle: Ausfluss, Parästhesie, Ulkus, Pigmentierungsveränderung</p> <p><b>Stamm und Extremitäten:</b> Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem), Konjunktivitis, Hornhautverätzung, Augenschmerz; an der Anwendungsstelle: Ausfluss, Parästhesie, Ulkus, Pigmentierungsveränderung, Erwärmung</p>

### □ Kontraindikationen

- ALA-PDT/ALA (als Hydrochlorid)-PDT
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
  - Porphyrie
  - bekannte Photodermatosen unterschiedlicher Pathologie und Häufigkeit, z. B. Stoffwechselstörungen wie Aminoazidurie, idiopathische oder immunologische Störungen wie polymorphe Lichtreaktion, genetische Störungen wie Xeroderma pigmentosum sowie Erkrankungen, die durch Exposition gegenüber Sonnenlicht ausgelöst oder verschlimmert werden, wie Lupus erythematosus oder Pemphigus erythematosus
  - nur ALA-PDT: kein Ansprechen auf vorherige PDT mit 5-Amino-4-oxopentansäure-haltigen Präparaten
  
- MAL-PDT
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels einschließlich Erdnussöl oder Erdnuss oder Soja
  - morphaeiformes Basaliom
  - Porphyrie
  
- Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)
  - Eignet sich nicht für Patienten, die an einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Diclofenac, Benzylalkohol, Alpha-Hydro-omega-methoxy-poly(oxyethylen) und/oder Natriumhyaluronat leiden. Wegen möglicher Kreuzreaktionen sollte das Gel nicht bei Patienten angewendet werden, die auf 2-Acetoxy-benzoesäure (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-Fluorouracil 5 %
  - darf nicht angewendet werden:
    - bei Überempfindlichkeit gegenüber Fluorouracil, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder einem der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
    - auf Schleimhäuten und Haut-/Schleimhaut-Grenzen wie Anogenitalbereich, Nasenöffnung und Lippen bzw. Händen ohne Verband
    - bei gleichzeitiger Anwendung von antiviralen Nucleosiden (z. B. Brivudin, Sorivudin und Analoga)
  - Schwangerschaft und Stillzeit
  - bei bestehender Latexallergie (Überempfindlichkeit gegenüber Kautschuk) darf 5-Fluorouracil 5 % nicht mit den mitgelieferten Fingerlingen angewendet werden
  
- 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %
  - Schwangerschaft und Stillzeit
  - Darf nicht in Verbindung mit Brivudin, Sorivudin und Analoga angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des Fluorouracil degradierenden Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD).
  - darf nicht mit Augen oder Schleimhäuten in Berührung kommen
  
- Imiquimod
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
  
- Ingenolmebutat
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels

## □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### ■ ALA-PDT

- Die Anwendung von ALA während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
- Sehr dicke, rote, schuppige, verhärtete AK-Läsionen sollten nicht mit ALA-PDT behandelt werden.
- Es liegen keine Erfahrungen zur Behandlung von AK-Läsionen bei Patienten mit dunkelbrauner oder schwarzer Hautfarbe vor (Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick).
- Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer wiederholten Behandlung von AK-Läsionen mit ALA vor.
- Jegliche UV-Behandlung muss vor der Behandlung beendet werden. Als allgemeine Vorsichtsmaßnahme müssen behandelte sowie umliegende Hautbereiche für etwa 48 Stunden nach der Behandlung vor Sonnenlicht geschützt werden.
- Direkter Kontakt von ALA mit den Augen ist zu vermeiden.
- Nur von einem Mitglied des Pflegepersonals oder von anderem medizinischen Fachpersonal, das in der Anwendung photodynamischer Therapien geschult ist, im Beisein eines Arztes anzuwenden.
- Der Erfolg und die Beurteilung der Behandlung können beeinträchtigt sein, wenn das behandelte Areal von Hautkrankheiten (Hautentzündung, Lokalinfection, Psoriasis, Ekzem und benigne oder maligne Hauttumore) betroffen oder tätowiert ist.
- Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem phototoxischem oder photoallergischem Potenzial wie z. B. Johanniskraut, Griseofulvin, Thiazid diuretika, Sulfonamide, Chinolone und Tetrazykline kann die phototoxische Reaktion auf die photodynamische Therapie verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen topischen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

### ■ ALA (als Hydrochlorid)-PDT

- Risiko einer transienten globalen Amnesie (TGA): Eine PDT kann in sehr seltenen Fällen ein auslösender Faktor für eine transiente globale Amnesie sein. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, können Stress und Schmerzen, die mit einer PDT verbunden sind, das Risiko der Entwicklung einer transienten Amnesie erhöhen. Falls eine Amnesie beobachtet wird, muss die PDT unverzüglich beendet werden.
- Keine Anwendung von ALA-PDT bei gleichzeitiger Immunsuppressionstherapie.
- Keine Anwendung auf blutenden Läsionen: Blutungen müssen vor der Applikation des Gels gestoppt werden. Bei Patienten mit erblichen oder erworbenen Gerinnungsstörungen ist bei der

Vorbereitung von Läsionen besonders darauf zu achten, dass eine Blutung vermieden wird.

- Bei der Applikation von ALA (als Hydrochlorid) ist besonders darauf zu achten, dass es nicht in die Augen oder auf die Schleimhäute gelangt. Bei versehentlichem Kontakt muss die betroffene Stelle mit Wasser gespült werden.
- ALA darf nicht auf Hautbereichen angewendet werden, die von anderen Krankheiten betroffen oder tätowiert sind: Der Erfolg und die Beurteilung der Behandlung können beeinträchtigt sein, wenn das behandelte Areal von Hautkrankheiten (Hautentzündung, Lokalinfection, Psoriasis, Ekzem und maligne Hauttumore) betroffen oder tätowiert ist.
- ALA verstärkt vorübergehend die Phototoxizität: Eine etwaige UV-Therapie sollte vor der Behandlung abgesetzt werden. Als allgemeine Vorsichtsmaßnahme sollte eine Sonnenexposition der behandelten Läsionen und der umgebenden Haut für etwa 48 Stunden nach der Behandlung vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem phototoxischem oder photoallergischem Potenzial wie z. B. Johanniskraut, Griseofulvin, Thiazid diuretika, Sulfonamide, Chinolone und Tetrazykline kann die phototoxische Reaktion auf die PDT verstärken.
- Risiko für allergische Reaktionen: ALA enthält Phosphatidylcholin aus Soja und darf bei Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Erdnüsse oder Soja nicht angewendet werden.

### ■ MAL-PDT

- Anwendung nur im Beisein von medizinischem Fachpersonal, das in der Anwendung der photodynamischen Therapie geschult ist.
- Wenn MAL mit Tageslicht angewendet wird, muss vor der Vorbereitung der Läsion auf alle dem Tageslicht ausgesetzten Bereiche einschließlich der Behandlungsbereiche ein Sonnenschutzmittel aufgetragen werden. Das Sonnenschutzmittel sollte ausreichenden Lichtschutz bieten (SPF 30 oder höher) und darf keine physikalischen Filter (z. B. Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid) enthalten, da diese die Absorption von sichtbarem Licht verhindern, was die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Bei der Tageslichtbehandlung dürfen nur Sonnenschutzmittel mit chemischen Filtern verwendet werden.
- Keine Behandlung dicker (hyperkeratotischer) AK.
- MAL kann bei Hautkontakt eine Sensibilisierung verursachen, die zu einem Angioödem, zu einem Ekzem an der Applikationsstelle oder zu einer allergischen Kontaktdermatitis führt.
- Sämtliche UV-Therapien sind vor der Behandlung einzustellen. Als generelle Vorsichtsmaß-

nahme sind die behandelten Läsionsstellen und die umgebende Haut etwa zwei Tage nach der Behandlung möglichst nicht dem Sonnenlicht auszusetzen. Direkter Augenkontakt mit MAL ist zu vermeiden.

- 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 sollten die Beleuchtung mit Rotlicht unterbrochen und geeignete symptomatische Maßnahmen ergriffen werden.

#### ■ Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)

- Systemische Nebenwirkungen durch topische Anwendung von Diclofenac können nicht ausgeschlossen werden, wenn das Präparat auf großen Hautarealen und über einen längeren Zeitraum angewendet wird (siehe Produktinformationen zu systemischen Diclofenac-Formulierungen). Bei Patienten mit aktiven Magen-Darm-Geschwüren bzw. -Blutungen oder reduzierter Herz-, Leber- oder Nierenfunktion und/oder einer entsprechenden Vorgeschichte sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da in einzelnen Fällen systemische Nebenwirkungen (wie Nierenerkrankungen) im Zusammenhang mit äußerlich angewendeten entzündungshemmenden Mitteln beobachtet wurden.
- Nichtsteroidale Antirheumatika haben eine thrombozytenhemmende Wirkung. Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Blutungsneigung ist daher Vorsicht angezeigt.
- Direkte Sonneneinwirkung und Solarien sollten während der Behandlung vermieden werden. Treten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %) darf nicht auf Hautverletzungen oder Dermatitis exfoliativa angewendet werden. Das Gel darf nicht in Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten kommen und darf nicht eingenommen werden.
- Die Behandlung ist abzubrechen, wenn sich unter Anwendung des Produktes ein generalisierter Hautausschlag entwickelt.
- Topisches Diclofenac kann mit nicht okklusiven Verbänden angewendet werden, darf aber nicht mit luftundurchlässigen, okklusiven Verbandstoffen verwendet werden.

#### 5-Fluorouracil 5 %

- - Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und sechs Monate danach kein Kind

zu zeugen. Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine genetische Beratung empfehlenswert.

- Frauen sollten während der Therapie mit Fluorouracil nicht schwanger werden.
- Ein Ansprechen auf das Produkt umfasst frühe und ausgeprägte entzündliche Stadien (typischerweise charakterisiert durch Erytheme, die heftig und fleckig werden können), eine nekrotische Phase (charakterisiert durch Hauterosion) und schließlich Heilung (Epithelisierung). Das klinische Ansprechen erfolgt üblicherweise in der zweiten Woche der Behandlung. Diese Behandlungseffekte können manchmal stärker ausgeprägt sein und Schmerz, Blasenbildung und Ulzeration umfassen.
- Die Exposition gegenüber UV-Strahlung (z. B. natürliches Sonnenlicht, Sonnenstudio) sollte vermieden werden.
- Vorbestehende subklinische Läsionen können durch Anwendung mit 5-Fluorouracil 5 % sichtbar werden.
- Schwere Hautirritationen, die während der Behandlung mit 5-Fluorouracil 5 % auftreten, können mit geeigneten topischen steroidhaltigen Cremes behandelt werden.
- Okklusivverbände können die entzündlichen Reaktionen der Haut erhöhen.
- Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sollte 5-Fluorouracil 5 % nur minimalen Einfluss auf gesunde Haut haben.
- 5-Fluorouracil 5 % darf nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.
- Eine signifikante, systemisch toxische Wirkung bei der topischen Anwendung von Fluorouracil ist unwahrscheinlich, wenn 5-Fluorouracil 5 % gemäß den Dosierungsangaben angewendet wird.
- Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch z. B. bei einer großflächigen Anwendung auf Hautarealen über 500 cm<sup>2</sup> oder Hautbereichen mit einer reduzierten Schutzfunktion (z. B. auf offenen Wunden) besteht die Möglichkeit einer systemisch-toxischen Wirkung von Fluorouracil durch Absorption des Wirkstoffes in den Kreislauf.
- In diesen Fällen und bei Patienten mit eingeschränkter Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Stomatitis, Mukositis, Myelosuppression und Neurotoxizität. DPD spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Nukleosidanaloga, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer drastischen Erhöhung der Plasmakonzentration von Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehender Toxizität führen.
- Im Falle einer systemisch toxischen Wirkung ist die Behandlung mit 5-Fluorouracil 5 % zu beenden.

- Zwischen der Anwendung von 5-Fluorouracil 5 % und Brivudin, Sorivudin und Analoga muss ein Zeitabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden.
  - Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit 5-Fluorouracil 5 % indiziert.
- 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %
- Das Enzym DPD spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von Fluorouracil. Hemmung, Mangel oder verminderter Aktivitätsgrad dieses Enzyms können zu einer Akkumulation von Fluorouracil führen. Gegebenenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn der Behandlung mit Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen erforderlich.
  - Bei Patienten, welche Phenytoin gleichzeitig mit Fluorouracil anwenden, ist eine regelmäßige Kontrolle der Phenytoin-Plasmaspiegel angeraten.
  - Bei Patienten mit Sensibilitätsstörungen (z. B. bei Diabetes mellitus) ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle des behandelten Bereiches erforderlich.
  - Patienten sollte angeraten werden, die Haut gegen übermäßige und gehäufte Sonneneinstrahlung zu schützen, insbesondere an den behandelten Hautstellen.
  - Keine Anwendung auf blutenden Läsionen.
  - Achtung Feuergefahr: Von offenem Feuer und Flammen fernhalten.
- Imiquimod
- Allgemeine Hinweise für die Behandlung: Für eine AK atypische oder malignitätsverdächtige Läsionen sollten einer Biopsie unterzogen werden, um die geeignete Behandlung festzulegen.
  - Der Kontakt mit den Augen, Lippen und Nasenlöchern ist zu vermeiden, da Imiquimod nicht für die Behandlung von AK auf Augenlidern, im Innern der Nase oder der Ohren oder auf dem Lippenbereich innerhalb des Lippenrots untersucht wurde.
  - Es wird nicht empfohlen, eine Therapie mit Imiquimod-Creme zu beginnen, bevor die Haut nach vorhergehender Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder nach chirurgischen Eingriffen wieder abgeheilt ist. Eine Anwendung auf geschädigter Haut könnte zu einer erhöhten systemischen Resorption von Imiquimod und damit zu einem höheren Risiko für Nebenwirkungen führen.
  - Da Bedenken hinsichtlich einer erhöhten Empfindlichkeit für einen Sonnenbrand bestehen, wird die Verwendung von Sonnenschutzmitteln angeraten. Für die Dauer der Anwendung von Imiquimod sollten die Patienten natürliches oder künstliches Sonnenlicht (Sonnenbank bzw. die Behandlung mit UVA-/B-Licht) minimieren oder meiden. Die behandelte Hautoberfläche ist vor Sonneneinwirkung zu schützen.
  - Es liegen keine Daten über die Anwendung von Imiquimod 3,75 % für die Behandlung von AK an anatomischen Stellen außerhalb des Gesichts und der Kopfhaut vor.
  - Imiquimod wird für die Behandlung von AK-Läsionen mit starker Hyperkeratose oder Hypertrophie (wie bei Hauthörnern) nicht empfohlen.
  - Lokale Hautreaktionen: Während der Therapie und bis zum Abheilen kann die betroffene Haut deutlich anders aussehen als die normale Haut. Allerdings nehmen diese Reaktionen normalerweise im Laufe der Behandlung an Intensität ab oder gehen nach Absetzen der Therapie zurück. In seltenen Fällen kann es bereits nach nur einigen Anwendungen zu starken lokalen Entzündungsreaktionen (einschließlich nässender Haut oder Hauterosion) kommen.
  - Es besteht ein Zusammenhang zwischen der vollständigen Abheilungsrate und der Intensität lokaler Hautreaktionen (wie zum Beispiel Erythem). Diese lokalen Hautreaktionen können mit der Stimulation der lokalen Immunantwort in Verbindung stehen. Darüber hinaus kann Imiquimod entzündliche Hauterkrankungen verschlimmern. Wenn dies aufgrund der Beschwerden des Patienten oder der Intensität der lokalen Hautreaktionen erforderlich wird, kann man die Behandlung für einige Tage unterbrechen. Die Therapie mit Imiquimod kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hautreaktionen zurückgegangen sind.
  - Systemische Reaktionen: Grippeähnliche systemische Symptome können starke lokale Hautreaktionen begleiten oder diesen sogar vorausgehen. Dazu zählen unter anderem 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.
  - Anwendung bei immunsupprimierten Patienten und/oder bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Imiquimod bei immunsupprimierten Patienten (z. B. organtransplantierte Patienten) und/oder bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen ist nicht nachgewiesen. Aus diesem Grunde darf Imiquimod bei diesen Patienten 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.

- Erneute Behandlung: Es liegen keine Daten zu einer erneuten Behandlung von AK vor, die nach zwei Behandlungszyklen abgeheilt waren und wieder auftreten.

#### ■ Ingenolmebutat

- Kontakt mit den Augen: Der Kontakt mit den Augen kann eine Konjunktivitis und Hornhautverätzung hervorrufen. Die Patienten sollen nach dem Auftragen des Gels und nach jedem Kontakt mit der Behandlungsfläche sorgfältig die Hände waschen, um ein versehentliches Übertragen des Gels in die Augen zu vermeiden. Bei einem versehentlichen Kontakt müssen die Augen sofort mit viel Wasser gespült werden und der Patient muss so schnell wie möglich medizinische Hilfe aufsuchen. Nach versehentlichem Augenkontakt mit Ingenolmebutat muss mit Augenschmerz, Augenlidödem und periorbitalem Ödem gerechnet werden.
- Verschlucken: Ingenolmebutat darf nicht eingenommen werden. Bei unabsichtlichem Verschlucken muss der Patient viel Wasser trinken und medizinische Hilfe aufsuchen.
- Allgemein: Die Anwendung von Ingenolmebutat wird nicht empfohlen, bevor sich die Haut von vorhergehenden Behandlungen mit anderen Arzneimitteln oder chirurgischen Eingriffen erholt hat. Ingenolmebutat darf nicht im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen werden. Ingenolmebutat soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden.
- Lokale Hautreaktionen: Nach der topischen Anwendung von Ingenolmebutat muss mit lokalen Hautreaktionen wie Erythem, Schälten/Schuppung und Krustenbildung gerechnet werden. Die lokalen Hautreaktionen sind vorübergehend und treten typischerweise innerhalb eines Tages nach Behandlungsbeginn auf. Ihre maximale Intensität erreichen sie innerhalb einer Woche nach Behandlungsabschluss. Meist heilen lokale Hautreaktionen bei der Behandlung von Flächen im Gesicht oder auf der Kopfhaut innerhalb von zwei Wochen nach Behandlungsbeginn, und bei der Behandlung von Flächen an Stamm oder Extremitäten innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsbeginn wieder ab. Das Behandlungsergebnis kann erst nach dem Abheilen der lokalen Hautreaktionen angemessen beurteilt werden.
- Sonnen-Exposition: Es wurden Studien durchgeführt, um den Einfluss von UV-Bestrahlung

der Haut nach ein- und mehrmaliger Anwendung von 100 µg/g Ingenolmebutat zu beurteilen. Ingenolmebutat zeigte keinerlei Potenzial für Photoirritation oder lichtallergische Effekte. Dennoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden.

- Behandlung von AK: Bei Läsionen, die klinisch untypisch für AK erscheinen oder den Verdacht auf Malignität erwecken, sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine angemessene Therapie zu bestimmen.

#### □ Wechselwirkungen

##### ■ ALA-PDT

- 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.

##### ■ ALA (als Hydrochlorid)-PDT

- Erhöht nach topischer Applikation nicht die Plasmaspiegel von 5-Aminolävulinsäure oder Protoporphyrin IX.
- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

##### ■ MAL-PDT

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

##### ■ Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)

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

##### ■ 5-Fluorouracil 5 %

- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat und topischem Fluorouracil sind vereinzelt schwere Hautreaktionen beobachtet worden. Bei Patienten, die mit Methotrexat therapiert werden, soll daher 5-Fluorouracil 5 % nicht angewendet werden.

##### ■ 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %

- Im Fall einer versehentlichen Verabreichung von Nukleosid-Analoga wie Brivudin und Sorivudin an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, müssen wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Gegebenenfalls ist die Einweisung in ein Krankenhaus angezeigt. Alle Maßnahmen zur Verhinderung systemischer Infektionen und Dehydration sollten eingeleitet werden.
- Es gibt keinen Nachweis einer relevanten systemischen Resorption von Salicylsäure. Jedoch

kann resorbierte Salicylsäure mit Methotrexat und Sulfonylharnstoffen interagieren.

■ Imiquimod

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Darunter fallen auch Studien zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. Aufgrund der minimalen perkutanen Resorption von Imiquimod-Creme sind Wechselwirkungen mit systemisch verabreichten Wirkstoffen nur sehr begrenzt zu erwarten.
- 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.

■ Ingenolmebutat

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit systemisch absorbierten Arzneimitteln werden als unwahrscheinlich erachtet, da Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.

□ **Schwangerschaft und Stillzeit**

- ALA-PDT/ALA (als Hydrochlorid)-PDT
  - keine Anwendung
- MAL-PDT
  - keine Anwendung
- Diclofenac-(3 %)-Hyaluronsäuregel (2,5 %)
  - keine Anwendung
- 5-Fluorouracil 5 %
  - keine Anwendung
- 5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %
  - keine Anwendung
- Imiquimod
  - keine Anwendung
- Ingenolmebutat
  - keine Anwendung



## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten [€] <sup>3,4</sup>
topisch				
5-Amino-4-oxopentansäure (als Hydrochlorid)	Ameluz® 78 mg/g Gel <sup>5,6</sup>	–	1 Anwendung mit PDT (Rotlicht)	<b>pro PDT:</b> 195,57
Methyl-5-amino-4-oxopentansäure (als Hydrochlorid)	Luxerm® 160 mg/g Creme <sup>5</sup>	–	1 Anwendung mit PDT (Tageslicht)	<b>pro PDT:</b> 172,84
Methyl-5-amino-4-oxopentansäure (als Hydrochlorid)	Metvix® 160 mg/g Creme <sup>5,6</sup>	–	1 Anwendung mit PDT (Rotlicht oder Tageslicht)	<b>pro PDT:</b> 210,92 <sup>7</sup>
5-Amino-4-oxopentansäure	Alacare® 8 mg wirkstoffhaltiges Pflaster <sup>5,6</sup>	–	1 Anwendung mit PDT (Rotlicht)	<b>pro PDT:</b> 128,65 – 228,98 <sup>8</sup>
Imiquimod 5 %	Aldara® 5 % Creme <sup>5</sup>	–	3 x pro Woche	<b>4-Wochen-Zyklus:</b> 75,45 <sup>7</sup>
Imiquimod 3,75 %	Zyclara® 3,75 % Creme <sup>5</sup>	–	1 x pro Tag <sup>9</sup> :	<b>6-Wochen-Zyklus:</b>
			250 mg Creme 500 mg Creme	127,34 <sup>7</sup> 254,68 <sup>7</sup>
5-Fluorouracil 0,5 % + Salicylsäure 10 %	Actikerall® 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut	–	1 x pro Tag	<b>4–12 Wochen:</b> 37,12 – 74,24 <sup>10</sup>
5-Fluorouracil 5 %	Efudix® 5 % Creme	–	2 x pro Tag:	<b>2–4 Wochen:</b>
			0,5 g Creme 1 g Creme	41,55 <sup>7</sup> – 83,10 <sup>7</sup> 83,10 <sup>7</sup> – 124,65 <sup>7</sup>
Diclofenac-Natrium-(3 %)-Hyaluronsäure (2,5 %)	Solacutan® 30 mg/g Gel <sup>5</sup>	–	2 x pro Tag:	<b>60–90 Tage:</b>
			0,5 g Gel 1 g Gel	98,20 – 98,20 173,04 – 196,40
Diclofenac-Natrium-(3 %)-Hyaluronsäure (2,5 %)	Solaraze® 3 % Gel	–	2 x pro Tag:	<b>60–90 Tage:</b>
			0,5 g Gel 1 g Gel	100,74 – 100,74 181,50 – 201,48
Ingenolmebutat	Picato® 150 µg/g Gel <sup>5</sup>	Standarddosis: 1 Applikationsform	1 x 1 Tube pro Tag	<b>3-Tages-Zyklus:</b> 94,56
Ingenolmebutat	Picato® 500 µg/g Gel <sup>11</sup>	Standarddosis: 1 Applikationsform	1 x 1 Tube pro Tag	<b>2-Tages-Zyklus:</b> 94,56

Stand Lauertaxe: 01.06.2017

<sup>1</sup>Nach (30) für topische Darreichungsformen; <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>sonstige anfallende Kosten (z. B. für Applikationshilfen, Verbände, Sonnenschutz) wurden nicht berücksichtigt; <sup>5</sup>aktinische Keratosen im Gesicht/auf der Kopfhaut; <sup>6</sup>bei Verordnung von Rötlicht nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig (15) (nach § 34 Abs. 4 SGB V in Verbindung mit der dazu ergangenen Rechtsverordnung (14)); <sup>7</sup>preisgünstiger Import; <sup>8</sup>Kosten für 4 bzw. 8 Pflaster pro PDT; <sup>9</sup>1 x pro Tag für 2 x 2 Wochen, getrennt durch 2 Wochen Behandlungspause; <sup>10</sup>Kosten für Gesamtmenge 1 x 25 ml und 2 x 25 ml; <sup>11</sup>aktinische Keratosen an Stamm/Extremitäten.

PDT: photodynamische Therapie

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. 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.
2. Stockfleth E, Kerl H, Guideline Subcommittee of the European Dermatology F: Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 599-606.
3. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W: Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004415.
4. 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 (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF): <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13180/asset/supinfo/jdv13180-sup-0001-SupplInfo.pdf?v=1&s=d0625ec4b806352657db51359d3fb6b65e6dbe6f> (letzter Zugriff: 2. Juni 2017).
5. 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](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fluorouracil_and_salicylic_acid_Actikerall_FINAL_September_2011_for_website.pdf) (letzter Zugriff: 2. Juni 2017). Date Advice Published: 09092011.
6. 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](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/5_aminolaevulinic_acid_hydrochloride_Ameluz_FINAL_October_2012_for_website.pdf) (letzter Zugriff: 2. Juni 2017). Date Advice Published: 05102012.
7. 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](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/imiquimod_cream_Aldara_Resubmission_FINAL_April_2008_for_Website.pdf) (letzter Zugriff: 2. Juni 2017). Date Advice Published: 04042008.
8. Dreno B, Amici JM, Basset-Seguín N et al.: Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1141-1149.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Actinic keratosis: ingenol mebutate gel. Evidence summary: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm14/chapter/Overview> (letzter Zugriff: 2. Juni 2017). Published date: 19 March 2013.
10. EMA: Picato®: European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002275/WC500135329.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002275/WC500135329.pdf) (letzter Zugriff: 2. Juni 2017). Stand: 20. September 2012.
11. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF et al.: British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 176: 20-43.
12. Jiyad Z, O'Rourke P, Soyer HP, Green AC: Actinic keratosis-related signs predictive of squamous cell carcinoma in renal transplant recipients: a nested case-control study. *Br J Dermatol* 2017; 176: 965-970.
13. Green AC, Olsen CM: Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017: Epub ahead of print.
14. Verordnung über Hilfsmittel von geringem therapeutischen Nutzen oder geringem Abgabepreis in der gesetzlichen Krankenversicherung: <https://www.gesetze-im-internet.de/kvhilfsmv/BJNR022370989.html> (letzter Zugriff: 2. Juni 2017).
15. GKV-Spitzenverband: Hilfsmittelverzeichnis: Gruppe 06, Bestrahlungsgeräte: [https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/HimiWeb/produktgruppeAnzeigen\\_input.action?gruppelid=6](https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/HimiWeb/produktgruppeAnzeigen_input.action?gruppelid=6) (letzter Zugriff: 2. Juni 2017). Stand: 8. November 2016.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Frühe Nutzenbewertung – Ingenolmebutat: <http://www.kbv.de/html/9721.php>. Zuletzt geprüft: 2. Juni 2017.
17. 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 vom 04. Juli 2013: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch\\_param.start\\_date%3A0=01&genericsearch\\_param.start\\_date%3A1=08&genericsearch\\_param.start\\_date%3A2=2013&genericsearch\\_param.stop\\_date%3A0=01&genericsearch\\_param.stop\\_date%3A1=08&genericsearch\\_param.stop\\_date%3A2=2013&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch\\_param.fulltext=BAnz+AT+01.08.2013+B5](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch_param.start_date%3A0=01&genericsearch_param.start_date%3A1=08&genericsearch_param.start_date%3A2=2013&genericsearch_param.stop_date%3A0=01&genericsearch_param.stop_date%3A1=08&genericsearch_param.stop_date%3A2=2013&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch_param.fulltext=BAnz+AT+01.08.2013+B5) (letzter Zugriff: 2. Juni 2017).
18. Almirall: Fachinformation "Actikerall® 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut". Stand: Januar 2017.
19. Photonamic: Fachinformation "Alacare® 8 mg wirkstoffhaltiges Pflaster". Stand: November 2015.
20. Meda Pharma: Fachinformation "Aldara® 5 % Creme". Stand: Dezember 2016.
21. Biofrontera: Fachinformation "Ameluz® 78 mg/g Gel". Stand: Januar 2017.
22. Meda Pharma: Fachinformation "Efudix® 5 % Creme". Stand: Februar 2016.
23. Galderma: Fachinformation "Luxerm 160 mg/g Creme". Stand: März 2017.
24. Galderma: Fachinformation "Metvix® 160 mg/g Creme". Stand: März 2017.
25. Leo: Fachinformation "Picato® 150 Mikrogramm/g Gel". Stand: Februar 2017.
26. Leo: Fachinformation "Picato® 500 Mikrogramm/g Gel". Stand: Februar 2017.
27. Dermapharm: Fachinformation "Solacutan® 30 mg/g Gel". Stand: August 2016.
28. Almirall: Fachinformation "Solaraze® 3 % Gel". Stand: März 2015.
29. Meda Pharma: Fachinformation "Zyclara® 3,75 % Creme". Stand: Dezember 2014.
30. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Berlin: DIMDI, 2017.



Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im sicheren Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter [http://www.kbv.de/html/sicheres\\_netz.php](http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php).