

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Wenn der Patient die Wahl hat – Zufriedenheit bei der Behandlung aktinischer
Keratosen und Ermittlung allgemeiner Therapiepräferenzen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sebastian Zielbauer
aus Eberbach

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Meinem Großvater gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I Einleitung / Ziel der Dissertation	1
II Literaturdiskussion.....	3
1. Die Aktinische Keratose	3
1.1 Historisches	3
1.2 Ätiologie und Karzinogenese	5
1.3 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose.....	9
1.4 Klinisches Erscheinungsbild.....	12
1.5 Histologisches Erscheinungsbild.....	13
1.6 Diagnostik und Therapieindikation	14
1.7 Klassifikationssysteme	15
1.7.1 Die Klassifikation nach Olsen	15
1.7.2 Die KIN-Klassifikation nach Cockerell.....	16
1.7.3 Die Klassifikation nach Röwert-Huber	16
2. Die Therapieoptionen	18
2.1 Physikochemisch-ablative Verfahren	18
2.1.1 Exzision, Shave-Exzision und Kürettage	18
2.1.2 Kryochirurgie	19
2.1.3 Laser-Ablation	20
2.1.4 Chemische Peelings	22
2.2 Medikamentös-topische Verfahren	24
2.2.1 Topisches Imiquimod.....	24
2.2.2 Topisches 5-Fluoruracil	26
2.2.3 Topisches Ingenolmebutat.....	28
2.2.4 Topisches Diclofenac.....	30
2.2.5 Photodynamische Therapie	31
2.2.5.1 Konventionelle PDT.....	32
2.2.5.2 PDT mit Tageslicht.....	34
2.3 Weitere Therapieansätze.....	36
2.3.1 Retinoide	36
2.3.2 Resiquimod.....	37
2.3.3 Difluormethyl-Ornithin	37
2.3.4 Birkenkork.....	38
2.3.5 Colchizin	38

2.3.6	Ingenoldisoxat	39
2.3.7	Nikotinamid.....	39
2.3.8	Canola-Phenolsäure	40
2.3.9	Glukane	40
2.3.10	Dermabrasio	41
3.	Therapiezufriedenheit und ihre Bedeutung	42
III	Material und Methoden	44
1.	Datenerhebung.....	44
2.	Statistische Analyse	48
IV	Ergebnisse	49
1.	Deskriptive Analyse.....	49
1.1	Behandlungsgruppen	49
1.2	Geschlechterverteilung.....	50
1.3	Altersverteilung.....	51
1.4	Sozialer Status	53
1.5	Krankenversicherung.....	55
1.6	Sonnenexposition	56
1.7	Lebensqualität	59
1.8	Läsionsbeschreibung, Erkrankungsdauer, Therapiezahl.....	61
1.9	Vorbeschriebene Hautmalignome	63
2.	Zufriedenheit mit der zuletzt erhaltenen Therapiemethode	64
2.1	Auswertung der TSQM-Scores	64
2.1.1	Gesamtheitlicher TSQM-Score als Zielvariable	64
2.1.2	Subkategorie „Wirksamkeit“	66
2.1.3	Subkategorie „Komplikationen“	67
2.1.4	Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“	68
2.1.5	Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“	69
2.1.6	Signifikanztestung im Gruppenvergleich.....	70
2.1.7	Behandlung möglicher Confounder	70
2.1.8	Auswertung nach KV-Status.....	72
2.2	Auswertung der Likert-Skalen.....	73
3.	Zufriedenheit mit allen bisher erhaltenen Therapiemethoden	75
4.	Patientenpräferenzen	77
4.1	Präferenzschwerpunkte unter Therapie	77

4.1.1 Präferenzschwerpunkte insgesamt.....	77
4.1.2 Präferenzschwerpunkte nach Geschlecht	80
4.1.3 Präferenzschwerpunkte nach KV-Status	82
4.1.4 Präferenzschwerpunkte nach Lebensqualität	84
4.1.5 Präferenzschwerpunkte nach Erkrankungsdauer	86
4.1.6 Präferenzschwerpunkte nach Anzahl bisheriger Therapien.....	88
4.2 Bereitschaft zur Zuzahlung	90
4.2.1 Bereitschaft zur Zuzahlung insgesamt.....	90
4.2.2 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Geschlecht	92
4.2.3 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Versicherungsstatus	93
4.2.4 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Einkommen	94
4.2.5 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Erkrankungsdauer	95
4.2.6 Bereitschaft zur Zuzahlung nach bisheriger Therapiezahl	96
4.3 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz.....	97
4.3.1 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz insgesamt	97
4.3.2 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz nach Geschlecht.....	98
4.3.3 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz nach Lebensqualität	98
4.3.4 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz nach erfolgter PDT	99
4.4. Bereitschaft zur Zeitinvestition	100
4.4.1 Bereitschaft zur Zeitinvestition insgesamt.....	100
4.4.2 Bereitschaft zur Zeitinvestition nach Geschlecht	101
4.4.3 Bereitschaft zur Zeitinvestition nach Versicherungsstatus.....	102
4.4.4 Bereitschaft zur Zeitinvestition nach Therapiemethode	103
4.5 Präferierter Behandlungsort	104
4.5.1 Präferierter Behandlungsort insgesamt	104
4.5.2 Präferierter Behandlungsort nach Geschlecht	105
4.5.3 Präferierter Behandlungsort nach Versicherungsstatus.....	106
4.5.4 Präferierter Behandlungsort nach Therapiemethode	106
4.5.5 Präferierter Behandlungsort nach Erkrankungsdauer.....	107
4.5.6 Präferierter Behandlungsort nach bisheriger Therapiezahl.....	108
4.6 Präferierte Behandlungsart	108
4.5.1 Präferierte Behandlungsart insgesamt.....	108
4.9.2 Präferierte Behandlungsart nach Geschlecht	109
4.6.3 Präferierte Behandlungsart nach Versicherungsstatus.....	110

4.6.4 Präferierte Behandlungsart nach Erkrankungsdauer	111
4.6.5 Präferierte Behandlungsart nach bisheriger Therapiezahl.....	112
V Diskussion.....	113
1. Patientenkollektiv	113
2. Ergebnisdiskussion	118
2.1 Die Zufriedenheit im Gruppenvergleich.....	118
2.1.1 Hohe allgemeine Zufriedenheit.....	119
2.1.2 Hohe Zufriedenheit bei chirurgischen Methoden	120
2.1.3 Niedrige Zufriedenheit bei topischem Diclofenac.....	122
2.1.4 Vergleich zwischen kPDT und Tageslicht-PDT	123
2.1.5 Ingenolmebutat als Topikum höchster Zufriedenheit	123
2.2 Betrachtung der Patientenpräferenzen	126
2.2.1 Wirksamkeit der Therapie als oberster Grundsatz.....	126
2.2.2 Hohe Bereitschaft zur Zuzahlung bis 100 Euro	126
2.2.3 Hohe Bereitschaft zu Schmerzakzeptanz und Zeitinvestition	127
2.2.4 Die klinische Ambulanz als favorisierter Behandlungsort	128
2.2.5 Die medikamentös-topische Therapie als Wunschtherapie	128
2.3 Limitation der Ergebnisse.....	130
VI Zusammenfassung.....	131
VII Literaturverzeichnis	133
VIII Anhang.....	149
IX Danksagung.....	163
X Tabellarischer Lebenslauf	164

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AK	Actinic keratosis / Aktinische Keratose
ALA	5-Aminolävulinat
ANOVA	analysis of variance
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bcl2	B-cell lymphoma 2 (Protein)
BK 5103	Berufskrankheit Nr. 5103
BCC	Basal-cell carcinoma / Basalzellkarzinom
CD	Cluster of differentiation
CFH	complement factor H
CFI	complement factor I
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
Cm	Zentimeter
CO ²	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
DFMO	Difluormethyl-Ornithin
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNA	Desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
ERK	Extracelullar-signal Regulated Kinase
et al.	et alii
FHL-1	Four and a half LIM domains 1
Fas	Fas cell surface death receptor
FGF	fibroblast growth factor
g	Gramm
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HE	Hämatoxylin-Eosin
HPV	Human papillomavirus / Humanes Papillomavirus
HRQL	health-related quality of life
IL	Interleukin
INF	Interferon
IDO1	Indoleamine 2,3-dioxygenase 1
J	Joule
KIN	Keratinocytic intraepithelial neoplasia
KIS	Krankenhausinformationssystem
KNSTRN	Kinetochores-Localized Astrin-Binding Protein
kPDT	Konventionelle photodynamische Therapie
KV	Krankenversicherung
MAL	Methyl-Aminolävulinat
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
mg	Milligramm
MIP	macrophage inflammatory protein

mm	Millimeter
MM	Malignes Melanom
MMP	Matrix-Metalloprotease
mRNA	Messenger ribonucleic acid
mTOR	mechanistic target of rapamycin
mW	Milliwatt
μg	Mikrogramm
μm	Mikrometer
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NF- κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
nm	Nanometer
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PDT	Photodynamische Therapie
PKV	Private Krankenversicherung
QQ-Plot	quantile-quantile plot
Ras	Rat sarcoma (Protein)
RBP	retinol binding protein
RCM	Reflectance confocal microscopy / Konfokale Lasermikroskopie
RNA	Ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
s	Sekunde
SCC	Squamous cell carcinoma / Spinozelluläres Karzinom
SN	Schulnote
TCA	Trichloroacetic acid / Trichloressigsäure
TLR	Toll-like receptor
TIMP	TIMP metalloproteinase inhibitor
TNF	Tumor Necrosis Factor / Tumornekrosefaktor
TRAIL	Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	Ultraviolettstrahlung, Spektrum 380–315nm
UVB	Ultraviolettstrahlung, Spektrum 315–280nm
USA	United States of America
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
5-FU	5-Fluoruracil

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Gesicherte Risikofaktoren bei der Entstehung aktinischer Keratosen	9
Tab. 2: TSQM-Subkategorien und Punktwerte	46
Tab. 3: DLQI-Punktebereich und Interpretation	47
Tab. 4: Gruppierung nach erzieltm gesamtheitlichen TSQM-Score	65
Tab. 5: Gruppierung nach erzieltm Score in der Subkategorie „Wirksamkeit“	66
Tab. 6: Gruppierung nach erzieltm Score in der Subkategorie „Komplikationen“	67
Tab. 7: Gruppierung nach erzieltm Score in der Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“	68
Tab. 8: Gruppierung nach erzieltm Score in der Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“	69
Tab. 9: TSQM-Scores der Therapiegruppen im Vergleich nach Art der KV	72
Tab. 10: Gruppierung nach Likert-Bewertung der zuletzt erhaltenen Therapie	74
Tab. 11: Gruppierung nach Likert-Bewertung aller jemals erhaltenen Therapien	76
Tab. 12: Fallzahlen bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte	78
Tab. 13: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach erzielter Likert-Bewertung.....	78
Tab. 14: Prozentsatz der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten	79
Tab. 15: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte getrennt nach Geschlecht	80
Tab. 16: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller männlichen Patienten	81
Tab. 17: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller weiblichen Patienten.....	81
Tab. 18: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Versicherungsstatus	82
Tab. 19: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten der GKV.....	83
Tab. 20: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten der PKV	83
Tab. 21: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Ergebnis im DLQI.....	84
Tab. 22: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit DLQI ≤ 1	85

Tab. 23: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit DLQI ≥ 2	85
Tab. 24: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Erkrankungsdauer	86
Tab. 25: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre	87
Tab. 26: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit Erkrankungsdauer > 2 Jahre	87
Tab. 27: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Anzahl bisheriger Therapien	88
Tab. 28: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit max. 2 bisherigen Therapien.....	89
Tab. 29: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit > 2 bisherigen Therapien	89
Tab. 30: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis bzw. eine angenehmere Behandlung	90
Tab. 31: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Geschlecht für ein besseres kosmetisches Endergebnis	92
Tab. 32: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Geschlecht für eine angenehmere Behandlung	92
Tab. 33: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach KV-Status für ein besseres kosmetisches Endergebnis.....	93
Tab. 34: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach KV-Status für eine angenehmere Behandlung.....	93
Tab. 35: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Einkommen für ein besseres kosmetisches Endergebnis	94
Tab. 36: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Einkommen für eine angenehmere Behandlung	94
Tab. 37: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Erkrankungsdauer für ein besseres kosmetisches Endergebnis.....	95
Tab. 38: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Erkrankungsdauer für eine angenehmere Behandlung.....	95
Tab. 39: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien für ein besseres kosmetisches Endergebnis.....	96
Tab. 40: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien für eine angenehmere Behandlung	96

Tab. 41: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit.....	97
Tab. 42: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach Geschlecht.....	98
Tab. 43: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach Lebensqualität	99
Tab. 44: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach letztmaliger Therapie mit konventioneller PDT gegen Vergleichsgruppe mit beliebig andersartiger Therapieform	99
Tab. 45: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach jemaliger Therapie mit konventioneller PDT gegen Vergleichsgruppe mit niemals erhaltener kPDT	99
Tab. 46: Gruppierung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition	101
Tab. 47: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition getrennt nach Geschlecht	101
Tab. 48: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition getrennt nach KV-Status	102
Tab. 49: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition getrennt nach Therapiedauer der zuletzt erhaltenen Therapie	103
Tab. 50: Gruppierung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts.....	105
Tab. 51: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach Geschlecht	105
Tab. 52: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach KV-Status.....	106
Tab. 53: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach Therapiemethode	107
Tab. 54: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach Erkrankungsdauer	107
Tab. 55: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach bisheriger Therapiezahl	108
Tab. 56: Gruppierung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform	109
Tab. 57: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach Geschlecht	110
Tab. 58: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach KV-Status.....	110
Tab. 59: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach Erkrankungsdauer	111
Tab. 60: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien.....	112

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Fallzahlen nach Therapiegruppe	49
Abb. 2: Geschlechterverteilung im gesamten Kollektiv.....	50
Abb. 3: Geschlechterverteilung nach Therapiegruppe	51
Abb. 4: Altersverteilung im gesamten Kollektiv	51
Abb. 5: Altersverteilung nach Geschlecht	52
Abb. 6: Altersverteilung nach Therapiegruppe	52
Abb. 7: Altersverteilung nach Altersgruppen und Geschlecht.....	52
Abb. 8: Anteil erwerbstätiger Patienten.....	53
Abb. 9: Gründe für Erwerbslosigkeit	53
Abb. 10: Höchste Schulabschlüsse im Kollektiv.....	54
Abb. 11: Gruppiertes Nettoeinkommen pro Monat und Haushalt	54
Abb. 12: KV-Status im Kollektiv	55
Abb. 13: KV-Status der männlichen Patienten	55
Abb. 14: KV-Status der weiblichen Patienten.....	56
Abb. 15: KV-Status nach monatlichem Nettoeinkommen.....	56
Abb. 16: Mehrheitlicher Ausübungsort der überwiegend ausgeübten beruflichen Tätigkeit ..	57
Abb. 17: Trageverhalten von Kopfbedeckungen bei Tätigkeit im Freien	57
Abb. 18: Mehrheitlicher Ausübungsort etwaiger Freizeitaktivitäten	58
Abb. 19: Trageverhalten von Kopfbedeckungen bei Hobbyausübung im Freien	58
Abb. 20: DLQI-Scores im Patientenkollektiv	60
Abb. 21: Einschränkung nach DLQI-Score im Patientenkollektiv	60
Abb. 22: Medianer DLQI-Score nach zuletzt erhaltener Therapie	60
Abb. 23: Behandelte Befallsmuster im Patientenkollektiv.....	61
Abb. 24: Histologischer Schweregrad der behandelten Läsionen	61
Abb. 25: Die Erkrankungsdauer im Kollektiv	62
Abb. 26: Die Anzahl bisheriger Therapien im Kollektiv.....	62
Abb. 27: In der Vergangenheit vordiagnostizierte Hautmalignome im Kollektiv	63
Abb. 28: Vergleich der TSQM-Scores der einzelnen Therapiegruppen.....	65
Abb. 29: Vergleich der Subkategorie „Wirksamkeit“ der einzelnen Therapiegruppen.....	66
Abb. 30: Vergleich der Subkategorie „Komplikationen“ der einzelnen Therapiegruppen	67
Abb. 31: Vergleich der Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ der einzelnen Therapiegruppen.....	68
Abb. 32: Vergleich der Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“ der einzelnen Therapiegruppen.....	69

Abb. 33: Gesamtheitlicher TSQM-Score nach Signifikanztestung im Gruppenvergleich	70
Abb. 34: Gesamtheitlicher TSQM-Score bezogen auf Geschlecht	71
Abb. 35: Korrelation des gesamtheitlichen TSQM-Scores mit dem Alter bei Behandlung	71
Abb. 36: TSQM-Scores der Therapiegruppen im Vergleich nach Art der KV	72
Abb. 37: Vergleich der mittleren Likert-Bewertung zwischen den zuletzt erhaltenen Therapien	73
Abb. 38: Vergleich der mittleren Likert-Bewertung aller jemals erhaltenen Therapien	75
Abb. 39: Mittlere Schulnote gemäß Likert-Bewertung der einzelnen Präferenzen	78
Abb. 40: Prozentsatz der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten	79
Abb. 41: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach Geschlecht	80
Abb. 42: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach KV-Status	82
Abb. 43: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach DLQI	84
Abb. 44: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach Erkrankungsdauer	86
Abb. 45: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien	88
Abb. 46: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis	91
Abb. 47: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung für eine angenehmere Behandlung	91
Abb. 48: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit	97
Abb. 49: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition	100
Abb. 50: Gruppierung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts	104
Abb. 51: Gruppierung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform	108

Hinweis

In dieser Dissertation wird aus Gründen besserer Lesbarkeit einheitlich das generische Maskulinum verwendet. Dieses inkludiert jederzeit gleichsam das weibliche wie männliche Geschlecht.

Bei gegebener Notwendigkeit ist eine Unterscheidung der Geschlechter explizit sprachlich gekennzeichnet.

I EINLEITUNG / ZIEL DER DISSERTATION

Bei der aktinischen Keratose, vereinzelt auch solare Keratose bzw. missverständlich Alterskeratose genannt, handelt es sich um frühe Formen maligner epidermaler Neoplasien, deren Entstehung im Wesentlichen auf die lebenslang-kumulative Einwirkung ultravioletter Strahlung in Form von Sonnenlicht auf lichtexponierte Hautareale hellhäutiger Menschen zurückzuführen ist (1). Aus feingeweblicher Sicht handelt es sich um direkte Vorstufen invasiver Plattenepithelkarzinome der Haut, welche auch als spinozelluläres Karzinom (SCC) oder veraltet noch als Spinaliom bezeichnet werden (2). Wenngleich die Charakterisierung als Initialform des spinozellulären Karzinoms (*carcinoma in situ*) die aktinische Keratose weitaus besser beschreibt, wird im klinischen Alltag oft der Begriff des Prämalignoms bzw. der Präkanzerose verwendet, welcher jedoch die histopathologischen und molekulargenetischen Eigenschaften der Neoplasie nur unzureichend abbildet (1).

Aktinische Keratosen weisen in den westlichen Industrienationen eine sehr hohe Prävalenz auf (3). Weiterhin ist aufgrund verschiedenster Faktoren, auf welche später noch eingegangen werden soll, von einem weiteren Anstieg der Prävalenz auszugehen (4, 5). Als direkte Konsequenz der Kombination aus Häufigkeit sowie der Eigenschaft als *carcinoma in situ* kommt der Behandlung aktinischer Keratosen eine herausragende Stellung in der Tumorprävention zu, da durch frühzeitige Diagnose und Therapie die Entstehung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms verhindert und damit auch einer möglichen Metastasierung effektiv vorgebeugt werden kann (3). Als Therapiestandard hat sich eine große Auswahl verschiedenster Methoden etabliert, welche alle bei gleichzeitig nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit in der konkreten Anwendung jedoch je nach Methode unterschiedliche Vor- und Nachteile für den Patienten bieten. Grundsätzlich wird hier zwischen läsionsgerichteten Verfahren zur Behandlung solitärer Läsionen und feldgerichteten Verfahren zur Behandlung gruppierter Läsionen unterschieden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die vorhandenen Therapieoptionen bezüglich der Patientenzufriedenheit zu evaluieren, um dem behandelnden Arzt bei vergleichbarer klinisch-therapeutischer Wirksamkeit eine zusätzliche Entscheidungshilfe bei der individuellen Therapieplanung zu bieten. Außerdem soll untersucht werden, welchen Einfluss persönliche Faktoren des Patienten auf die Therapiezufriedenheit ausüben. Ferner sollen allgemeine Behandlungspräferenzen des Patientenkollektivs erfragt und

abgebildet werden, um zukünftige Therapieempfehlungen noch individueller und patientenorientierter gestalten zu können.

II LITERATURDISKUSSION

1. Die Aktinische Keratose

1.1 Historisches

Im Jahre 1869 war es der österreichische Hautarzt Isidor Neumann, der zuerst von altersbedingten Veränderungen der menschlichen Haut berichtete und diese zu charakterisieren versuchte (6). Kurz vor der Jahrhundertwende beschrieb Paul Gerson Unna 1896 das „Carcinom der Seemannshaut“, vor dessen Entstehung regelhaft langjährige Verhornungen sowie Rötungen der Haut zu beobachten waren (7). Im gleichen Jahr etablierte dann der französische Dermatologe William Dubreuilh den Begriff des *Keratoma senile* und postulierte einen kausalen Zusammenhang zwischen jener Hautveränderung und der Entstehung eines Karzinoms (8). Der deutsche Pathologe Otto Lubarsch soll hingegen schon früh die Vermutung geäußert haben, dass es sich bei besagten Hyperkeratosen nicht um Vorstufen, sondern bereits direkt um nur sehr langsam wachsende Karzinome handele (9); eine tiefergehende wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema blieb jedoch in den Jahren vor und nach dem ersten Weltkrieg aus. 1926 setzte sich schließlich Walter Freudenthal als erster intensiv mit dem von Dubreuilh beschriebenen *Keratoma senile* auseinander und verfasste eine umfassende Abhandlung auch unter Berücksichtigung der Histopathologie, welche S.C. Beck im Jahre 1933 ergänzte (10, 11).

Außerhalb Europas war es der australische Arzt Edmund Harold Molesworth, der sich 1937 klinisch wie feingeweblich eingehend mit den noch immer uneinheitlich als „Alterskeratosen“ bezeichneten Hautveränderungen beschäftigte. Er war es, der Sonnenstrahlung als wesentlichen ätiologischen Faktor in der Pathogenese identifizierte und aufgrund dessen konsequent die Etablierung des Begriffs der „solaren Keratose“ als Ersatz für den missverständlichen Begriff der Alterskeratose forderte (12). Der US-amerikanische Dermatologe Richard Lightburn Sutton aus Missouri distanzierte sich dann ein Jahr später gänzlich vom Begriff der „Präkanzerose“ und verdeutlichte den Status der aktinischen Keratose als direktkanzeröse Frühform, womit er letztlich Lubarschs mittlerweile fast dreißig Jahre alter Vermutung entsprach und diese zu konkretisieren vermochte (13, 14). 1969 wurde diese These durch Egon Keining und Otto Braun-Falco weiter bestätigt, wobei diese insbesondere der Proliferation anaplastischer Zellen im *stratum basale* der Epidermis Beachtung schenkten (15, 16).

Es lässt sich also feststellen, dass der kausale Zusammenhang zwischen aktinischer Keratose sowie spinozellulärem Karzinom bereits seit über 100 Jahren bekannt ist; im Laufe der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts war die aktinische Keratose dann als dessen direkte Frühform (*carcinoma in situ*) identifiziert worden. Mit zunehmendem Wissen verdeutlichte sich hier immer mehr der Wert der Behandlung aktinischer Keratosen in der Prävention fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Haut - gab es doch jetzt die Möglichkeit, diese früh zu erkennen und die Neoplasie vor der Entwicklung eines invasiven Karzinoms mit potentieller Metastasierung kurativ zu entfernen.

1.2 Ätiologie und Karzinogenese

Um die Entwicklung eines Verbunds „gesunder“ Keratinozyten über die aktinische Keratose bis hin zum invasiven Plattenepithelkarzinom zu verstehen, gilt es zunächst, sich mit den Grundsätzen molekularer Karzinogenese der Haut zu befassen, bevor auf konkrete genetische Defekte eingegangen werden soll. Die Karzinogenese ist ein dynamischer Prozess, an dessen Beginn immer ein durch bestimmte Karzinogene verursachter DNA-Schaden steht. Die DNA menschlicher Keratinozyten ist ständig internen wie externen Einflüssen ausgesetzt, die ihre strukturelle Integrität stören und dadurch den Inhalt der gespeicherten Erbinformation dauerhaft verändern können. In seltenen Fällen führen diese Mutationen zur Beeinflussung kritischer Sicherungs- bzw. Motormechanismen des kontrollierten Zellzyklus, wodurch dieser sich eben jener Kontrolle potentiell zu entziehen vermag.

Das wichtigste Karzinogen bei der Entstehung aktinischer Keratosen ist Sonnenlicht, in dessen Spektrum auf einer Wellenlänge von 280-320nm UVB-Strahlung enthalten ist (2, 17). UVB-Strahlung wird auf zellulärer Ebene vorwiegend von Pyrimidinen resorbiert und induziert in der DNA betroffener Keratinozyten die Entstehung von Pyrimidin-Dimeren, wobei besonders häufig zwei benachbarte Thymin dimerisieren (18). Jene (Thymin-)Dimere bewirken eine Störung der DNA-Konformation und fungieren bei stattfindender DNA-Replikation als Hindernis, welches zum Stopp der Replikationsgabel führt. Per Nukleotid-Exzisionsreparatur kann die Zelle nun das betroffene Segment der DNA entfernen und passend zum komplementären Strang neu synthetisieren. Hierbei kann es jedoch zu Fehlern kommen, wobei exemplarisch nicht selten ein Cytosin-Dimer als Thymin fehlinterpretiert und als Konsequenz fälschlicherweise Adenin im neuen Strang eingebaut wird. Durch diese Transversion ist dann eine Punktmutation entstanden (18-21).

Der Körper ist also ständig bestrebt, Anteile defekter DNA zu reparieren, oder, sollte die Reparatur misslingen bzw. nicht möglich sein, jene gefährdeten Zellen zu identifizieren und präventiv dem programmierten Zelltod zuzuführen. Hier kommt dem Immunsystem eine besondere Bedeutung zu, welches über zytotoxische T-Zellen bzw. NK-Zellen atypische Zellen erkennen und per Induktion der Apoptose gezielt ausschalten kann (*tumor surveillance*). Doch nicht nur immunologische Zellen überwachen die Zellintegrität, auch der epidermale Zellverbund selbst übt durch

spezifische Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Kontakte sowie parakrine Signale hemmenden Einfluss auf die Tumorentstehung aus (22).

Auf Ebene des Zellzyklus fällt in erster Linie eine Veränderung des Tumorsuppressorgens TP53 auf, welche sich in etwa 80% der Fälle sowohl bei aktinischen Keratosen als auch bei spinozellulären Karzinomen nachweisen lässt (23). Das exprimierte Protein p53 fungiert physiologischerweise als bedeutsamer Wächter des kontrollierten Zellzyklus, wodurch eine übersteigerte proliferative Aktivität der Zelle verhindert und bei Bedarf der Übertritt in die Apoptose induziert werden kann. Mit dessen Defekt fehlt dem Keratinozyten folgerichtig ein wichtiges Element der proliferativen Selbstkontrolle (24-28). Auch in einem weiteren Tumorsuppressorgen, p21, lassen sich Veränderungen nachweisen. Ein durch UV-Strahlung induzierter Mangel des transmembranären Rezeptors Notch1 führt in Keratinozyten zu einer deutlich verminderten Expression von p21, wodurch dieses seine zellzyklusbremsende Funktion nicht mehr adäquat wahrnehmen kann (29). Weiterhin übt die kombinierte Down-Regulation des Notch-Bindungspartners CSL mehreren Studien zufolge einen inhibierenden Einfluss auf die Seneszenz dermalen Fibroblasten aus, wodurch eine lokale Ausbreitung transformierter Keratinozyten begünstigt wird, was wiederum als Erklärungsmodell für die Neigung zur Feldkanzerisierung aktinischer Keratosen dienen kann (28, 30, 31). Interessanterweise ist es nicht UVB-Strahlung, welche in exponierten Keratinozyten zum hauptsächlichsten Mangel an Notch1 führt, sondern UVA-Strahlung, womit auch diese einen negativen Einfluss zu haben scheint (30). Wenngleich in Studien im invasiven SCC verglichen mit gesunder Haut eine deutlich niedrigere Konzentration an Notch1 nachgewiesen wurde und ein epidermales Überangebot an Notch1 im Tiermodell protektive Eigenschaften zu haben scheint, sind hier jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um den genaueren pathogenetischen Zusammenhang zu klären (29, 32, 33).

An dieser Stelle erwähnenswert ist auch eine durch UV-Strahlung verursachte Punktmutation im KNSTRN-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 15 (15q15.1), welches für ein bestimmtes Kinetochorprotein codiert. Über einen Fehler bei der Chromatidbildung kann es bedingt durch das nun fehlerhafte Protein bei der Zellteilung vergleichsweise leicht zu einer Aneuploidie kommen, welche der Tumorprogression erheblich Vorschub leistet (34).

Als weitere molekulargenetische Auffälligkeit häufen sich sowohl in der AK als auch im SCC aktivierende Mutationen im Ras-Onkogen H-Ras, welchem über den Erk1/Erk2-Signalweg eine besondere regulatorische Funktion bei der Kontrolle der Zellproliferation zukommt (29, 35). Eine entkoppelte Aktivität des entsprechenden G-Proteins Ras führt zu einer permanenten Aktivierung dieses Signalwegs und damit zu einem gesteigerten Proliferationsreiz auf den Keratinozyten (2). Ebenso zeigen sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Mutation des Ras-Onkogens und einer gesteigerten Expression von CFI, welcher sich in Kombination mit CFH sowie FHL-1 beim invasiven SCC deutlich gesteigert nachweisen lässt, bei der AK aber nicht (28, 36). Ebenso zeigt das Tumorsuppressorgen p16 im invasiven SCC nach vorangegangener chromosomaler Deletion von 9p21 eine signifikant verringerte Expressionsrate, während sich die AK in diesem Punkt kaum von gesunder Haut unterscheidet (37). Bei beiden Mechanismen scheint es sich also um Elemente zu handeln, welche den Übertritt des *carcinoma in situ* in das invasiv-infiltrierende Karzinom mitinduzieren.

Auf Ebene des Zellverbunds (Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Kontakte) ist insbesondere eine kontinuierliche Verminderung der Expression von Retinoidrezeptoren, welchen eine bedeutsame regulatorische Rolle bei der Reifung von Keratinozyten zukommt, auf dem Weg vom gesunden Keratinozyten über die AK bis hin zum SSC zu beobachten (38). Weiterhin bedeutsam ist hier der Grad an Expression sog. Matrix-Metalloproteasen (MMP), welche sich beim invasiven SCC reichlich, bei der AK jedoch kaum nachweisen lassen. Auch hierbei scheint es sich also um ein weiteres Schlüsselement zu handeln, welches den Übertritt der AK zum invasiven SCC markiert (39, 40).

Auf Ebene der immunologischen Überwachung kommt dem Zusammenspiel zwischen CD95 (Fas) Ligand und CD95 sowie zwischen TRAIL und TRAIL-Rezeptor eine besondere Bedeutung zu. Physiologischerweise wird CD95 bei Keratinozyten nach Sonneneinstrahlung vermehrt exprimiert, womit sich jene risikoexponierten Zellen selbstständig einer intensivierten Kontrolle durch das Immunsystem unterwerfen. In Zellen aktinischer Keratosen ist jedoch das Gegenteil der Fall - die Expression ist stark vermindert (41). Umgekehrt verhält es sich mit CD95L und TRAIL: Die vermehrte Ausbildung dieser Merkmale ermöglicht es mutierten Keratinozyten, aktivierte T-Zellen des Immunsystems abzuwehren und so der Immunabwehr zu entkommen (*immune escape*). Während jene Überexpression bei aktinischen Keratosen nicht zu

beobachtet ist, tritt sie beim SCC regelhaft auf; ein weiteres Indiz der kanzerogenen Progression in mehreren Akten (41).

Die Karzinogenese ist also ein dynamischer Prozess, bei dem sich immer mehr Zelldefekte aufsummieren, sich die Keratinozyten schrittweise entdifferenzieren und letztlich ab einem gewissen Grad im Sinne invasiven Wachstums die Basalmembran durchstoßen; in diesem Augenblick hat sich dann die aktinische Keratose als *carcinoma in situ* definitionsgemäß zum invasiven Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelt. Wesentliche Elemente der Tumorentstehung liegen hierbei im Bereich der DNA-Reparaturkapazität, der Zellzyklusregulation, der Expression von Retinoidrezeptoren und Matrix-Metalloproteasen sowie neben dem Ausbrechen aus dem Zellverbund in einer Loslösung von der immunologischen Tumorkontrolle (23).

1.3 Risikofaktoren, Epidemiologie und Prognose

Es überrascht nicht, dass als Hauptrisikofaktor für die Entstehung aktinischer Keratosen langjährige Sonneneinstrahlung im Sinne kumulativer Einwirkung ultravioletter Strahlung zu benennen ist (17, 25-27, 42-44). Aufgrund erhöhter Vulnerabilität bezüglich UV-induzierter Zellschäden im Sinne geringerer Lichttoleranz gilt entsprechend ein heller Hauttyp (Hauttyp I und II nach Fitzpatrick) als weiterer gesicherter Risikofaktor (45-47). Ebenso zeigt sich der Dosis-Wirkung-Beziehung folgend eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten aktinischer Keratosen und dem Voranschreiten des Lebensalters (45). Weiterhin kann chronische Immunsuppression als klinisch belegbarer Risikofaktor benannt werden (48); so lässt sich beispielsweise insbesondere nach Organtransplantationen ein gehäuftes Auftreten aktinischer Keratosen beobachten (49). Bemerkenswerterweise scheint das Risiko der Entwicklung Aktinischer Keratosen dabei von dem verwendeten Immunsuppressivum abzuhängen: Unter Azathioprin und Calcineurininhibitoren zeigte sich so beispielsweise ein signifikant höheres Risiko als unter mTOR-Inhibitoren (50).

Gesicherte Risikofaktoren zur Entwicklung aktinischer Keratosen

1.	Kumulative Exposition gegenüber UV-Strahlung
2.	Hauttyp I/II nach Fitzpatrick
3.	Hohes Lebensalter
4.	Immunsuppression

Tab. 1: Gesicherte Risikofaktoren bei der Entstehung aktinischer Keratosen

Kontrovers diskutiert wird hingegen eine Assoziation aktinischer Keratosen mit einer begleitenden HPV-Infektion. Suspekt erscheint diesbezüglich die Tatsache, dass sich in der AK regelhaft höhere Viruslasten des Humanen Papillomvirus als im invasiven SCC nachweisen lassen (3). Allerdings lässt sich generell in UV-exponierter Haut eine höhere Viruslast nachweisen, als dies in nicht exponierten Hautarealen der Fall ist, womit sich die Wahrscheinlichkeit einer Scheinkorrelation erhöht (51). Wenngleich hier zur endgültigen Klärung weitere Untersuchungen notwendig sind, erscheint doch die Vermutung schlüssig, dass die HPV-Viruslast bei der Entstehung aktinischer Keratosen als Kokarzinogen fungiert, in der weiteren Karzinogenese zum invasiven SCC aber keine Rolle spielt (3, 51-53). Als gesicherter Risikofaktor kann eine HPV-Infektion aber zum aktuellen Zeitpunkt nicht gelten.

Der Einfluss des Geschlechts wird ebenfalls stark diskutiert. Tendenziell scheinen Männer von der Erkrankung häufiger betroffen zu sein als Frauen. Bei einer Erhebung der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland mit 90.800 Befragten aus dem Jahr 2014 waren 3,9% der Männer und 1,5% der Frauen erkrankt (54). Die Datenlage ist jedoch zur Benennung des männlichen Geschlechts als belegbaren Risikofaktor nicht ausreichend. Hinzu tritt erneut die Wahrscheinlichkeit einer Scheinkorrelation durch die Annahme einer beruflich bedingt deutlich erhöhten Sonnenexposition der Männer insbesondere älterer Jahrgänge. Ob sich die geschlechterspezifische Prävalenz in den kommenden Jahrzehnten angleicht, bleibt abzuwarten.

Aktinische Keratosen weisen in den westlichen Industrienationen eine hohe Prävalenz auf. In den USA handelte es sich beispielsweise 2013 um die zweithäufigste dermatologische Diagnose überhaupt (55). Mindestens 40-60% der männlichen Bevölkerung Australiens über dem 40. Lebensjahr sind betroffen; in den USA sind es 11-26%, in Europa 6-15% (3, 56). Wie bereits erwähnt, nimmt die Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich zu: Bei über 40-Jährigen beträgt sie im europäischen Raum 15% für Männer, 6% für Frauen. Bei den über 60-jährigen sind es bereits 20%, bei den über 70-jährigen bis zu 52% (45). Ein typischer Altersgipfel kann in diesem Sinne nicht benannt werden, aufgrund nachfolgend einsetzender Alterssterblichkeit ist ein absoluter Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt zu vermuten. In Deutschland befinden sich etwa 1,7 Millionen Menschen in Behandlung (46), wobei einerseits die klinische Erfahrung aufgrund unzureichender Diagnosestellung auf eine wesentlich höhere Dunkelziffer schließen lässt, andererseits in den nächsten Jahren aufgrund zweierlei Faktoren von einem weiteren Anstieg der Prävalenz auszugehen ist (2, 3, 28). Zum einen zeigt sich in der Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Neigung verschärfter Risikoexposition im Sinne eines veränderten Freizeit- und Urlaubsverhaltens, was sich beispielsweise im Besuch von Solarien, in einer vermehrten Freizeitgestaltung im Freien und nicht zuletzt im Zuge der allgemeinen Globalisierung in gesteigerten (Urlaubs-)Reisen in Länder mit hohem UV-Index ausdrückt. Zum anderen steigt die Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen immer weiter an, wodurch der exponierten Haut zunehmend mehr Zeit zur Entwicklung aktinischer Keratosen zur Verfügung steht (3, 45). Bemerkenswert ist an dieser Stelle auch die Anerkennung aktinischer Keratosen und spinoszellulärer Karzinome als Berufskrankheit (BK 5103) seit 2015 für bestimmte Berufsgruppen (*outdoor workers*) in Deutschland, womit der diagnostizierende Arzt bei

Verdacht auf berufliche Genese zur Meldung verpflichtet ist (2, 3, 57). Mehrere Studien konnten diesbezüglich bereits im Vorfeld einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten aktinischer Keratosen sowie der Ausübung von Berufen mit einem hohen Expositionsgrad gegenüber Sonnenlicht nachweisen (17, 42, 43, 58, 59).

Bei allen zu treffenden prognostischen Aussagen ist die Frage von zentraler Bedeutung, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich eine aktinische Keratose vom „ruhenden“ *carcinoma in situ* in ein invasives Plattenepithelkarzinom der Haut weiterentwickelt. Verlässliche Daten sind hier schwierig zu produzieren und weichen in der Literatur je nach Studie zum Teil deutlich voneinander ab (3). Zunächst sei auf die Möglichkeit der Spontanremission verwiesen, die in etwa 26% der Fälle eintreten kann (60) und bei der es wohl der körpereigenen Tumorkontrolle gelingt, die betroffenen transformierten Keratinozyten zu identifizieren und abzutöten. Gewissenhafter UV-Schutz der betroffenen Hautareale scheint diesem Prozess Vorschub zu leisten (61-63). Die Progressionsrate je Einzelläsion wird in der Literatur schließlich uneinheitlich mit Werten zwischen 0,1 und 29% angegeben (64). Insgesamt wird je Patient ein Gesamtrisiko von 6-10% angesetzt, innerhalb von 10 Jahren mindestens ein spinzelluläres Karzinom auszubilden, wobei das Risiko bei Vorliegen von fünf oder mehr aktinischen Keratosen deutlich steigt (3, 60, 65). Für die klinische Praxis sehr bedeutungsvoll erscheint die Tatsache, dass die Progressionsrate unter begleitender Immunsuppression ebenfalls deutlich ansteigt (66, 67). Keinen signifikanten Einfluss auf die Progressionsrate nehmen hingegen die Körperlokalisierung der Läsion und das Patientengeschlecht, wenngleich Männer tendenziell häufiger betroffen sind (45, 68). Auf der Gegenseite lässt sich ein manifestes SCC in 60-97% der Fälle auf eine AK zurückführen (69, 70).

Die aktinische Keratose ist also weltweit eine sehr häufige Erkrankung, die vorrangig ältere Menschen helleren Hauttyps betrifft und deren Entstehung auf die langjährige Exposition der Epidermis gegenüber UV-Strahlung zurückzuführen ist. Dabei beschleunigt Immunsuppression die Tumorprogression. Entsprechend sind als gesicherte Risikofaktoren die kumulative UV-Dosis, Hauttyp I/II nach Fitzpatrick, hohes Lebensalter sowie Immunsuppression anzuführen. Die Rolle einer begleitenden Hautinfektion mit HPV ist Teil eines intensiven Diskurses, als klinisch-belegbarer Risikofaktor kann diese jedoch aktuell nicht gelten. Angaben zur Progressionswahrscheinlichkeit schwanken in der Literatur stark, in jedem Fall steigt

das Risiko beim Vorliegen multipler Läsionen sowie begleitender Immunsuppression deutlich an.

1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die Mehrheit aktinischer Keratosen manifestiert sich ätiologiebedingt auf regelhaft sonnenexponierten Hautarealen, womit hauptsächlich der Kopf/Hals-Bereich (Ohrhelices, Kapillitium, Wangen, Nasenrücken, Stirn) sowie Unterarme und Handrücken betroffen sind (2). Die Läsionen treten dabei solitär oder gruppiert auf. Inspektorisch zeigen AK teilweise sehr unterschiedliche Ausprägungen. Sie präsentieren sich in der Regel als erythematöse Plaques oder Maculae, wobei sich häufig eine Schuppung oder Hautatrophie beobachten lässt. Zuweilen zeigt sich auch eine Hyperpigmentierung oder eine Hyperkeratose bis hin zu einer stiel förmigen Aufschichtung gräulich-gelblicher Hornzellen, was als *Cornu cutaneum* bezeichnet wird. Pigmentierte Formen können dabei inspektorisch zuweilen vom Lentigo maligna schwer abzugrenzen sein. Frühe Stadien fallen durch tastbar raue Hauttexturveränderung auf (69). Ein Befall der Lippen wird zudem als *Cheilitis actinica* bezeichnet und äußert sich gewöhnlich als Leukoplakie (69). Je nach Ausprägungsvariante lassen sich nun in der klinischen Praxis vier Subformen unterscheiden: AK vom erythematösen Typ, AK vom keratotischen Typ, AK vom pigmentierten Typ und AK vom lichenoiden Typ (72). Unabhängig vom Typ sind AK abseits der optischen Veränderungen ausgesprochen symptomarm. Gelegentlich wird von Dysästhesien, Pruritus oder einem dermalen Spannungsgefühl berichtet (2, 25). Lassen sich in einem größeren Hautareal auf dem Boden lichtgeschädigter Haut mehrere AK nicht genau voneinander abgrenzen, wird oft der Begriff der Feldkanzerisierung verwendet. Der Begriff ist dabei ebenso wie die Mindestgröße des betroffenen Hautareals nicht genau definiert. Leitliniengerecht kann von einer Feldkanzerisierung gesprochen werden, wenn ein Hautgebiet mindestens eine AK enthält oder an eine AK angrenzt und dabei sichtbare lichtinduzierte Hautschäden aufweist. Eine Lichtschädigung lässt sich dabei bei Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Hautphänomene postulieren: Atrophie, Pigmentstörung, Teleangiektasie oder raue Hauttexturveränderung (72, 73). Abschließend sei darauf hingewiesen, dass der klinische Subtyp nur eingeschränkt von therapeutischer Relevanz ist. Dabei erwächst gewöhnlich nur aus der Diagnose hyperkeratotischer Läsionen eine therapeutische Konsequenz, da bestimmte Anwendungen in diesem

Fall keine Zulassung besitzen oder die Leitlinie keine Empfehlung zulässt. Von großer Relevanz ist umgekehrt die Diagnose einer Feldkanzerisierung, da hier teilweise andersartige Behandlungsmuster angewandt werden müssen.

1.5 Histologisches Erscheinungsbild

In der histopathologischen Untersuchung zeigt sich gewöhnlich strukturell eine aufgelockerte Zellschichtung mit atypischen Keratinozyten in unterschiedlichen Dritteln der Epidermis je nach Progressionsgrad. Die Epidermis kann akanthotisch oder atroph sein. Im *stratum basale* zeigen sich die atypischen Zellen häufig dicht gelagert. Sie finden sich nicht selten im Rahmen fingerförmiger Ausläufer auch im oberen *stratum papillare* der Dermis. Im *stratum corneum* wechselt sich indessen typischerweise eine Orthokeratose mit kompakter Parakeratose ab, was aufgrund entsprechender Färbungsmuster in der HE-Färbung *pink and blue phenomen* genannt wird (71). Die atypischen Zellen fallen durch Pleomorphie und verschobene Kern/Plasma-Relation auf, der Mitoseindex ist erhöht, es lassen sich Dyskeratosen einzelner Zellen abbilden (2, 71). Dermal zeigt sich häufig eine solare Elastose, zudem lässt sich gelegentlich ein lichenoides Entzündungsinfiltrat darstellen (2). Auch eine basale Akantholyse ist möglich. Durch begleitende Vermehrung von Melanozyten und gesteigerter Pigmenteinlagerung in den basalen Zellschichten ist zudem zuweilen eine auffällige Pigmentierung abbildbar, die auch klinisch eindrücklich erscheint. Bemerkenswert erscheint ebenso die Tatsache, dass AK histologisch mit Ausnahme der intakten Basalmembran regelmäßig nicht vom invasiven SCC zu unterscheiden sind. Zytologisch können sich sowohl beim SCC also auch bei der AK identische Merkmale finden lassen (71). Dies unterstreicht erneut die Definition der AK als *carcinoma in situ*.

Je nach beschriebenem Bild lassen sich AK nun histologisch in fünf Subgruppen einteilen: Akantholytische, bowenoide (atrophe), lichenoid, hypertrophe und pigmentierte AK (2). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass aktuell aus dem histologischen Subtyp im Gegensatz zum klinischen Subtyp keinerlei therapeutische Konsequenz gezogen werden kann (72). Die Einteilung erfolgt in erster Linie rein beschreibend. Veranschaulicht wird der Grad der Dysplasie und damit der histologische Schweregrad indessen durch die KIN-Klassifikation und die Klassifikation nach Rówert-Huber, auf welche später noch eingegangen werden soll.

1.6 Diagnostik und Therapieindikation

Die Diagnose einer AK wird klinisch über Inspektion und Palpation gestellt und bedarf in erster Linie keiner histologischen Sicherung (72). Bei uneindeutigen Befunden sollte zunächst eine Dermatoskopie erfolgen. Invasive Neoplasien zeichnen sich dabei gegenüber der AK insbesondere durch einen höheren Maß vaskulärer Atypien aus (73). Die Sensitivität der Dermatoskopie wird in der Literatur mit 98,7% angegeben, die Spezifität mit 95% (72, 74). Bei nach wie vor unklaren Befunden sollte eine konfokale Lasermikroskopie oder eine optische Kohärenztomographie angeschlossen werden, welche sich als wertvolle diagnostische Instrumente bewiesen haben. Die Funktionsweise der konfokalen Lasermikroskopie beruht auf der Reflexion von Laserlicht, welches auf unterschiedliche Hautebenen projiziert wird. Je nach deren Beschaffenheit erfolgt eine charakteristische Brechung, durch welche sich die epidermale Struktur nach- und entsprechend abbilden lässt (75). Mit der konfokalen Lasermikroskopie lassen sich auch subklinische Läsionen detektieren, welche charakteristischerweise ein atypisches Honigwabemuster aufzeigen (76-80). Gerade das Ausmaß einer möglichen Feldkanzerisierung kann so genauer eingegrenzt werden (75). Die Sensitivität der konfokalen Lasermikroskopie zur Detektion von AK wird in der Literatur mit 91-100% angegeben; für SCC beträgt der Wert 100% (72, 81). Die Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie beruht ebenfalls auf der Analyse im Gewebe reflektierten Lichts. Dieses wird in einem Interferometer mit einer Referenzlichtprobe überlagert, wodurch sich Abbildungen bestimmter Hautstrukturen generieren lassen. Per optischer Kohärenztomographie kann eine Unterscheidung von AK, SCC und BCC erfolgen. AK präsentieren sich hierbei typischerweise mit irregulär verdickter Hornschicht auf dem Boden einer akanthotischen Epidermis bei im Gegensatz zum SCC intakter Basalmembran (82, 83). Dermale Signalintensität und Durchmesser der Epidermis stellen Unterscheidungsmerkmale zum BCC dar (84). Die Sensitivität der optischen Kohärenztomographie zur Detektion von AK wird in der Literatur mit 88-93% angegeben (72).

Falls nach nicht-invasiver Diagnostik nach wie vor ein unklarer Befund besteht oder sich *primo aspectu* der Verdacht eines invasiven Karzinoms ergibt, sollte eine histologische Sicherung erfolgen. Dies sollte ebenfalls bei Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Bowen oder im Falle therapieresistenter AK erfolgen. Hierfür stellen Stanzbiopsien, Shave-Biopsien oder Exzisionsbiopsien in Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten probate Mittel dar (72).

Leitliniengerecht ist nach erfolgter Diagnose eine individuelle Therapieindikation zu stellen, welche neben Patientenwunsch, Patientenalter und etwaigen Komorbiditäten insbesondere mögliche Risikofaktoren wie Immunsuppression, mögliche SCC und BCC in der Voranamnese, kumulative UV-Dosis, Feldkanzerisierung und nicht zuletzt die Anzahl der Läsionen berücksichtigen sollte (72). Dabei muss bedacht werden, dass zwar einerseits wie erwähnt eine nicht unwesentliche Rate an Spontanremissionen zu beobachten ist, andererseits aber die deutliche Mehrzahl aller SCC mit AK assoziiert sind. Da bisher entsprechende Scoring-Instrumente fehlten, oblag die Risikoeinschätzung bisher im Wesentlichen der Erfahrung des behandelnden Arztes. Seit 2017 steht jedoch zumindest für den Kopfbereich mit dem „actinic keratosis area and severity index“ (AKASI) ein entsprechendes Instrument zur Verfügung (85). Hierdurch lässt sich ein etwaiger Therapiedruck veranschaulichen und eine individuelle Risikostratifizierung abbilden.

1.7 Klassifikationssysteme

Es existieren diverse klinische und histopathologische Klassifikationssysteme, welche unterschiedliche makro- und mikroskopische Aspekte aktinischer Keratosen berücksichtigen. Histologische Graduierungen korrelieren dabei ausdrücklich nicht zwingend mit klinischen Schweregraden (86). Die einzelnen Klassifikationen sind bis auf Ausnahmen im klinischen Alltag zudem meist von geringer Relevanz. Nachfolgend soll exemplarisch eine Beschreibung der gebräuchlichsten Klassifikationen erfolgen.

1.7.1 Die Klassifikation nach Olsen

Insbesondere in Studien durchgesetzt hat sich die Klassifikation nach Olsen, welche AK primär anhand klinisch-morphologischer Kriterien beurteilt (87, 88). Sie wird auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie aufgegriffen und angewandt (72). Sie umfasst drei Graduierungen, welche folgend dargestellt werden:

Der **Olsen Grad I** beschreibt erythematöse, raue, unscharf begrenzte Maculae oder gering erhabene Plaques variabler Größe und rötlicher Färbung, welche in der Regel besser tastbar als sichtbar sind.

Der **Olsen Grad II** beschreibt merklich sicht- und tastbare, flache Plaques mit rauer Oberfläche und je nach Verhornungsgrad variabler Färbung. Die Begrenzung kann scharf oder unscharf sein.

Der **Olsen Grad III** beschreibt auf der Haut fest verankerte hyperkeratotische Läsionen mit unregelmäßiger, deutlich erhabener Oberfläche variabler Färbung. Bei Entfernung der Verhornungen kommt es zu Erosionen; auch ohne Manipulation kann sich jedoch ein gewisser erosiver Aspekt äußern.

1.7.2 Die KIN-Klassifikation nach Cockerell

Insbesondere in histologischen Befundberichten wird nicht selten die KIN-Klassifikation nach Cockerell verwendet, welche AK primär anhand feingeweblicher Kriterien beurteilt (89, 90). Die Graduierung erfolgt hierbei ähnlich der CIN-Klassifikation des Cervixkarzinoms sowie der VIN-Klassifikation des Vulvakarzinoms über den Grad der epithelialen Dysplasie. Analog zur *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) und zu *vulvar intraepithelial neoplasia* (VIN) werden so drei Schweregrade einer *keratinocytic intraepithelial neoplasia* (KIN) definiert, welche folgend dargestellt werden sollen.

KIN I beschreibt eine milde Dysplasie, bei der Zellatypien maximal im basalen Drittel der Epidermis zu finden sind.

KIN II beschreibt eine moderate Dysplasie, bei der Zellatypien maximal in den basalen zwei Dritteln der Epidermis zu finden sind. Fokale Hyperkeratosen und sich mit Orthokeratosen abwechselnde Parakeratosen können ebenso wie eine Akanthose der obersten Hautschicht beobachtet werden. Adnexstrukturen sind nicht mitbetroffen.

KIN III beschreibt eine schwergradige Dysplasie, bei der die beschriebenen Zellatypien diffus verteilt über mehr als die basalen zwei Drittel der Epidermis zu finden sind. Adnexstrukturen sind mitbetroffen. Die Basalmembran ist noch intakt.

1.7.3 Die Klassifikation nach Röwert-Huber

Röwert-Huber *et al.* bemängelten bei der KIN-Klassifikation die fehlende konsequente Charakterisierung der AK als *carcinoma in situ* im niedrigen wie mittleren Grad und ergänzten die Klassifikation über einen eigenen Vorschlag im Jahre 2007 (91). Die Klassifikation nach Röwert-Huber umfasst ebenfalls drei Graduierungen, welche nachfolgend dargestellt werden sollen. Die Grade entsprechen dabei im Wesentlichen der KIN-Klassifikation.

Als **Early *in situ* SCC Type AK I (Grade I, mild)** werden Befunde beschrieben, bei denen sich atypische Keratinozyten im *stratum basale* und *stratum suprabasale* der

Epidermis finden lassen. Es zeigen sich teilweise hyperchromatische Zellkerne variabler Größe mit Polaritätsverlust. Die Adnexstrukturen sind nicht betroffen.

Als **Early *in situ* SCC Type AK II (Grade II, moderate)** werden Befunde beschrieben, bei denen sich atypische Keratinozyten von basal ausgehend bis ins mittlere Drittel der Epidermis finden lassen. Im *stratum papillare* der Dermis finden sich Knospen von Keratinozyten.

Als ***In situ* SCC Type AK III (Grade III, severe)** werden Befunde beschrieben, bei denen sich atypische Keratinozyten von basal ausgehend in allen drei Dritteln der Epidermis finden lassen. Adnexstrukturen sind mitbetroffen. Im *stratum papillare* der Dermis finden sich Knospen von Keratinozyten. Die Basalmembran ist noch intakt.

2. Die Therapieoptionen

Zur Behandlung aktinischer Keratosen steht eine mannigfaltige Auswahl verschiedener Therapieoptionen zur Verfügung, wobei primär zwischen physikochemisch-ablativen Verfahren und medikamentös-topischen Verfahren unterschieden werden muss. Dabei lassen sich wiederum läsionsgerichtete Verfahren zur Behandlung einzelner bis multipler AK sowie feldgerichtete Verfahren zur Behandlung großflächig befallener Hautareale im Sinne einer Feldkanzerisierung abgrenzen.

2.1 Physikochemisch-ablative Verfahren

2.1.1 Exzision, Shave-Exzision und Kürettage

Die chirurgische Entfernung stellt ein probates und kosteneffizientes Mittel der Entfernung einer aktinischen Keratose dar. Sie kann als klassische Exzision, Shave-Exzision (Horizontalexzision) oder als Kürettage erfolgen und kommt als Therapie für bis zu 5 solitäre aktinische Keratosen in Betracht (92, 93). Die einzelnen Techniken sind dabei als gleichwertig anzusehen; eine Entscheidung soll hier aufgrund anatomischer Lage, klinischer Erscheinung sowie Expertise des Therapeuten erfolgen (72). Ein großer Vorteil ist neben der kurzen Therapiedauer die Möglichkeit der histologischen Begutachtung und Diagnosesicherung, weshalb die Methode insbesondere bei suspekten Befunden gewählt werden sollte (3). Weiterhin zeigte sich, dass die Rate an Rezidiven bei Anwendung chirurgischer Methoden ausgesprochen gering ist und diese daher eine besonders nachhaltige Form der Behandlung darstellen (94). Auffällig war, dass das Evidenzlevel hinsichtlich Wirksamkeit aufgrund eingeschränkter Studienlage deutlich niedriger als bei den übrigen Therapieverfahren liegt. Diesbezüglich erscheint die Annahme schlüssig, dass die Evaluation dieser verhältnismäßig simplen Therapieform über kostenintensive klinische Studien für entsprechende Sponsoren nur wenig attraktiv ist (2). Grundsätzliche Nachteile der Methode stellen im Übrigen die notwendige örtliche Betäubung, eine mögliche Narbenbildung bzw. Pigmentverschiebung sowie neben Wundschmerz mögliche Wundinfektionen dar (3).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass chirurgische Methoden zur Behandlung solitärer aktinischer Keratosen seit langem bekannte und nachhaltige Therapieformen darstellen, aufgrund genannter Nachteile sowie mangelhafter Studienlage bisher

jedoch nicht als Therapie erster Wahl in der breiten Praxis empfohlen werden können (2, 94). Nichtsdestotrotz soll eine chirurgische Therapie Patienten mit einzelnen AK des Grads I-III nach Olsen leitliniengerecht grundsätzlich als mögliche Behandlungsoption sowohl bei Immunkompetenz als auch bei Immundefizienz angeboten werden (72).

2.1.2 Kryochirurgie

Ebenso wie die konventionelle Chirurgie stellt die Kryochirurgie ein seit langem angewandtes und kosteneffizientes Therapieverfahren dar. Sie kommt als Behandlung von weniger als 5 solitären Läsionen in Betracht (95). Mögliche Behandlungsformen sind die offene Behandlung mittels Sprühgerät sowie die Kontakt-Behandlung mittels geschlossener Sonde. In beiden Verfahren kommt als Kühlmittel in aller Regel flüssiger Stickstoff mit einer Temperatur von -195°C zur Anwendung (3). Bei der offenen Behandlung wird das Kühlmittel direkt auf das zu behandelnde Hautareal aus einem Abstand von etwa 1cm aufgesprüht; bei der Kontakt-Behandlung erfolgt der Wärmeentzug aus dem Gewebe durch die direkte Auflage der Arbeitsfläche eines Kryoapplikators (96). Die Wirkweise beruht auf der unspezifischen Bildung intrazellulärer Eiskristalle, die bei Wiedererwärmung die Zellorganellen irreversibel schädigen und zum Tod der betroffenen epidermalen Zellen führen (97, 98). Zu unerwünschten Nebenwirkungen kann es in Form leichtgradiger Schmerzen sowie von Erythem-, Blasen- und Krustenbildung kommen; auch Hypotrichie sowie Superinfektionen sind möglich (95). Nicht selten kommt es zudem zu einer persistierenden Hypopigmentierung des behandelten Areals, da durch die Kälteexposition neben den Keratinozyten ebenso die Melanozyten absterben (3). Aufgrund fehlender Standardisierung des Anwendungsablaufs schwanken die Daten hinsichtlich des Therapieansprechens indessen stark; dieses ist bei etwa 39-88% anzusetzen und kann im Mittel mit 67% angegeben werden (2, 3). Ein wichtiger Faktor scheint die Dauer der Kälteeinwirkung zu sein: Bei Gefrierdauer unter 5s wurden Ansprechraten von 37% beobachtet, während bei Gefrierzeiten von mehr als 20s eine Rate von 83% zu detektieren war (99). Weiterhin scheint der Behandlungserfolg stark von der Erfahrung des durchführenden Arztes abzuhängen (97, 100). Nicht zuletzt spielt der vertikale Durchmesser der behandelten Läsion eine Rolle, da Keratin als gewisser thermischer Isolator fungiert, in dickeren Keratosen entsprechend in größerer Zahl vorkommt und folgerichtig den therapeutischen Erfolg zu schmälern vermag (99,

101). Hinsichtlich des Therapieeffekts zeigt sich die Kryochirurgie vergleichbar erfolgreich wie beispielsweise die konventionelle photodynamische Therapie (102). Insgesamt erscheint sie jedoch aufgrund der genannten Nachteile, hier insbesondere der möglichen dauerhaften Nebenwirkungen, zumindest im Hinblick auf die Patientenzufriedenheit der PDT sowie der topischen Anwendung von Imiquimod, Ingenolmebutat sowie 5-FU unterlegen (95, 103-105).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sich bei der Kryochirurgie grundsätzlich um ein wirksames Mittel zur Behandlung solitärer aktinischer Keratosen handelt. Therapieansprechen und Therapienachhaltigkeit schwanken jedoch durch den Mangel eines standardisierten Anwendungsablaufs sowie unterschiedlicher Praxiserfahrungen der jeweiligen Anwender im Ergebnis stark. Weiterhin kann es insbesondere bei stärker pigmentierter Haut neben unangenehmen reversiblen Begleiterscheinungen zu bleibenden Hautveränderungen kommen, über die der Patient prätherapeutisch aufgeklärt sein muss. Leitliniengerecht soll eine läsionsgerichtete kryochirurgische Behandlung einem immunkompetenten Patienten zur Behandlung einzelner wie multipler AK des Grads I-III nach Olsen standardmäßig angeboten werden (72).

2.1.3 Laser-Ablation

Die Laser-Ablation stellt eine Behandlungsalternative zur Kryochirurgie sowie zu konventionellen chirurgischen Verfahren im Falle einzelner wie multipler aktinischer Keratosen dar. Wenngleich die Methode klassischerweise als läsionsgerichtetes Verfahren geführt wird (28), kann es leitliniengerecht auch feldgerichtet zur Behandlung einer Feldkanzerisierung genutzt werden (72). Gemeinhin werden sowohl Kohlenstoffdioxidlaser als auch Erbium:YAG-Laser eingesetzt, welche jeweils ein unterschiedliches Medium zur Erzeugung von Laserlicht nutzen. Der CO²-Laser nutzt ein Gasgemisch bestehend aus Kohlenstoffdioxid, Stickstoff sowie Helium, während im Erbium:YAG-Laser mit Yttrium-Aluminium-Granat eine kristalline Verbindung zum Einsatz kommt. Das Wirkprinzip beruht auf einer Abtragung superfizieller Anteile der Epidermis durch stark lokalisierte Erhitzung, wodurch die obersten Zellschichten verdampfen und anschließend durch Proliferation unversehrter Keratinozyten aus Hautanhangsgebilden oder vom Rand des behandelten Areals ersetzt werden. Die Studienlage hinsichtlich therapeutischer Effektivität ist als sehr eingeschränkt zu werten. Es liegen nur wenige Einzelstudien mit geringen Fallzahlen

immunkompetenter Patienten vor, Studien mit immunsupprimierten Patienten fehlen. Verallgemeinernde Rückschlüsse aus besagten Studien sind daher nur beschränkt möglich. Verglichen mit der topischen Applikation von 5-Fluoruracil (5%) ergibt sich hinsichtlich der absoluten Läsionsreduktion kein signifikanter Unterschied, in der Langzeitwirkung war jedoch ein signifikanter Vorteil zum Preis eines erhöhten Nebenwirkungspotentials zu beobachten (106). Im Vergleich mit der Kryochirurgie zeigt sich die Laser-Ablation unterlegen; dies gilt ebenso hinsichtlich der Langzeitwirkung (107). Aufgrund beobachteter unterschiedlicher Langzeitwirkungen erscheint bei unterschiedlichen Studiendesigns die Annahme schlüssig, dass diese vom Ausmaß der therapierten Fläche und von der Menge der therapierten Keratosen abhängig sind (72). Obgleich indessen insgesamt eine initiale Abheilungsrate um 90% zu beobachten ist (108), erscheint die Rezidivrate mit 56% hoch (106, 108). Als ursächlich hierfür wird die mangelhafte Erfassung atypischer Keratinozyten im Bereich der Hautanhangsgebilde gemacht, welche nach Behandlungsabschluss erneut zu manifesten aktinischen Keratosen proliferieren können (3). Weitere Nachteile stellen neben einer gewissen Schmerzhaftigkeit mögliche Nebenwirkungen im Sinne persistierender Hypopigmentierungen, atropher Narbenbildung und Superinfektionen dar (2, 3, 28). Weiterhin ergibt sich zumindest in der klassischen Anwendungsform keine Möglichkeit der histologischen Sicherung, weshalb die Methode folgerichtig besonders bei suspekten Befunden der chirurgischen Entfernung als unterlegen bewertet werden muss (2). Durch Kombination mit speziellen non-invasiven Bildgebungsverfahren, ergibt sich jedoch hier die Möglichkeit, eine mit einer konventionellen histologischen Begutachtung zumindest vergleichbare Sicherheit zu erzeugen (72). Ein möglicher Kombinationspartner stellt diesbezüglich exemplarisch die konfokale Reflexionsmikroskopie (RCM) dar, deren unterstützender Einsatz bereits bei der Behandlung des BCC erfolgreich untersucht worden ist (109, 110).

Zusammenfassend handelt es sich bei der Laser-Ablation um ein alternatives Behandlungsverfahren, welches dem immunkompetenten Patienten sowohl läsionsgerichtet zur Behandlung einzelner wie multipler AK des Grads I-III nach Olsen als auch feldgerichtet zur Therapie einer Feldkanzerisierung angeboten werden kann (72). Als Erstlinientherapie kann es zum aktuellen Zeitpunkt jedoch aufgrund genannter Nachteile nicht gelten (106, 108, 111). Im Übrigen sind weitere Studien notwendig, um ein bisher sehr eingeschränktes Evidenzlevel verbessern zu können.

2.1.4 Chemische Peelings

Das Wirkprinzip dermatologischer Peelings beruht auf einer lokalisierten chemischen Zerstörung der obersten Hautschichten durch topisch applizierte Agentien. Je nach Aggressivität der eingesetzten Substanzen unterscheidet man Peelings unterschiedlicher Tiefe (112, 113). Oberflächliche Peelings tragen mit einer Penetrationstiefe bis zu 60µm die gesamte Epidermis bis in die oberflächliche Papillarschicht der Dermis ab. Je nach Intensität bzw. Verdünnung des verwendeten Agens kann auch eine geringere Eindringtiefe und damit eine Exfoliation nur bestimmter Anteile der Epidermis forciert werden. Eine große Menge chemischer Substanzen kann zu diesem Zweck verwendet werden. Häufig verwendet werden so genannte „Fruchtsäuren“, wobei es sich hier um α -Hydroxycarbonsäuren (Glycolsäure 20-70%, Milchsäure, Brenztraubensäure, Äpfelsäure, Weinsäure) handelt. Ebenso kommen β -Hydroxycarbonsäuren, hier insbesondere Salicylsäure 10-30%, zum Einsatz. Auch Jessner-Lösung (14g Salicylsäure, 14g Milchsäure und 14g Resorcin auf 100ml Ethanol) sowie Trichloressigsäure (TCA) <20% werden angewandt. Peelings mittlerer Tiefe führen indessen zu einer Abtragung bis in die obere Retikularschicht der Dermis mit einer Penetrationstiefe bis 450µm. Verwendete Agentien stellen TCA 35-50%, TCA 35% mit Glycolsäure 35%, TCA 35% mit solidem CO₂ und TCA 35% mit Jessner-Lösung dar. Tiefe Peelings führen letztlich zu einer Nekrose bis in den mittleren Bereich der dermalen Retikularschicht mit einer Penetrationstiefe um 650µm, wobei ein Phenol-Peeling nach Baker-Gordon oder TCA-Konzentrationen >50% zum Einsatz kommen können (112, 113). Die Intensität etwaiger Nebenwirkungen ist mitunter von der Tiefe des durchgeführten Peelings abhängig. Innerhalb weniger Minuten bis Stunden nach der Behandlung kann es zur lokalen Bildung von Erythemen, Irritationen, Ödemen, Pruritus und Hautbrennen kommen. Verzögert können neben Superinfektionen länger persistierende Erytheme, akneiforme Hauteruptionen und Milien auftreten. Auch anhaltende Hauttexturveränderungen und Pigmentstörungen sind beschrieben (113). Dunkelhäutige Menschen sind dabei bei Anwendung mitteltiefer und tiefer Peelings für bleibende Pigmentschäden im Sinne persistierender Hypopigmentierungen besonders gefährdet, weshalb die Anwendung unter Vorsicht erfolgen muss (112). Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie beispielsweise anaphylaktische Reaktionen oder relevante Narbenbildungen, gelten als selten (113). Zur Therapie der aktinischen Keratose wurden bisher hauptsächlich Behandlungsversuche mit TCA durchgeführt.

Bei der Anwendung werden zunächst sensible Hautareale wie die Nasolabialfalte oder Teile der Augenhöhle mit schützender Vaseline bestrichen. Anschließend erfolgt die topische Applikation der verdünnten Säure unter Verwendung eines Wattetupfers oder eines kleinen Pinsels direkt auf das Behandlungsfeld. Danach erfolgt eine bestimmte Einwirkzeit, wobei regelhaft auf eine Weißverfärbung der Haut im Sinne einer charakteristischen Reifbildung denaturierender Proteine gewartet wird. Folgend wird die Säure auf der Haut durch Spülung mit klarem Wasser oder Natriumbikarbonat-Lösung 10-15% neutralisiert (112). Bisher liegen nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien vor, die sich mit dieser Therapieoption auseinandersetzen. Eine ältere Studie vergleicht ein Peeling mittels TCA 35% in Kombination mit Jessner-Lösung gegen 5-FU 5% im Rahmen eines direkten Halbseitenvergleichs an 15 Patienten. Mit beiden Behandlungsmethoden gelang eine durchschnittliche Reduktion sichtbarer AK um 75%, wobei die Mehrheit der Patienten das Peeling aufgrund einmaliger Applikation gegenüber dreiwöchiger Applikation der 5-FU-Creme präferierte (114). In einer Studie, welche ein Peeling mittels TCA 35% mit konventioneller ALA-PDT verglich, zeigte sich eine totale Läsionsreduktion von 31,9% bei TCA gegenüber 58,0% bei ALA-PDT. Eine vollständige bis nahezu vollständige Abheilung wurde dabei bei 54,4% der Patienten mit ALA-PDT, jedoch nur bei 11,8% der Patienten mit TCA-Peeling erzielt. TCA 35% zeigte sich damit hinsichtlich Effektivität der konventionellen ALA-PDT deutlich unterlegen, wenngleich die Patienten der PDT-Gruppe signifikant stärkeres Schmerzempfinden äußerten. Bei 21,4% der mittels TCA behandelten Patienten kam es zudem zu Narbenbildung (72, 115). Eine weitere Studie verglich ein Peeling mittels TCA 25% mit herkömmlicher Kryotherapie an 44 Patienten. In der Kryochirurgie-Gruppe zeigte sich eine Rate guten Ansprechens von 72,8%, während in der TCA-Gruppe lediglich eine Rate guten Ansprechens von 40,9% zu detektieren war. 36,4% der mit TCA behandelten Patienten zeigten ein schwaches Ansprechen; in der Kryochirurgie-Gruppe war dies nur bei 4,5% der Fall. TCA 25% zeigte sich damit hinsichtlich Effektivität der Kryochirurgie unterlegen. Die Nebenwirkungen waren ähnlich (116).

Aufgrund der eher negativen Studienergebnisse bei noch stark eingeschränkter Studienlage kann aktuell leitliniengerecht keine Therapieempfehlung erfolgen (72). Um Evidenz des Einsatzes chemischer Peelings in der Therapie aktinischer Keratosen zu etablieren, sind folgerichtig weitere Studien notwendig.

2.2 Medikamentös-topische Verfahren

2.2.1 Topisches Imiquimod

Die Behandlung mit Imiquimod stellt eine topische Behandlungsoption dar, die in Form einer Creme im häuslichen Umfeld selbstständig vom Patienten angewandt werden kann. Bei Imiquimod handelt es sich um eine Imidazochinolon-Verbindung, welche als Agonist des Toll-like Rezeptors 7 (TLR7) über NF- κ B durch Aktivierung und Verstärkung verschiedener körpereigener Abwehrprozesse immunmodulatorisch zu agieren vermag (117, 118). Durch die direkte Stimulation von Monozyten und Makrophagen sowie durch die Aktivierung dendritischer Zellen wie beispielsweise der Langerhans-Zellen der Epidermis werden pro-inflammatorische Zytokine freigesetzt, die das allgemeine Aktivitätsniveau von Phagozyten, natürlichen Killerzellen und dendritischen Zellen erhöhen (119). Eine besondere Bedeutung kommt hierbei TNF- α und INF- α zu, aber auch IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, p40, G-CSF, GM-CSF, MIP und MCP-1 spielen eine Rolle. Auch der Apoptose wird über TLR-vermittelte Stimulation von Bcl2-/Bax in höheren Dosen effektiv Vorschub geleistet (118). Im Übrigen wurde über Hemmung von FGF und MMP9 sowie über Aktivierung von TIMP eine relevante gefäßbildungshemmende Eigenschaft beschrieben (120). Ein großer Vorteil der Behandlung stellt eine begleitende Mitbehandlung makroskopisch nicht ersichtlicher subklinischer Läsionen dar, welche sich im Therapieverlauf demaskieren. Letztlich ist damit die Zahl der tatsächlich behandelten Läsionen größer, als die der initial identifizierten (95).

Als Nebenwirkung kann es neben Juckreiz, Brennen und Schuppung mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Bildung durchaus intensiver Erytheme, Bläschen und Krusten kommen; auch grippeähnliche Allgemeinsymptome sind beschrieben (28). Eine umfassende Aufklärung des Patienten über die zu erwartenden Nebenwirkungen ist zur Förderung der Compliance unumgänglich.

Im Handel werden zwei verschiedene Dosierungen angeboten. Imiquimod 5% (Aldara®) ist seit 2006 am immunkompetenten Erwachsenen zur Behandlung nicht-hypertropher/nicht-hyperkeratotischer aktinischer Keratosen im Gesicht oder am Kapillitium bis zu einer maximalen Behandlungsfläche von 25cm² zugelassen (72). Die Behandlung erfolgt über 4 Wochen, wobei die imiquimodhaltige Creme dreimalig pro Woche auf das zu behandelnde Areal aufgetragen und für 8 Stunden *in situ* verbleiben soll. Nach vierwöchiger Pause wird das Ergebnis evaluiert; je nach Bedarf kann dann

ein erneuter Behandlungszyklus angeschlossen werden (121). Mit diesem Therapieprotokoll gelang im Vergleich zu einer ursprünglichen 16-wöchigen Version eine signifikante Verringerung der Therapiedauer bei vergleichbarer Wirksamkeit (122, 123). Die komplette Abheilungsrate ist bei etwa 63,3% für den Zyklus über 16 Wochen und bei etwa 56,3% für den Behandlungszyklus über 4 Wochen anzugeben (124). Im direkten Vergleich zeigt sich Imiquimod 5% in der Langzeit-Wirkung sowohl der kryochirurgischen Behandlung (125) als auch der Behandlung mit Diclofenac (126, 127) überlegen. Gegenüber 5-FU ergibt sich ein uneinheitliches Bild: Während sich Imiquimod hinsichtlich der Langzeit-Wirkung in einer Studie als überlegen zeigt (125), präsentiert es sich in einer anderen Studie als unterlegen, wobei hier die Daten teilweise deutlich von andernorts erhobenen Daten abweichen (128). Einzelne Daten liegen im Übrigen auch zur Behandlung immunsupprimierter Patienten nach Organtransplantation vor, wobei eine Abheilungsrate von 62,1% zu verzeichnen war und es zu keinerlei Beeinträchtigungen der transplantierten Organe kam (129). Nichtsdestotrotz besteht aktuell seitens des Herstellers keine Zulassung für Imiquimod am immunsupprimierten Patienten; weitere Studien stehen noch aus. Die Indikation zum Einsatz am immunsupprimierten Patienten ist entsprechend streng zu stellen (28). Leitliniengerecht sollte Imiquimod 5% dem immunkompetenten Patienten sowohl läsionsgerichtet zur Therapie einzelner AK als auch feldgerichtet zur Behandlung multipler AK und bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Das Evidenzlevel zeigt sich hierbei bei der feldgerichteten Therapie etwas besser. Auch bei vorliegender Immunsuppression kann ein Angebot erfolgen, wobei explizit auf die fehlende Zulassung hinzuweisen ist. In allen Fällen gilt die Empfehlung für leicht- bis mittelgradige Läsionen des Grads I-II nach Olsen (72).

Imiquimod 3,75% (Zyklara®) ist seit 2012 am immunkompetenten Erwachsenen zur Behandlung nicht-hypertropher/nicht-hyperkeratotischer aktinischer Keratosen im Gesicht oder am Kapillitium mit einer Behandlungsfläche von mindestens 25cm² bis maximal 200cm² zugelassen (72). Die Zahl der im Therapiefeld insgesamt behandelten Läsionen ist für den Therapieerfolg irrelevant (130). Die Behandlung erfolgt über einen Zeitraum von insgesamt 6 Wochen, wobei die imiquimodhaltige Creme zunächst über einen Zeitraum von 2 Wochen täglich auf die Haut aufzutragen ist. Nach zweiwöchiger Pause erfolgt sodann ein erneuter zweiwöchiger Behandlungszyklus (131). Über mehrere Studien im Vergleich Imiquimod 3,75% gegen Placebo ist insgesamt eine vollständige Abheilungsrate von etwa 39,9%

anzugeben (124). Die Wirksamkeit ist auch bei Feldkanzerisierung durch Studien untermauert (124, 132). Die Datenlage ist weniger ausführlich als für Imiquimod 5%, erscheint jedoch hinreichend gestützt. Leitliniengerecht sollte Imiquimod 3,75% feldgerichtet bei multiplen AK oder bei Feldkanzerisierung immunkompetenten Patienten mit AK des Grads I-II nach Olsen angeboten werden (72).

2.2.2 Topisches 5-Fluoruracil

Bei 5-Fluoruracil (5-FU) handelt es sich um ein Derivat der Nukleinbase Uracil, dessen aktive Form 5-Fluorodesoxyuridin-Monophosphat als Antimetabolit agiert. Durch strukturelle Ähnlichkeit zu Thymin bzw. Uracil wird er bei der Replikation fälschlicherweise an derer statt in den Strang integriert und bewirkt eine Hemmung der Thymidilat-Synthase, was über Verhinderung der Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat zu Desoxythymidinmonophosphat letztlich einen Strangabbruch induziert. Ähnlich wird bei der Transkription die Bildung fehlerhafter RNA bewirkt, was im Folgenden zu einer Unterbrechung der Proteinbiosynthese führt. Als klassisches Zytostatikum ist die Wirkung von 5-FU damit ungerichtet, wenngleich maligne entartete Zellen im Sinne erhöhter proliferativer Aktivität in erhöhtem Maße geschädigt werden. In der Malignomtherapie häufig als intravenöses Systemtherapeutikum eingesetzt, wird 5-FU bei Therapie der AK in topischer Form als 5%-ige Creme oder als 0,5%-iger Lack unter Addition 10%-iger Salicylsäure eingesetzt (72).

5-FU als 5%-ige Creme (Efudix®) kann in Deutschland zur topischen Therapie bis zu einer maximalen Fläche von 500cm² verwendet werden (72). Die Creme wird zweimal täglich für eine Dauer von bis zu 4 Wochen dünn und direkt auf die zu behandelnden Läsionen aufgetragen. Als Teil der regulären Arzneimittelwirkung kommt es zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion mit Ausbildung durchaus schmerzhafter Erytheme und Hauterosionen (133). Teilweise lassen sich auch Bläschenbildung sowie größere Hautulzerationen beobachten. Systemische Nebenwirkungen im Sinne von Enterotoxizität, Stomatitis, Mukositis, Myelosuppression und Nervenschädigung gelten als ausgesprochen selten und sind als Folge des Zusammenspiels unsachgemäßer Anwendung sowie individueller prädisponierender Faktoren beschrieben (133). Hinsichtlich der Wirksamkeit wird eine Remissionsrate von 38-43% berichtet (134, 135), wobei sich in einer Studie in 33% der Fälle das Behandlungsfeld als klinisch vollständig läsionsfrei präsentierte und in 67% der Fälle die Abheilung auch

histopathologisch zu bestätigen war (125). Hinsichtlich der histopathologischen Abheilung zeigt sich in besagter Studie eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Kryotherapie bei gleichzeitiger Unterlegenheit gegenüber einer Therapie mit Imiquimod-Creme 5%. Insgesamt ergibt sich aber bei Vergleich von 5-FU 5% mit Imiquimod 5% ein bereits beschriebenes widersprüchliches Bild, sodass aktuell keine abschließende Aussage hinsichtlich Überlegenheit bzw. Unterlegenheit im direkten Vergleich getroffen werden kann. Insgesamt wird in einer systematischen Übersichtsarbeit, welche die Ergebnisse 13 randomisierter kontrollierter Studien einschloss, letztlich von einer vollständigen Klärung der Läsionen in durchschnittlich 49,0% der Fälle berichtet (136).

Leitliniengerecht sollte eine Therapie mit 5%-igem 5-FU zur Behandlung aktinischer Keratosen im Grad I-II nach Olsen sowohl im Falle einzelner wie multipler Läsionen, als auch bei Feldkanzerisierung angeboten werden (72). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit in erster Linie hinsichtlich einzelner bzw. multipler Läsionen am immunkompetenten Erwachsenen untersucht worden ist. Bei Feldkanzerisierung sind daher primär andere Verfahren zu präferieren; auch bei Immunsuppression handelt es sich nicht um die Methode der Wahl (95, 137). Belastbare Daten hinsichtlich der Wirksamkeit bei hyperkeratotischen Läsionen des Grads III nach Olsen liegen ebenfalls bisher nicht vor (72).

0,5%-iges 5-FU in Kombination mit 10%-iger Salicylsäure kann in Formulierung als Lack (Actikerall®) in Deutschland zur topischen Therapie bis zu einer maximalen Fläche von 25cm² verwendet werden. Die Salicylsäure verstärkt als Keratolytikum die zytostatische Wirkung des 5-FU (72). Der Lack wird einmal täglich für die Dauer von maximal 12 Wochen direkt auf die zu behandelnden Läsionen aufgetragen (138). Das Nebenwirkungsprofil ist dabei grundsätzlich vergleichbar mit dem der 5%-igen 5-FU-Creme, es tritt die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf die Salicylsäure hinzu (138). Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte in einer Studie in einer Kontrolluntersuchung 20 Wochen nach Behandlungsbeginn eine vollständige klinische Abheilung der Läsionen in 55,4% der Fälle erzielt werden, wobei insgesamt 74,5% der Läsionen als geklärt gelten konnten. Bioptisch waren in 72,0% der Fälle keine AK mehr nachweisbar (139). In der gleichen Studie ergab sich eine Überlegenheit gegenüber topischem Diclofenac, wo nur 54,6% der Läsionen als geklärt erachtet wurden, wobei in 59,1% der Fälle bioptisch keine AK mehr nachweisbar waren und die vollständige klinische Abheilung mit 32,0% angegeben wird. In einer Folgestudie 12 Monate später

zeigten sich in der 5-FU-Gruppe 85,8% der initial therapierten Läsionen nach wie vor klinisch unauffällig, wobei dies bemerkenswerterweise auch für 79,8% der mit Placebo behandelten Läsionen galt (140). Hinsichtlich der Langzeitwirkung scheinen also noch weitere Studien notwendig zu sein (72). In einer anderen Studie wurde die Wirksamkeit bei Feldkanzerisierung untersucht. Hier zeigte sich 8 Wochen nach Behandlungsende eine vollständige Abheilung der Läsionen in 49,5% gegenüber 18,2% der Fälle bei Placebo (141). Ein erhobener TSQM wird in der Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“ mit 69,2 angegeben, in der Subkategorie „Wirksamkeit“ mit 70,8. Eine weitere Studie konnte zudem im Vergleich mit der Kryochirurgie bei histologischen Remissionsraten von 62,1% gegenüber 41,9% eine überlegene Wirksamkeit bei der Behandlung hyperkeratotischer Läsionen des Grads III nach Olsen feststellen. In 33% der Fälle konnte eine vollständige Abheilung, in 51,5% eine partielle Abheilung erreicht werden (142).

Leitliniengerecht sollte 5-FU 0,5% in Kombination mit Salicylsäure 10% immunkompetenten Patienten mit AK des Grads I-II sowohl zur Therapie einzelner wie multipler Läsionen, als auch bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Das Evidenzlevel hinsichtlich der Therapie einzelner bzw. multipler AK zeigt sich dabei verglichen mit 5%-igem 5-FU etwas schlechter, während es sich hinsichtlich der Therapie einer Feldkanzerisierung etwas besser präsentiert (72).

2.2.3 Topisches Ingenolmebutat

Bei Ingenolmebutat handelt es sich um ein Diterpen, welches ursprünglich aus dem Saft der Garten-Wolfsmilch (*Euphorbia peplus*), einer krautigen Pflanzenart aus der Gattung der Wolfsmilchgewächse (*Euphorbiaceae*) isoliert wurde. Die Wirkweise der Substanz ist noch nicht vollständig verstanden, obschon zwei wesentliche Mechanismen daran Anteil zu haben scheinen. Einerseits wurde bei Ingenolmebutat eine zytotoxische Wirkung beobachtet, die direkten Zelltod induziert. Andererseits kommt es zu einer ausgeprägten lokalen Entzündungsreaktion, wobei gleichsam Zytokine wie Chemokine beteiligt sind und sich das Aktivitätsniveau von neutrophilen Granulozyten erhöht (143). Die Anwendung erfolgt einmal täglich über die Dauer von 3 Tagen, wobei die Substanz in Formulierung als Gel (Picato®) direkt auf das zu behandelnde Hautareal aufgetragen wird. Die maximale Behandlungsfläche darf dabei 25cm² nicht überschreiten (144). Je nach Anwendungsort werden zwei unterschiedliche Dosierungen empfohlen: Ingenolmebutat 150µg wird für die Therapie

des Gesichts und des Kapillitiums verwendet, Ingenolmebutat 500µg wird für die Behandlung des Körperstamms und der Extremitäten verwendet. Bereits wenige Stunden nach Anwendung kommt es sehr häufig zu ausgeprägten Lokalreaktionen mit Bildung von Erythemen, Erosionen, Exfoliationen, Bläschen und Pusteln sowie Krusten. Sehr häufig wird dies von Schmerzen brennenden Charakters sowie von Hautschwellung und Pruritus begleitet. Bei fazialer Anwendung werden zudem teils ausgeprägte periorbitale Ödeme beobachtet. Gelegentlich kann es zu Parästhesien, Ulzerationen sowie Pigmentstörungen kommen (144). Wenngleich die unmittelbaren Nebenwirkungen regelhaft deutlich ausgeprägt sind, lässt sich ebenso regelhaft nach bis zu 2 Wochen eine folgenlose Abheilung beobachten (2). Narbenbildungen sind selten (144). Selten wurden zudem allergische Reaktionen mit Lippenanschwellung und Atemnot beobachtet (3). Die kurze Behandlungsdauer erscheint vor allem bei Patienten mit geringer Therapieadhärenz wertvoll, wobei Patienten in jedem Fall über die zu erwartenden unangenehmen Hautreaktionen aufzuklären sind (28). Hinsichtlich der Wirksamkeit betrug in einer Studie die vollständige Klärung der Läsionen 34,1% bei Anwendung am Stamm und an den Extremitäten sowie 42,2% bei Anwendung im Gesicht und am Kapillitium (145). In einer Folgestudie 12 Monate später zeigten sich von allen Patienten mit anfänglich vollständiger Klärung der Läsionen noch 86,8% bzw. 87,2% läsionsfrei (146).

Obleich die initiale Datenlage vielversprechend erschien, verdichteten sich nach Auswertung diverser Langzeitdaten Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz maligner Hauttumore im Anwendungsareal nach stattgehabter Ingenolmebutat-Therapie. Während anfänglich noch ein erhöhtes Auftreten von Keratoakanthomen beschrieben worden war, zeigte sich in einer Studie, die Ingenolmebutat mit Imiquimod verglich, eine signifikant höhere Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Hierbei traten bei 3,3% der Patienten der Ingenolmebutat-Gruppe im behandelten Areal Plattenepithelkarzinome auf, in der Imiquimod-Gruppe waren es nur 0,4% (147). Ähnliche Ergebnisse sind auch bei Untersuchung von Ingenoldisoxat, einem Ingenolmebutat sehr ähnlichem Ester, beobachtet worden (147). Nachdem bereits im September 2019 zur vorsichtigen Anwendung von Ingenolmebutat bei Patienten mit positiver Malignomanamnese der Haut geraten worden war, erfolgte im Januar 2020 die Anordnung zum Ruhen der Arzneimittelzulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (147, 148). Die Rücknahme der Marktzulassung erfolgte letztlich im Februar 2020, womit Ingenolmebutat als Arzneimittel zur Behandlung von AK in der

europäischen Union nicht mehr verkehrsfähig ist (149). Bis dahin sollte es leitliniengerecht zur feldgerichteten Therapie bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen angeboten werden (72). An dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass Ingenolmebutat außerhalb der europäischen Union nach wie vor angewandt wird und im Rahmen dessen ein anerkanntes Therapeutikum darstellt.

2.2.4 Topisches Diclofenac

Bei dem NSAR Diclofenac handelt es sich um einen potenten Inhibitor von Cyclooxygenasen (COX), wobei insbesondere das Isoenzym COX2 ein Target des Medikaments darstellt (64). COX stellen ein zentrales Element im Stoffwechselsystem der Arachidonsäure und der Eicosanoide dar. Obgleich der vollständige Wirkmechanismus noch nicht verstanden ist, scheint die Unterbrechung des Arachidonsäurestoffwechsels und die daraus resultierende Blockade der Prostaglandinsynthese das wesentliche Element darzustellen. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese ließ sich neben antiangiogenetischen Prozessen eine gesteigerte tumorale Apoptose beobachten (150). Neuere Studien verweisen auf eine Reduktion von IDO1, welche durch COX induziert wird. IDO1 ist eine Dioxygenase, deren Aktivität maligne transformierten Zellen hilft, sich der körpereigenen Immunabwehr zu entziehen (151). In einer anderen Studie ließen sich in AK nach Behandlung mit Diclofenac deutlich geringere Spiegel von Aminosäuren und Laktat nachweisen; außerdem war eine gesteigerte Infiltration von CD8+ T-Zellen mit erhöhter Expression von mRNA für IFN- γ zu beobachten (152). Diclofenac-Natrium ist formuliert als 3%-iges Gel kombiniert mit Hyaluronsäure 2,5% (Solaraze®) seit 2011 in Deutschland zur topischen Behandlung von AK am Erwachsenen zugelassen. Die Anwendung erfolgt zweimal täglich für die Dauer von 60-90 Tagen. Eine Flächenbegrenzung gibt es nicht, jedoch dürfen maximal 8g des Gels täglich angewandt werden (153). Häufige Nebenwirkungen stellen lokalisiert Pruritus, Erytheme, Ödeme und Exfoliation dar, wobei diese in der Mehrheit als mild zu beurteilen sind (154). Systemische Nebenwirkungen gelten bei sachgemäßer Anwendung als sehr selten; anaphylaktische Reaktionen auf das Diclofenac sind zumindest möglich (153). Hinsichtlich der Wirksamkeit ist in der Literatur ein komplettes patientenbezogenes Ansprechen von 33-50% gegenüber 10-20% bei Behandlung mit Vehikel beschrieben. Die Beurteilung der globalen Wirksamkeit als „komplett verbessert“ wurde dabei durch den Untersucher in 31-47% der Fälle

gegenüber 10-19% bei Vehikel vergeben (155, 156). Die vollständige Abheilung lässt sich indessen mit 29-38% gegenüber 10-17% bei Behandlung mit Vehikel angeben (154, 157). Zur Wirkungsbeurteilung liegen auch Metaanalysen bzw. systematische Übersichtsarbeiten vor. In einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahre 2014 wird ein komplettes patientenbezogenes Ansprechen von 24,7% postuliert; in einer systematischen Übersichtsarbeit von 2009 ließ sich wiederum eine komplette läsionsbezogene Abheilung in 89% der Fälle beobachten (124, 136). In einer weiteren Einzelstudie, die die Wirksamkeit bei Immunsuppression am organtransplantierten Patienten überprüfte, ergab sich eine Rate vollständiger Abheilung von 41% gegenüber 0% bei Behandlung mit Vehikel. Ein Rezidiv war hier in 55% der Fälle nach durchschnittlich 9,3 Monaten zu beobachten (158).

Leitliniengerecht sollte eine Therapie mit Diclofenac 3% in Hyaluronsäure 2,5% immunkompetenten Patienten zur Therapie einzelner wie multipler AK angeboten werden. Die gleiche Empfehlung gilt zur Behandlung bei Feldkanzerisierung, wobei sich hier das Evidenzlevel etwas schlechter zeigt. Auch bei vorliegender Immunsuppression ist Diclofenac 3% in Hyaluronsäure 2,5% eine Behandlungsoption und sollte dem Patienten zur Therapie einzelner wie multipler AK angeboten werden. In allen Fällen bezieht sich die Empfehlung auf leicht- bis mittelgradige Läsionen des Grads I-II nach Olsen (72).

2.2.5 Photodynamische Therapie

Der Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie beruht im Allgemeinen auf einer Inkubation der Haut mit einer photosensibilisierenden Substanz, welche sich dabei vordergründig in den bösartig transformierten Zellen anreichert. Bei Lichteinstrahlung wird die Substanz dann zellschädigend aktiv, was letztlich zum Tod der betroffenen Zellen führt. Im Speziellen handelt es sich bei diesen Photosensibilatoren um Vorläufermetabolite des endogenen Hämstoffwechsels, welche dann im Gewebe zu photosensiblen Porphyrinen wie Protoporphyrin IX umgewandelt werden. Die bevorzugte Anreicherung in neoplastischem Gewebe beruht auf einer Neigung gesteigerter Porphyrinsynthese sowie veränderter Membranpermeabilität ebendort (159). Unter Lichtexposition wird nun die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies induziert, indem die Porphyrine unter Energietransfer in die Umgebung auf ein erhöhtes energetisches Level gehoben werden. Als Folge tritt eine nachhaltige Schädigung der zellulären Integrität auf, was sowohl zu Apoptose als

auch zu Nekrose führen kann (160). Als Substanzen kommen 5-Aminolävulinat (ALA) und Methyl-Aminolävulinat (MAL) zum Einsatz. Während sich bei ALA höhere Konzentrationen an Porphyrinen nachweisen lassen, scheint sich MAL selektiver für neoplastisches Gewebe zu zeigen (159). In der Praxis werden die Stoffe über zwei unterschiedliche Prozeduren der Lichttherapie zugeführt, welche nun im Folgenden dargestellt werden sollen.

2.2.5.1 Konventionelle photodynamische Therapie

Bei der konventionellen photodynamischen Therapie erfolgt zunächst per Alkoholdesinfektion eine Entfettung des zu behandelnden Hautareals, anschließend werden per Kürette oder Spatel etwaige Krusten und Hautschuppen entfernt. Nach Applikation der ALA- bzw. MAL-Formulierung und entsprechender Inkubationszeit unter lichtundurchlässiger Okklusion erfolgt dann letztlich eine Bestrahlung mit Rotlicht. ALA in klassischer Formulierung als Gel mit einer Wirkstoffdosis von 78mg/g (Ameluz®) wird auf einer maximalen Fläche von 20cm² etwa 1mm dick aufgetragen. Nach dreistündiger Inkubationszeit folgt eine forcierte Rotlichtexposition entweder mit einem schmalen Spektrum von etwa 630nm mit einer Lichtdosis von etwa 37 J/cm² oder mit einem breiteren und kontinuierlichen Spektrum im Bereich zwischen 570 und 670nm mit einer Dosis von 75 bis 200 J/cm² (161). Regelmäßig kommt es zu deutlichen Lokalreaktionen, welche neben Rötungen und Brennen in erster Linie Juckreiz, Ödembildung, Schuppung, Parästhesien, Verhärtungen und Verkrustungen umfassen können. Insbesondere kann es noch während der Anwendung zu teilweise sehr ausgeprägtem Schmerzempfinden kommen, aufgrund dessen sogar vereinzelte Fälle einer transienten globalen Amnesie beschrieben sind (161). Nach 3 Monaten sollte in einer Nachkontrolle das Therapieansprechen evaluiert und falls notwendig ein weiterer Behandlungszyklus angeschlossen werden (72). Hinsichtlich der Wirksamkeit wird in einer Netzwerk-Metaanalyse eine komplette Abheilungsrate pro Patient um 75,8% gegenüber 6,9% bei Placebo postuliert (124). Es wird zudem von einer Rezidivrate von 22% nach 12 Monaten berichtet (162). Hinsichtlich der Patientenzufriedenheit wurde im Rahmen einer Studie aus dem Jahre 2013 an 44 Patienten eine Befragung per TSQM durchgeführt (163). In der Subkategorie „Wirksamkeit“ wurde ein Score von 67 erreicht. In der Subkategorie „Komplikationen“ wurde ein Score von 100, in der Kategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ ein Score von 53 und in der Kategorie „Gesamtzufriedenheit“ ein Score von 61 erreicht. Es war zu resümieren, dass die

Patientenzufriedenheit signifikant mit Zunahme der Größe des Behandlungsareals sinkt (163). Als Alternative zur Formulierung als Gel zur Therapie einzelner AK steht ein selbstklebendes ALA-Pflaster mit 8mg Wirkstoff (Alacare®) zur Verfügung. Nach vierstündiger Inkubationszeit schließt sich eine Bestrahlung per Schmalband-Lichtquelle in einem Spektrum von $630\pm 3\text{nm}$ mit einer Dosis von $37\text{J}/\text{cm}^2$ an. Es dürfen in einer Sitzung nicht mehr als 6 Pflaster gleichzeitig angewandt werden (164). Die Wirksamkeit präsentiert sich ähnlich wie bei der Anwendung als Gel: Es zeigt sich eine komplette patientenbezogene Abheilung um 74%, während läsionsbezogen bei 86% aller behandelten AK eine komplette Abheilung festzustellen war (165).

Alternativ zu ALA kann zur Behandlung einzelner wie multipler AK eine MAL-haltige Creme in Konzentration von $160\text{mg}/\text{g}$ angewandt werden. Die Vorbereitung ist identisch. Die Creme wird per Spatel etwa 1mm dick auf die zu behandelnden Läsionen aufgetragen, danach erfolgt eine dreistündige Okklusion. Wie bei ALA erfolgt anschließend eine Rotlichtbestrahlung entweder in einem schmalen Spektrum von 630nm mit einer Gesamtdosis von $37\text{J}/\text{cm}^2$ oder in einem breiteren, kontinuierlichen Spektrum von $570\text{-}670\text{nm}$ mit einer Gesamtlichtdosis von $75\text{J}/\text{cm}^2$. Als maximale Lichtintensität wird $200\text{mW}/\text{cm}^2$ angegeben (166). Wesentliche Unterschiede im Nebenwirkungsprofil sowie im kosmetischen Endergebnis zu ALA zeigen sich nicht (167). Hinsichtlich der Wirksamkeit wird in der Literatur eine komplette patientenbezogene Abheilung in 59,2-68,4% der Fälle gegenüber 6,9-14,9% bei Placebo postuliert, wobei läsionsbezogen die vollständige Ansprechrate nach 3 Monaten bei 83,3-86,2% gegenüber 28,7-52,2% bei Placebo angegeben wird (168, 169). Bei direktem Vergleich zwischen ALA und MAL sind nach 3 Monaten komplette patientenbezogene Abheilungsraten von 78,2% bei ALA und 64,2% bei MAL gegenüber 17,1% bei Placebo beschrieben (167). In einer Follow-Up-Studie war hier nach 12 Monaten noch bei 47% der Patienten der ALA-Gruppe eine vollständige Abheilung zu diagnostizieren, in der MAL-Gruppe waren es 36% (162). In einer anderen Studie wird eine komplette Abheilungsraten der behandelten Therapiefelder zu 46,7% bei MAL und zu 40,0% bei ALA postuliert; der Unterschied war nicht signifikant (170). Es liegen auch Daten zum Einsatz der konventionellen MAL-PDT bei Immunsuppression vor. Unter Anwendung an 17 organtransplantierten Patienten zeigte sich eine Rate kompletten läsionsbezogenen Ansprechens von 90,3% gegenüber 0% bei Placebo, wobei sich in 75,4% der Fälle ein vollständiges Ansprechen des gesamten Behandlungsfelds zeigte (171).

Leitliniengerecht sollte dem immunkompetenten Patienten eine konventionelle photodynamische Therapie mit ALA oder MAL feldgerichtet sowohl zur Behandlung einzelner wie multipler AK als auch bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Im Falle von Immunsuppression sollte eine konventionelle photodynamische Therapie mit MAL angeboten werden, wobei explizit auf eine Rotlichtquelle mit einem Spektrum von 630nm verwiesen wird. Die Empfehlung bezieht sich in beiden Fällen auf leicht- bis mittelgradige AK des Grads I-II nach Olsen (72).

2.2.5.2 Photodynamische Therapie mit Tageslicht

Die photodynamische Therapie mit Tageslicht stellt eine seit 2015 zugelassene Alternative zur konventionellen Form mit Rotlichtbestrahlung dar. Sie erfolgt leitliniengerecht mit MAL (72). Zunächst wird das Behandlungsareal mit Sonnenschutzcreme bestrichen. Anschließend folgt wie üblich die Entfernung etwaiger Krusten und Schuppen, jedoch ohne vorangehende Entfettung. Zusätzlich wird die Haut im Behandlungsgebiet künstlich aufgeraut. Nach Applikation der Creme wird kein Okklusionsverband angelegt; die Tageslichtexposition soll spätestens 30 Minuten nach Auftragen der Creme beginnen. Sie soll ununterbrochen für 2 Stunden erfolgen, wobei im Vorfeld geeignete Wetterbedingungen zu eruieren sind. Laut Hersteller wird ein regenfreier Aufenthalt im Freien unter erträglichen Bedingungen vorausgesetzt, wobei der Patient im Falle eingeschränkten Wohlbefindens bei intensiver Sonnenstrahlung an sehr heißen Tagen natürlichen Schatten im Freien aufsuchen darf (166). Im mitteleuropäischen Raum wird die Therapie in den Monaten zwischen April bis September empfohlen, die Rahmenbedingungen werden mit Außentemperatur über 10°C, wolkenlosem oder bedecktem Himmel und Regenfreiheit spezifiziert (72). Es liegen mehrere Studien vor, die MAL-PDT mit Tageslicht mit konventioneller MAL-PDT verglichen haben. Dabei ließ sich 12 Wochen nach Therapie eine komplette läsionsbezogene Abheilung von 70-89% bei der Tageslicht-PDT gegenüber 74-93% bei der konventionellen Form feststellen. Damit präsentierte sich die Tageslicht-PDT der konventionellen PDT als nicht unterlegen, wobei die Patienten aus der Tageslicht-Gruppe signifikant geringeres Schmerzerleben äußerten (172, 173). In einer weiteren Studie zeigte sich hinsichtlich der durchschnittlichen Reduktion behandelter AK zwischen beiden Behandlungsmethoden kein signifikanter Unterschied bei gleichzeitig signifikanter Schmerzreduktion in der Gruppe mit Tageslicht-PDT (174). In einer weiteren Studie, welche das ganzheitliche Kosten-Nutzen-Verhältnis zwischen

Tageslicht-PDT und konventioneller PDT verglichen, zeigten sich signifikant geringere Kosten für die Tageslicht-PDT bei jedoch geringerer Effizienz gegenüber der konventionellen PDT (175).

Leitliniengerecht sollte eine photodynamische Therapie mit Tageslicht unter Anwendung von MAL feldgerichtet sowohl zur Therapie einzelner wie multipler AK als auch bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Die Empfehlung bezieht sich dabei explizit auf leicht- bis mittelgradige AK des Grads I-II nach Olsen sowie auf immunkompetente Patienten (72).

2.3 Weitere Therapieansätze

Es gibt ein breites Spektrum an verschiedenen weiteren Substanzen oder Methoden, deren Einsatz zur Behandlung aktinischer Keratosen diskutiert wird. Aufgrund fehlenden Nutznachweises, ungenügender Datenlage oder geringer Studienqualität kann jedoch aktuell keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

2.3.1 Retinoide

Bei Retinoiden handelt es sich um strukturelle Abkömmlinge des fettlöslichen Diterpenoids Retinol, welches gemeinhin als Vitamin A1 bezeichnet wird. Retinol und seine Metabolite haben im Organismus über unterschiedliche Mechanismen Anteil an mannigfaltigen Prozessen. Die Wirkung wird dabei sowohl über nukleäre Retinoid-Rezeptoren als auch über spezielle Retinoid-bindende-Proteine (RBP) vermittelt. Während Retinoid-Rezeptoren als Transkriptionsfaktoren agieren und damit die Aktivität zahlreicher Gene regulieren, stellen RBP zentrale Mediatoren der Speicherung, des Transports und letztlich auch der Wirkungsvermittlung von Retinoiden im Körper dar (176). Als einer der Effekte der Retinoid-Wirkung lässt sich eine Stimulation des Immunsystems beobachten, wobei beispielsweise die Aktivität zytotoxischer T-Zellen stimuliert wird (177). Andere Effekte dienen der Regulation des Zellzyklus und bilden wichtige Etappen insbesondere der keratinozytären Zelldifferenzierung ab. Während die einzelnen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind, lassen sich unter anderem eine Erhöhung der Spiegel intrazellulärer Kaspasen und eine Up-Regulation von p53 beobachten, womit Keratinozyten letztlich gegenüber einer möglichen Apoptose sensibilisiert werden (178). Retinoide stellen therapeutisch unter anderem ein wichtiges Instrument in der Therapie der Akne vulgaris dar. Der Einsatz in der Therapie von AK in topischer oder systemischer Form wurde und wird wegen der immunostimulativen und proliferationsregulierenden Eigenschaften diskutiert. Mehrere teilweise ältere Studien haben den Sachverhalt in unterschiedlichen Designs untersucht, wobei regelhaft ein etwaiger Effekt nicht darstellbar, nur gering ausgeprägt oder die Studienqualität als eingeschränkt zu werten war (179-182). Eine exemplarische Studie verglich Adapalen 0,1% und Adapalen 0,3% jeweils in Formulierung als Gel gegenüber Placebo. Eine komplette, annähernd komplette oder moderate Abheilung wurde dabei in 62% der Fälle bei Behandlung mit Adapalen 0,1% erzielt; bei Adapalen 0,3% waren es 66% und bei Behandlung mit Placebo 34%. Lokale Nebenwirkungen im Sinne lokaler Hautirritationen mit Pruritus,

Exfoliationen, Rötungen und Missempfindungen traten signifikant häufiger in den Adapalen-Gruppen auf, wobei diese bei Adapalen 0,3% am häufigsten ausgeprägt waren (181). Wenngleich also ein gewisser Effekt zumindest vorhanden zu sein scheint, sind weitere Studien nötig, um eine hinreichende Schaden-Nutzen-Bewertung veranschlagen zu können. Da diese bisher fehlt, kann leitliniengerecht keine Empfehlung zur Therapie von AK mit Retinoiden erfolgen (72).

2.3.2 Resiquimod

Resiquimod weist starke Ähnlichkeit zu Imiquimod auf und agiert ebenso über die Aktivierung von TLR immunmodulatorisch. Im Gegensatz zu Imiquimod wirkt es jedoch neben Stimulation des TLR-7 zusätzlich agonistisch am TLR-8, weshalb eine erhöhte Wirksamkeit vermutet wird. Die Substanz befindet sich aktuell in der klinischen Erprobung. Eine klinische Phase-II-Studie untersuchte unterschiedliche Konzentrationen in Formulierung als Gel. Nach 24 Wochen zeigten sich je nach Dosierung 77,1 - 90,3% der Patienten als vollständig läsionsfrei. Nebenwirkungen umfassten neben Hauttrockenheit die Bildung von Erythemen, Erosionen, Ulzerationen, Exsudationen, Ödemen, Exfoliationen und Krusten. Auch grippeähnliche Allgemeinsymptome wie Arthralgien und Myalgien waren zu detektieren. Die Nebenwirkungen traten dabei signifikant häufiger bei höheren Dosierungen auf, wobei bereits bei niedrigeren Dosierungen eine gute Wirksamkeit festzustellen war (183). In einer Dosisfindungsstudie wurde Resiquimod 0,3% entweder in 7-maliger Anwendung in zwei Wochen oder in 5-maliger Anwendung in einer Woche als hinsichtlich Effizienz und Verträglichkeit am vorteilhaftesten eingestuft (184). Um den Therapieerfolg jedoch langfristig betrachten zu können, sind weitere Studien notwendig. Auch Untersuchungen unterschiedlicher Körperpartien über den Kopf- und Halsbereich hinaus sind wünschenswert (185). Zum aktuellen Zeitpunkt kann daher leitliniengerecht noch keine Therapieempfehlung erfolgen (72).

2.3.3 Difluoromethyl-Ornithin

Bei Difluoromethyl-Ornithin (DFMO) handelt es sich um einen irreversiblen Inhibitor des Enzyms Ornithin-Decarboxylase, welches eine zentrale Rolle im Stoffwechsel der Polyamine wie beispielsweise Spermidin einnimmt. Durch Hemmung der für die Zellproliferation wichtigen Polyamin-Synthese wird ein Einsatz in der Malignomtherapie diskutiert (186). Auch ein Einsatz zur Behandlung von AK wurde

untersucht. Eine Studie verglich DFMO 10% in Formulierung als Salbe gegen Vehikel. Nach 6 Monaten zeigte sich gegenüber Vehikel eine signifikante Läsionsreduktion von 23,5%. Auf zellulärer Ebene waren gleichzeitig in behandelten AK deutlich geringere Spermidin-Spiegel zu detektieren. In 14,6% der Fälle kam es zu schwerwiegenden oder moderaten Nebenwirkungen, die eine Dosisanpassung notwendig machten (187). Obschon DFMO damit eine gewisse Wirksamkeit zu haben scheint, sind weitere Studien notwendig, um das ausgesprochen eingeschränkte Evidenzniveau zu verbessern und um weitere Daten insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit zu generieren. Leitliniengerecht kann eine Therapieempfehlung zum aktuellen Zeitpunkt entsprechend nicht erfolgen (72).

2.3.4 Birkenkork

Birkenkork ist reich an Triterpenen, wobei hier insbesondere Betulin und Betulinsäure hervorzuheben sind. Wundheilungsfördernde Eigenschaften von Birkenrinde sind volkstümlich bekannt und werden seit Jahrhunderten naturheilkundlich angewandt. Der Effekt wurde mittlerweile klinisch bestätigt. Er beruht mitunter auf einer temporären Up-Regulation diverser pro-inflammatorischer Mediatoren wie beispielsweise COX-2 und IL-6 durch Stabilisierung der entsprechenden mRNA. Weiterhin wird die Migration von Keratinozyten durch Stimulation der Zytoskelett-Aktivität gefördert (188). Der topische Einsatz des Birkenkorkextrakts Oleogel-S10 wurde auch zur Behandlung von AK untersucht. In der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich bei guter Verträglichkeit keine signifikante Überlegenheit gegenüber des Placebo-Arms (189). Bei fehlendem Nutznachweis soll daher aktuell gemäß Leitlinie ein Einsatz in der Therapie von AK unterbleiben (72).

2.3.5 Colchizin

Bei Colchizin handelt es sich um ein toxisches Alkaloid der Herbszeitlose (*Colchicum autumnale*), einer lilienartigen Pflanze aus der Gattung der Zeitlosengewächse (*Colchicaceae*). Als Mitose-Hemmstoff entfaltet die Substanz ihre Wirkung hauptsächlich durch Inhibition der Zytoskelett-Aktivität. Eine Studie, welche Colchizin 0,5% mit Colchizin 1% jeweils in topischer Formulierung als Creme verglich, erbrachte Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit bei der Therapie von AK (190). Die Aussagekraft der Studie ist jedoch bei fehlender Placebo-Kontrolle als sehr eingeschränkt zu werten. Eine Studie verglich Colchizin 1% als Creme mit Diclofenac

3% als Gel. Es zeigte sich kein signifikanter therapeutischer Unterschied zwischen beiden Therapiearmen, wobei in der Colchizin-Gruppe weniger Nebenwirkungen auftraten (191). Eine weitere Studie verglich Colchizin 0,5% in Formulierung als Creme feldgerichtet mit konventioneller MAL-PDT. Hinsichtlich totaler und partieller Klärung zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied; beide Therapieformen wurden zudem gut toleriert. Histologisch zeigte sich in 28% der Fälle der PDT-Gruppe eine Normalisierung, in der Colchizin-Gruppe trat dies in 20% der Fälle auf (192). Trotz bisher durchaus vielversprechender Ergebnisse sind weitere Studien nötig, um ein noch eingeschränktes Evidenzniveau weiter zu verbessern. Leitliniengerecht kann daher aktuell keine Therapieempfehlung erfolgen (72).

2.3.6. Ingenoldisoxat

Bei Ingenoldisoxat handelt es sich um eine Substanz, die eng mit Ingenolmebutat verwandt ist und einen ähnlichen Wirkmechanismus aufweist. In mehreren Studien zeigten sich vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität bei der Behandlung von AK (193, 194). Wie bei Ingenolmebutat verdichteten sich jedoch auch bei Ingenoldisoxat Hinweise auf eine langfristig erhöhte Inzidenz maligner Hauttumore nach stattgehabter Exposition (147). Da Ingenolmebutat deswegen in der europäischen Union die Arzneimittelzulassung verloren hat und nicht mehr eingesetzt werden darf, gilt für Ingenoldisoxat eine Erlangung therapeutischer Relevanz in Deutschland als ausgesprochen unwahrscheinlich.

2.3.7 Nikotinamid

Nikotinamid ist das Amid der Nikotinsäure (Niacin, Vitamin B3) und stellt physiologisch einen integralen Bestandteil der Koenzyme NAD und NADP dar. Therapeutisch eingesetzt, scheint es einer effektiveren DNA-Reparatur nach UV-Exposition Vorschub zu leisten und so die Progression subklinischer Läsionen zu hemmen. Außerdem sind starke immunoprotektive Eigenschaften beschrieben (195). In einer Studie wurde der Effekt topischer Applikation zur Behandlung aktinischer Keratosen gegen Placebo verglichen. Ein signifikanter Unterschied in der mittleren Läsionsreduktion zeigte sich dabei lediglich nach 3 Monaten, zu späteren Zeitpunkten war dieser nicht mehr zu detektieren (196). Eine weitere Studie fasst zwei Studien zusammen, die den Effekt einer oralen Einnahme von 500mg Nikotinamid jeweils einmal oder zweimal täglich gegenüber Placebo auf die Anzahl klinisch auffälliger AK untersuchte. Nach 2 Monaten

zeigte sich eine relative Reduktion um 15-35%, nach 4 Monaten waren es 29-35% (195). Um ein sehr eingeschränktes Evidenzniveau und unbefriedigende Daten insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit weiter zu verbessern sind jedoch weitere Studien notwendig. Daher kann aktuell leitliniengerecht keine Therapieempfehlung erfolgen (72).

2.3.8 Canola-Phenolsäure

Bei Canola-Phenolsäure handelt es sich um eine Substanz, die aus Rapssamen gewonnen werden kann (197). Es werden antiproliferative und zytotoxische Eigenschaften vermutet (72). Eine randomisierte kontrollierte Studie in Verblindung verglich Canola-Phenolsäure 7,8% in Formulierung als Creme gegen Placebo zur Behandlung von bis zu 10 AK feldgerichtet in einem Areal von 20cm². Während sich hinsichtlich läsionsbezogenen Ansprechens eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigt, lässt sich zwiespältiger Weise im Vergleich kein Vorteil hinsichtlich patientenbezogenen Ansprechens feststellen. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Nebenwirkungen bestand nicht (198). Zur Beurteilung eines möglichen Effekts sind folgerichtig weitere Studien notwendig. Eine Therapieempfehlung kann entsprechend leitliniengerecht nicht erfolgen (72).

2.3.9 Glukane

Glukane sind Oligo- oder Polysaccharide, die aus Molekülen von D-Glukose bestehen, welche durch glykosidische Verbindungen verknüpft sind. Je nach Art der glykosidischen Bindung lassen sich α -Glukane und β -Glukane unterscheiden, wobei letztere therapeutische Relevanz aufweisen. β -Glukane finden sich natürlicherweise in den Zellwänden bestimmter Bakterien, Algen, Pilze und verschiedener Feldfrüchte wie beispielsweise Getreide. Antitumorale, antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte wurden neben kardio- und osteoprotektiven Eigenschaften sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen (199). Eine Studie untersuchte den topischen Einsatz zur Behandlung aktinischer Keratosen, wobei ein Gel mit β -1,3-D-glukan gegen Vehikel verglichen wurde. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bei beidseits guter Verträglichkeit. Seitens der Autoren wird damit ein fehlender Benefit dieses Therapieansatzes resümiert (26). Bei fehlendem therapeutischen Nutzen soll daher leitliniengerecht eine Therapie aktinischer Keratosen mit Glukanen nicht erfolgen (72).

2.3.10 Dermabrasio

Bei der Dermabrasio handelt es sich um eine mechanische Abschleifung der Epidermis bis in das *stratum papillare* der Dermis über handliche Fräsinstrumente mit 18.000 bis 35.000 Umdrehungen pro Minute (200). Das Verfahren wurde zur feldgerichteten Therapie von AK eingesetzt (72). Letztlich handelt es sich um eine sehr schmerzhafteste dermatochirurgische Maßnahme, die adäquater Anästhesie regelhaft in Form einer Vollnarkose bedarf. Postoperativ muss zwischen offener und geschlossener Wundbehandlung unterschieden werden. Gewöhnlich erfolgt neben Anwendung wundheilungsfördernder Topika (Hydrokolloidverband) die topische Applikation antibakterieller und antiviraler Substanzen. Bei Fehlen von Kontraindikation werden zudem systemische Glukokortikoide angewandt (200). Eine Re-Epithelialisierung ist innerhalb von 5-7 Tagen zu erwarten; ein residuales Erythem zeigt sich für etwa vier Wochen. Neben bakteriellen wie viralen Superinfektionen und hypertrophen Narben kann es zu bleibenden Hautcoloritveränderungen im Sinne persistierender Erytheme sowie von Hypo- oder Hyperpigmentierungen kommen. Konsequenter Sonnenschutz ist nach Abschluss der Therapie sehr wichtig; direkte Sonnenstrahlung sollte für einen Monat nach Behandlung vollständig gemieden werden (200).

Therapeutisch zeigen sich bei Einsatz zur Behandlung von AK teilweise lang anhaltende Therapieerfolge mit einer durchschnittlich vierjährigen Rezidivfreiheit (201). Aufgrund der Invasivität mit teilweise hohem Nebenwirkungspotential erweist sich das Verfahren insbesondere angesichts anderer verfügbarer Therapieformen nur noch wenig praktikabel und ist als veraltet zu betrachten. Leitliniengerecht kann entsprechend keine Empfehlung ausgesprochen werden, zumal sich die Studienlage sehr eingeschränkt zeigt (72).

3. Therapiezufriedenheit und ihre Bedeutung

Um den Einfluss der Therapiezufriedenheit auf die Behandlung selbst abschätzen zu können, gilt es zunächst, sich mit den Definitionen zentraler Begrifflichkeiten zu befassen. Therapiezufriedenheit lässt sich definieren als individuelle Beurteilung des Ablaufs wie des Ergebnisses der eigenen Behandlung im Sinne einer subjektiven Behandlungserfahrung (202). Die Art dieser Beurteilung hat direkten Einfluss auf Therapieadhärenz und Therapiepersistenz. Beide Faktoren sind eng miteinander verknüpft und stellen zentrale Wegweiser des Behandlungsprozesses dar. Zuweilen werden sie noch unter dem Begriff der Compliance zusammengefasst, auch wenn dieses Schlagwort zunehmend durch eben jene ersetzt wird (203). Therapieadhärenz bezeichnet als qualitative Komponente den Grad der Genauigkeit, mit welcher Patienten die ärztliche Empfehlung umsetzen. Therapiepersistenz beschreibt parallel als quantitative Komponente, wie konsequent diese Empfehlung über den gesamten Therapiezeitraum hinweg umgesetzt wird. Es gibt verschiedene Komponenten intrinsischer wie extrinsischer Natur, welche Einfluss auf Therapieadhärenz und Therapiepersistenz ausüben (203). Eine wichtige Komponente stellt neben einem sozioökonomischen, krankheitsbezogenen, systemischen und persönlichen Aspekt, auf welchen später noch eingegangen werden soll, die Therapie selbst dar. Diese wird im Wesentlichen über die Therapiezufriedenheit abgebildet. Der Effekt dieser Komponente wurde in der Literatur häufig untersucht. Durch erhebliche Förderung von Therapieadhärenz und Therapiepersistenz führt ein hohes Maß an Therapiezufriedenheit in diesem Sinne nachweislich zu besseren Behandlungserfolgen und vermag anhaltend positive Einflüsse auf den Krankheitsverlauf auszuüben (204-206). Dieser Zusammenhang lässt sich auch bei der aktinischen Keratose belegen, wo ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Behandlungszufriedenheit und Behandlungserfolg nachgewiesen werden konnte (207, 208).

Eine andere Komponente des Modells von Therapieadhärenz und -persistenz stellen personenbezogene Faktoren dar, welche wesentlich durch die aktuelle Lebensqualität bestimmt werden. Während der Begriff der Lebensqualität wiederum selbst mannigfaltigsten Einflüssen unterliegt, hat sich im medizinischen Bereich der Begriff der *health-related quality of life* (HRQL) etabliert, um spezifisch die Wechselbeziehung zwischen Lebensqualität und Krankheit bzw. Gesundheit zu beschreiben. Die Zufriedenheit mit der Behandlung nimmt dabei in unterschiedlichem Ausmaß Anteil an

der HRQL. Auch diesbezüglich lassen sich in der Literatur Studien zu unterschiedlichen Krankheitsbildern finden, welche einen positiven Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und HRQL postulieren (209-211). Dies gilt auch für die aktinische Keratose (207).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Therapiezufriedenheit eine wichtige Determinante für Therapieadhärenz, Therapiepersistenz und HRQL darstellt. Ein höheres Maß an Therapiezufriedenheit korreliert mit einem höheren Maß an Therapieadhärenz, Therapiepersistenz und HRQL und vermag dadurch zu überlegenen Behandlungsergebnissen zu führen. Vor diesem Hintergrund erscheinen vergleichende Untersuchungen medizinischer Therapien unter dem Aspekt der Patientenzufriedenheit umso bedeutsamer.

III MATERIAL UND METHODEN

1. Datenerhebung

Im Zeitraum des 02.11.2016 bis zum 15.04.2018 wurden mittels Querschnittsdatenerhebung einmalig Patienten per Fragebogen interviewt, die sich zu diesem Zeitpunkt aufgrund aktinischer Keratosen an der Universitätshautklinik in Mainz in Behandlung befanden bzw. sich dort in der Vergangenheit befunden hatten. Befragt wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung ein Mindestalter von 18 Lebensjahren erreicht und zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit bisher mindestens zwei verschiedene Behandlungsoptionen erhalten hatten. Patienten mit bereits metastasiertem kutanem Malignom jeglicher Entität (mindestens N1 bzw. M1 nach TNM-Klassifikation) wurden exkludiert; ebenso wurden Patienten mit bestehender genetischer Erkrankung, die mit einem gehäuften Auftreten kutaner Malignome vergesellschaftet ist, nicht in die Studie eingeschlossen (z.B. Xeroderma pigmentosum).

Bestimmte Daten wurden vorab durch Recherche über das klinikeigene Krankenhaus-Informationssystem (KIS) erhoben und anschließend anamnestisch bzw. klinisch überprüft. Erfasst wurden:

- Datum (Monat/Jahr) der Erstdiagnose
- Ausmaß des Befalls
- Histologischer Schweregrad
- Bestehende oder ehemalige Hautmalignome

Die geplante Befragung wurde bei der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung eingereicht und nach entsprechender Prüfung mit einem positiven Votum versehen. Der Fragebogen wurde genehmigt. Er gliederte sich in drei Teile: Teil A, B und C.

Im **Teil A („Allgemeiner Teil“)** wurden individuelle Behandlungspräferenzen und therapeutische Vorlieben erfragt. In einem ersten Abschnitt wurden die Patienten mit acht Aussagen konfrontiert, deren persönliche Wertigkeit jeweils durch Markierung einer von sechs möglichen Stufen (1 = sehr wichtig; 6 = nicht wichtig) zu graduieren war; anschließend sollte die Aussage mit dem subjektiv höchsten Gewicht gekennzeichnet werden.

Als Items bewertet wurden:

- Vollständigkeit der Entfernung
„Die Aktinische Keratose soll vor allem vollständig entfernt sein“
- Nachhaltigkeit der Entfernung/Rezidivfreiheit
„Die Aktinische Keratose soll vor allem nicht wieder zurückkommen“
- Kosmetisches Endergebnis (*Restitutio ad integrum*)
„Die behandelte Stelle soll nach der Behandlung so aussehen wie vor der Erkrankung“
- Temporäre Nebenwirkungen
„Die Behandlung soll keine vorübergehenden Nebenwirkungen während der Behandlung haben, z.B. auffälliges Aussehen/Rötung, Schmerzen etc.“
- Längerfristige Nebenwirkungen
„Die Behandlung soll keine bleibenden Nebenwirkungen haben, z.B. auffälliges Aussehen/Rötung/Narben, Gefühlsstörung etc.“
- Kostenfaktor
„Die Behandlung soll zu 100% von meiner Krankenkasse übernommen werden“
- Einfachheit/Schnelligkeit/Behandlungsaufwand
„Der Aufwand der Behandlung soll gering sein und die Behandlung soll in erster Linie schnell gehen“
- Selbständige Durchführbarkeit
„Die Behandlung soll von mir alleine zuhause durchgeführt werden können“

In einem zweiten Abschnitt waren zu 6 ergänzenden Fragen durch Markierung vorgegebener Intervalle bzw. Antwortmöglichkeiten Aussagen zu treffen. Erfasst wurden hier folgende Fragestellungen:

- Bereitschaft zur Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis
- Bereitschaft zur Zuzahlung für eine angenehmere Behandlungsmethode
- Akzeptanz schmerzhafter Therapie zur Reduktion der Behandlungsdauer
- Maximaler Zeitaufwand
- Favorisierter Behandlungsort
- Favorisierte Behandlungsart

Im **Teil B („Spezieller Teil“)** ging es um die Evaluation bereits erhaltener Therapiemethoden mit besonderem Augenmerk auf die letztmalig erhaltene Therapie. Zur Bewertung der zuletzt erhaltenen Therapie wurde als validiertes Instrument der

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) herangezogen (212, 213). Bewertet wird in diesem spezialisierten Fragebogen die subjektive Zufriedenheit mit einer Behandlung anhand von vier Untergruppen. Je Untergruppe kann ein Score von „0“ (absolut unzufrieden) bis „100“ (absolut zufrieden) erreicht werden. Folgende Untergruppen werden berücksichtigt:

<u>Untergruppe</u>	<u>Score</u>
Wirksamkeit	0 - 100
Komplikationen	0 - 100
Annehmlichkeit/Verträglichkeit	0 - 100
Gesamtzufriedenheit	0 - 100

Tab. 2: TSQM-Subkategorien und Punktwerte

Die einzelnen Sub-Scores (0-100) wurden dann in der vorliegenden Studie zu einem Gesamt-Score (0-400) aufaddiert, der die individuelle Therapiezufriedenheit umfänglich abbilden soll.

Zusätzlich zum TSQM war in einem ergänzenden Abschnitt die Zufriedenheit über eine einfache Likert-Skala per Vergabe einer Schulnote (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = mangelhaft, 6 = ungenügend) einzuschätzen. Schließlich waren abgesehen von der letztmalig erhaltenen Therapie auch alle sonstigen bisher erhaltenen Behandlungen zu evaluieren. Die Bewertung erfolgte hier rein über die Vergabe einer Schulnote per Likert-Skala; ein eigener TSQM-Score wurde nicht erhoben.

Im **Teil C („Persönlicher Teil“)** wurden personenbezogene Daten überwiegend demographischer Natur erhoben. Erfasst wurden folgende Daten:

- Geschlecht
- Alter
- Familienstatus
- Krankenversicherungsstatus
- Schulabschluss
- Erwerbstätigkeit
- Ort der Berufsausübung (mehrheitlich *indoor/outdoor*)
- Hobbies/Freizeitaktivitäten
- Ort der Ausübung der Freizeitaktivitäten (mehrheitlich *indoor/outdoor*)

- Trageverhalten von Kopfbedeckungen
- Nettoeinkommen des Haushalts

Zuletzt wurde die subjektive Einschränkung der Lebensqualität durch das Vorhandensein und die Therapie aktinischer Keratosen beim Patienten eruiert. Als validiertes Instrument wurde hierfür der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) herangezogen (214, 215). Dieser spezialisierte Fragebogen eruiert die Lebensqualität mit einer Hauterkrankung anhand erlebter Einschränkungen bezogen auf zehn Alltagsfelder innerhalb der letzten sieben Tage. Erfasste Alltagsbereiche sind:

- Schwere von Symptomen
- Schamgefühl
- Hausarbeit
- Alltag/Freizeit
- Sport
- Beruf
- soziales Umfeld
- Kleidungswahl
- Sexualverhalten/Liebesleben
- Einschränkungen durch die Therapie

Je Bereich können bis zu drei Punkte erzielt werden. Die einzelnen Punktwerte werden bei der Auswertung aufaddiert und ergeben einen Gesamt-Score, der die subjektiv empfundene Lebensqualität zum Erhebungszeitpunkt abbilden soll. Die Interpretation erfolgt dabei wie folgt:

<u>Punktwert</u>	<u>Interpretation</u>
0 - 1	keine Einschränkung
2 - 5	geringe Einschränkung
6 - 10	mittelgradige Einschränkung
11 - 20	große Einschränkung
21 - 30	sehr große Einschränkung

Tab. 3: DLQI-Punktebereiche und Interpretation

2. Statistische Analyse

Zum Zwecke der statistischen Auswertung wurden die erhobenen Patientendaten zunächst pseudonymisiert und anschließend in IBM SPSS (Version 23.0.03) übertragen.

Zur Kollektivbeschreibung und zur deskriptiven Analyse wurden absolute wie relative Häufigkeiten, Minima et Maxima sowie Quartile ermittelt. Als Lagemaße wurde Mittelwert, Median und Modus bestimmt. Als Streuungsmaße wurden die Standardabweichungen sowie Standardfehler des Mittelwerts bestimmt.

Die Ergebnisse wurden in Balkendiagrammen, Histogrammen, Streudiagrammen sowie Boxplot-Whisker-Diagrammen graphisch dargestellt.

Als Nullhypothese (H_0) wurde angenommen, dass zwischen den einzelnen Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied der Behandlungszufriedenheit abgebildet durch die einzelnen TSQM-Scores besteht. Als Alternativhypothese (H_1) wurde entsprechend angenommen, dass zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht. Um dies zu testen, wurde die Durchführung einer Varianzanalyse (ANOVA) gewählt. Als mögliche Confounder wurden Alter und Geschlecht angenommen. Deren Gewicht wurde zunächst graphisch über Boxplot-Whisker- bzw. Streudiagramme abgeschätzt und anschließend über statistische Tests (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman) abgebildet. In beiden Fällen war der Einfluss als nicht signifikant zu werten und wurde in der Analyse als Confounder nicht berücksichtigt. Die eigentliche Varianzanalyse wurde dann nach Testung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test, QQ-Plot des standardisierten Residuums) sowie Testung auf Varianzhomogenität (Levene-Test) bei festgestellter Heteroskedastizität in Form einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Welch-Test (Welch-ANOVA) durchgeführt. Entsprechend wurde im Weiteren ein post-hoc-Test nach Games-Howell angeschlossen.

IV ERGEBNISSE

1. Deskriptive Analyse

1.1 Behandlungsgruppen

Insgesamt wurden 100 Patientenfragebögen erfasst. Davon konnten 100 TSQM-Scores und 100 Likert-Skalen der jeweils zuletzt erhaltenen Therapie ausgewertet werden.

- 11 Patienten waren zuletzt mit Imiquimod behandelt worden
- 10 Patienten waren zuletzt mit 5-Fluoruracil behandelt worden
- 16 Patienten waren zuletzt mit Ingenolmebutat behandelt worden
- 11 Patienten waren zuletzt mit Diclofenac behandelt worden
- 12 Patienten waren zuletzt konventionell chirurgisch behandelt worden
- 14 Patienten waren zuletzt per Kryochirurgie behandelt worden
- 11 Patienten waren zuletzt per konventioneller PDT behandelt worden
- 15 Patienten waren zuletzt per Tageslicht-PDT behandelt worden

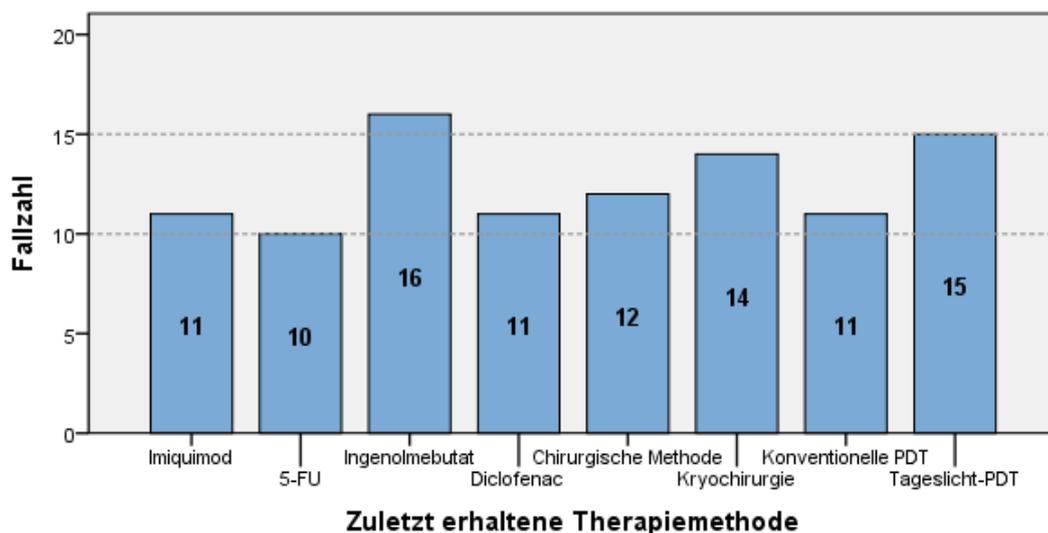


Abb. 1: Fallzahlen nach Therapiegruppe (n=100)

Unter Berücksichtigung auch weiter zurückliegender erhaltener Therapiemethoden konnten insgesamt 340 Likert-Skalen ausgewertet werden.

- 43 Patienten waren mit Imiquimod behandelt worden
- 17 Patienten waren mit 5-Fluoruracil behandelt worden
- 54 Patienten waren mit Ingenolmebutat behandelt worden
- 52 Patienten waren mit Diclofenac behandelt worden
- 44 Patienten waren konventionell chirurgisch behandelt worden

- 47 Patienten waren per Kryochirurgie behandelt worden
- 49 Patienten waren per konventioneller PDT behandelt worden
- 34 Patienten waren per Tageslicht-PDT behandelt worden

1.2 Geschlechterverteilung

Bei 100 gültigen Datensätzen war mit 81 Männern (81%) sowie 19 Frauen (19%) das männliche Geschlecht überrepräsentiert.

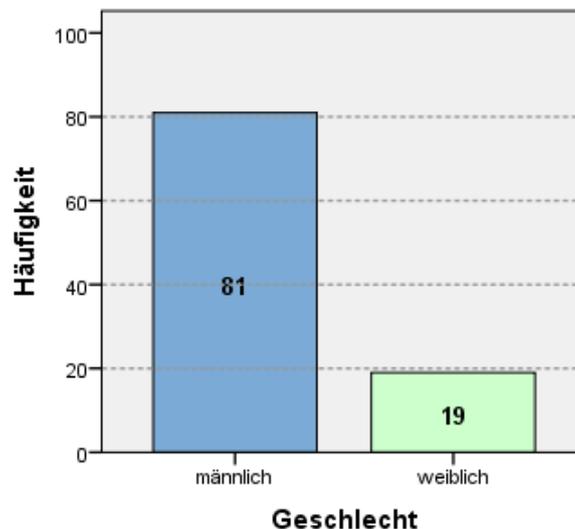


Abb. 2: Geschlechterverteilung im gesamten Kollektiv (n=100)

Dieser Trend spiegelt sich auch in den einzelnen Behandlungsgruppen wider. In der Imiquimod-Gruppe (n=11) waren insgesamt 3 (27,3%) der Patienten weiblichen, 8 (72,7%) männlichen Geschlechts. In der 5-FU-Gruppe (n=10) waren es 2 (20%) und 8 (80%). In der Ingenolmebutat-Gruppe waren es 3 (18,7) und 13 (81,3%), in der Diclofenac-Gruppe erneut 3 (27,3%) und 8 (72,7%). In der Gruppe chirurgischer Behandlungsmethoden (n=12) war bei insgesamt 12 männlichen Patienten (100%) keine Frau inkludiert (0%). In der Therapiegruppe, welche eine kryochirurgische Behandlung als letzte Therapiemethode erhalten hatte (n=14), waren 3 (21,4%) Patienten weiblich, 11 (78,6%) männlich. In der Gruppe konventioneller PDT (n=11) waren 2 (18,2%) Patienten weiblichen und 9 (81,8%) männlichen Geschlechts, in der PDT-Gruppe mit Tageslicht (n= 15) waren es 3 (20%) und 12 (80%).

Die folgende Grafik liefert einen Überblick über die Geschlechterverteilung in den einzelnen Therapiegruppen.

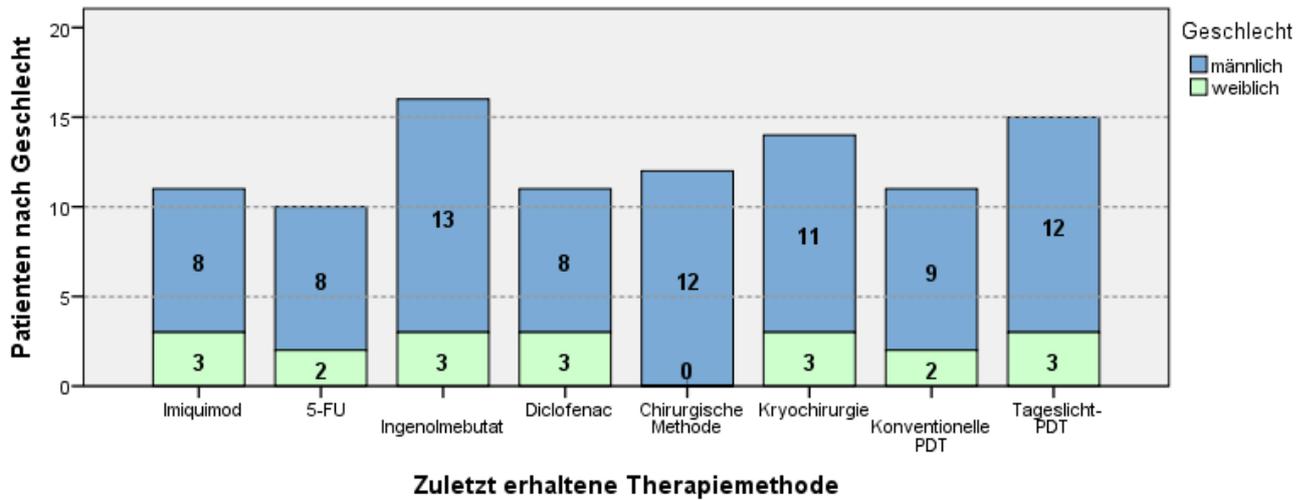


Abb. 3: Geschlechterverteilung nach Therapiegruppe (n=100, Männer n=81, Frauen n=19)

1.3 Altersverteilung

Der jüngste Patient war 33 Jahre, der älteste Patient war 95 Jahre alt. Das mediane Alter im gesamten Kollektiv betrug 75,0 Jahre. Die häufigste Altersgruppe war mit 46 (46%) Patienten die Gruppe der Menschen im 7. Lebensjahrzehnt. Das mediane Alter der Frauen betrug 72,0 (45-84) Jahre, das der Männer 76,0 (33-95) Jahre. In der Imiquimod-Gruppe betrug das mediane Alter 79,0 (69-86) Jahre, in der 5-FU-Gruppe betrug es 75,5 (69-82) Jahre und in der Ingenolmebutat-Gruppe 73,5 (60-86) Jahre. In der Diclofenac-Gruppe betrug das Alter der Patienten im Median 76,0 (48-88) Jahre, in der Gruppe chirurgischer Therapie betrug es 70,5 (61-82) Jahre, in der Gruppe kryochirurgischer Therapie 78,5 (50-84) Jahre. Bei den photodynamischen Therapien waren die Patienten in der Gruppe konventioneller PDT im Median 75,0 (45-95) Jahre, in der Gruppe der Patienten mit Tageslicht-PDT 68,0 (33-88) Jahre alt.

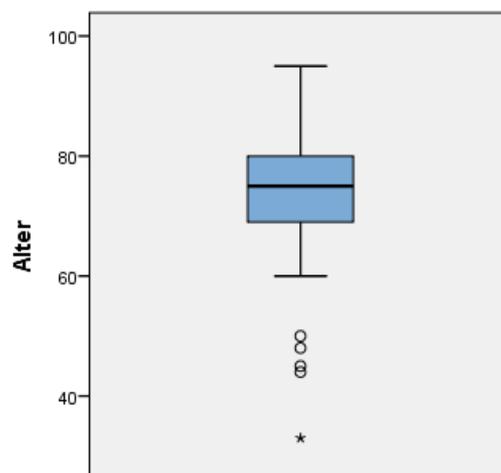


Abb. 4: Altersverteilung im gesamten Kollektiv (n=100)

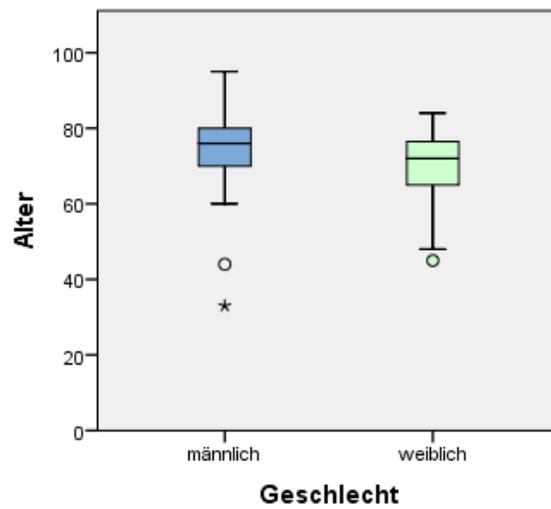


Abb. 5: Altersverteilung nach Geschlecht (Männer n=81, Frauen n=19)

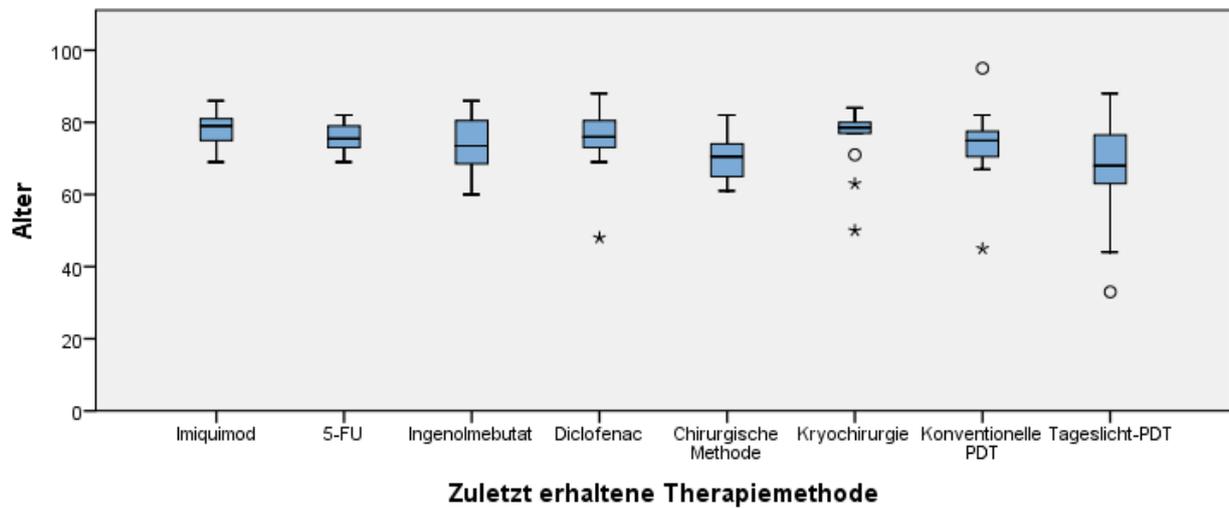


Abb., 6: Altersverteilung nach Therapiegruppe

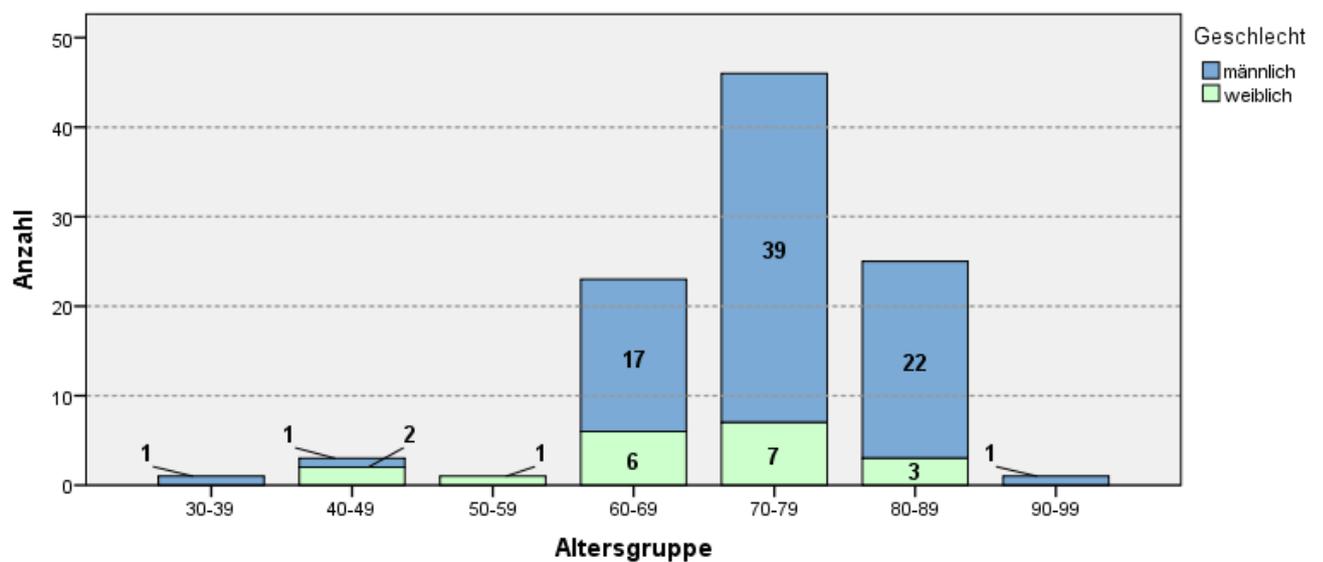


Abb. 7: Altersverteilung nach Altersgruppen und Geschlecht (n=100, Männer n=81, Frauen n=19)

1.4 Sozialer Status

Im Kollektiv waren 10 (10%) Patienten erwerbstätig, 88 (88%) gingen keiner Erwerbstätigkeit nach, 2 (2%) machten zu dieser Fragestellung keine Angaben. Als Gründe für die Erwerbslosigkeit gaben 61 (61,22%) an, berentet zu sein. 23 (23,77%) Patienten bezeichneten sich als pensioniert. 1 (1,02%) Patient gab als Grund Arbeitslosigkeit an, 2 (2,04%) Patienten Erwerbsunfähigkeit. 1 (1,02%) Patient, welcher sich als „nicht erwerbstätig“ bezeichnet hatte, nannte keinen Grund.

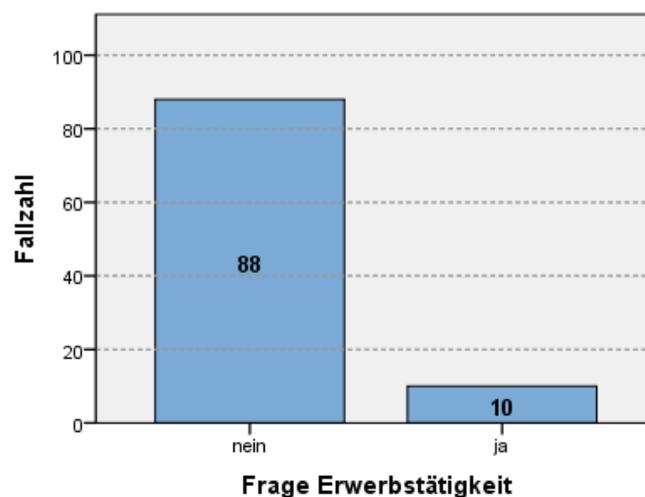


Abb. 8: Anteil erwerbstätiger Patienten (n=98)

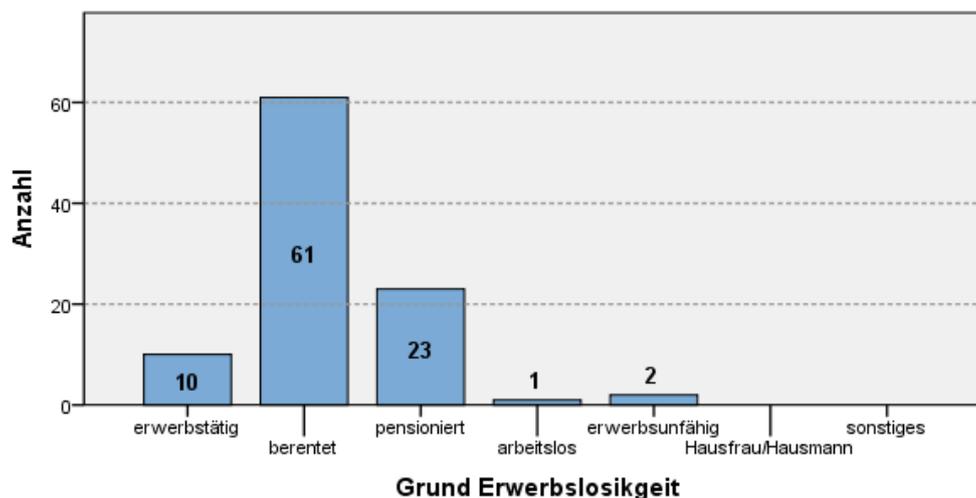


Abb. 9: Gründe für Erwerbslosigkeit (Erwerbstätige n=10, Erwerbslose n=88)

40 (40%) Patienten gaben als höchsten Schulabschluss Haupt- bzw. Volksschule an. 18 (18%) Patienten erreichten höchstens einen Abschluss der Real- bzw. polytechnischen Oberschule, 38 (38%) Patienten beendeten ihren schulischen

Werdegang mit dem Abitur bzw. Fachabitur. 2 (2%) Patienten gaben an, keinen Schulabschluss gemacht zu haben; 2 (2%) Patienten machten keine Angaben.

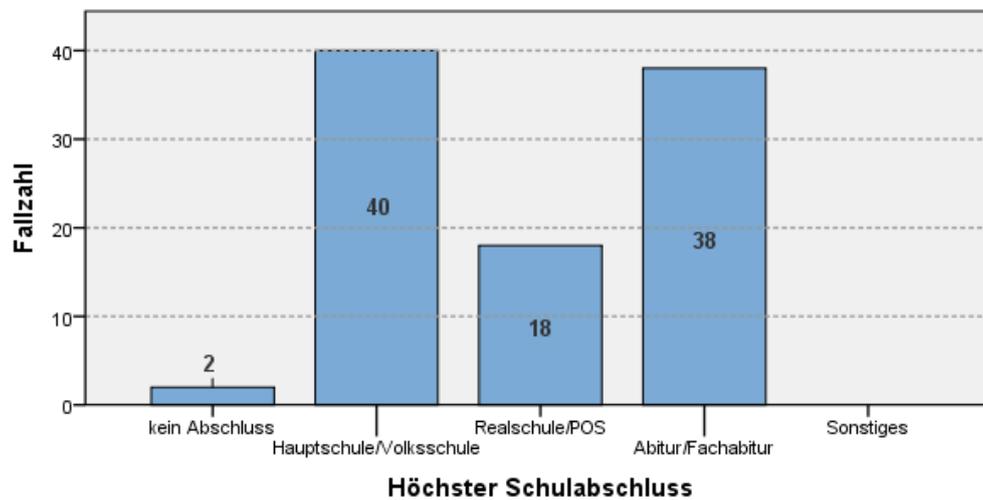


Abb. 10: Höchste Schulabschlüsse im Kollektiv (n=98)

Bei der Frage nach dem monatlichen Haushaltsnettoeinkommen waren 50 (50%) Patienten zu Angaben bereit; 50 (50%) Patienten machten keine Angaben. Bei 1 (2%) Patienten lag dieses Einkommen bei unter 1000€ pro Monat, bei 11 (22%) Patienten bei 1001-2000€ und bei 13 (26%) Patienten bei 2001-3000€. Weiteren 11 (22%) Patienten standen 3001-4000€ im Monat zur Verfügung, bei 5 (10%) Patienten waren es 4001-5000€, bei 9 (18%) waren es mehr als 5000€.

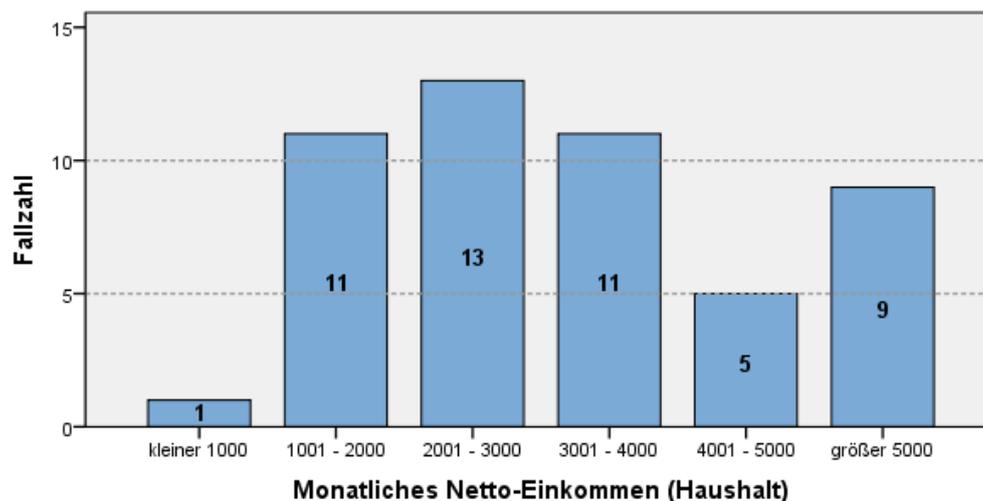


Abb. 11: Gruppiertes Nettoeinkommen pro Monat und Haushalt (n=50)

1.5 Krankenversicherung

62 Patienten (62%) waren in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert; 37 (37%) gaben an, privat versichert zu sein. 1 Patient (1%) war weder der GKV noch der PKV zuzuordnen. Bei den Männern waren 48 (60%) gesetzlich und 32 (40%) privat versichert. Bei den Frauen waren 14 (73,68%) gesetzlich und 5 (26,32%) privat versichert. Bei Vergleich des Krankenversicherungsstatus mit dem monatlich verfügbaren Einkommen fällt auf, dass die Rate privat versicherter Patienten mit steigendem Einkommen zunimmt, wenngleich in der höchsten Einkommensgruppe nahezu genauso viele Patienten gesetzlich wie privat versichert waren.

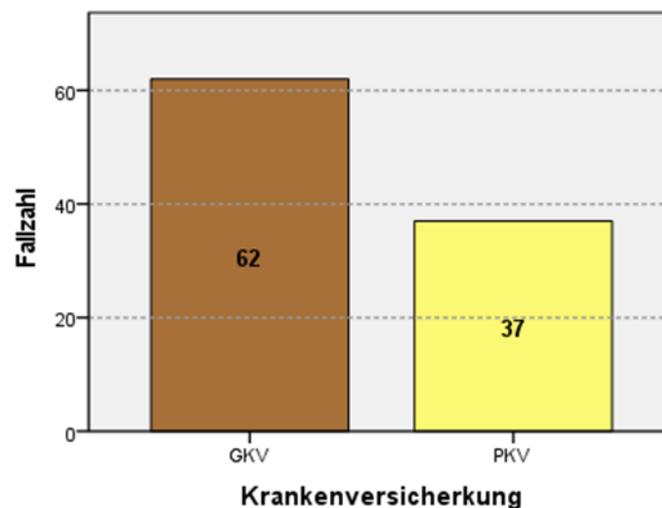


Abb. 12: KV-Status im Kollektiv (n=99)

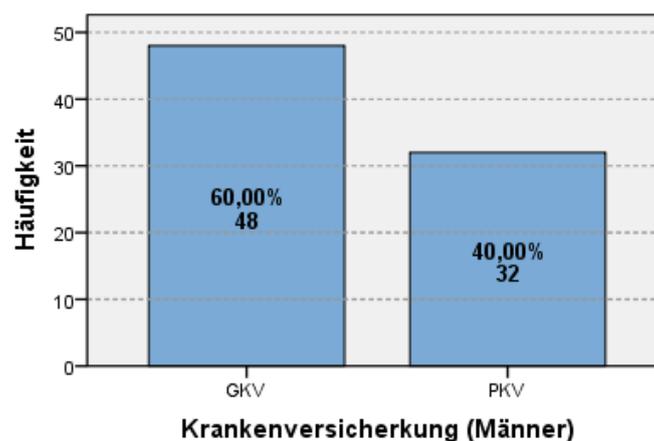


Abb. 13: KV-Status der männlichen Patienten (n=80)

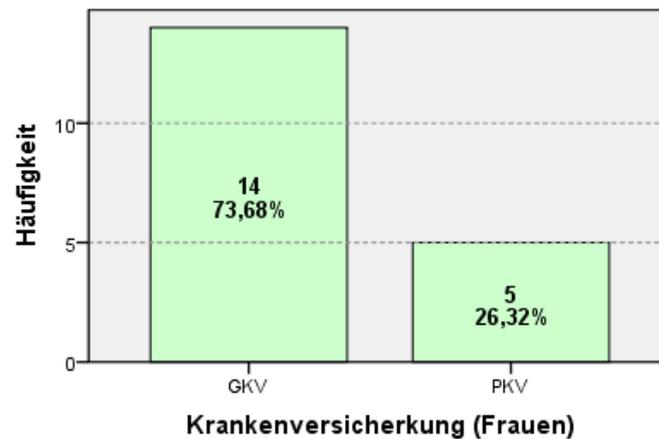


Abb. 14: KV-Status der weiblichen Patienten (n=19)

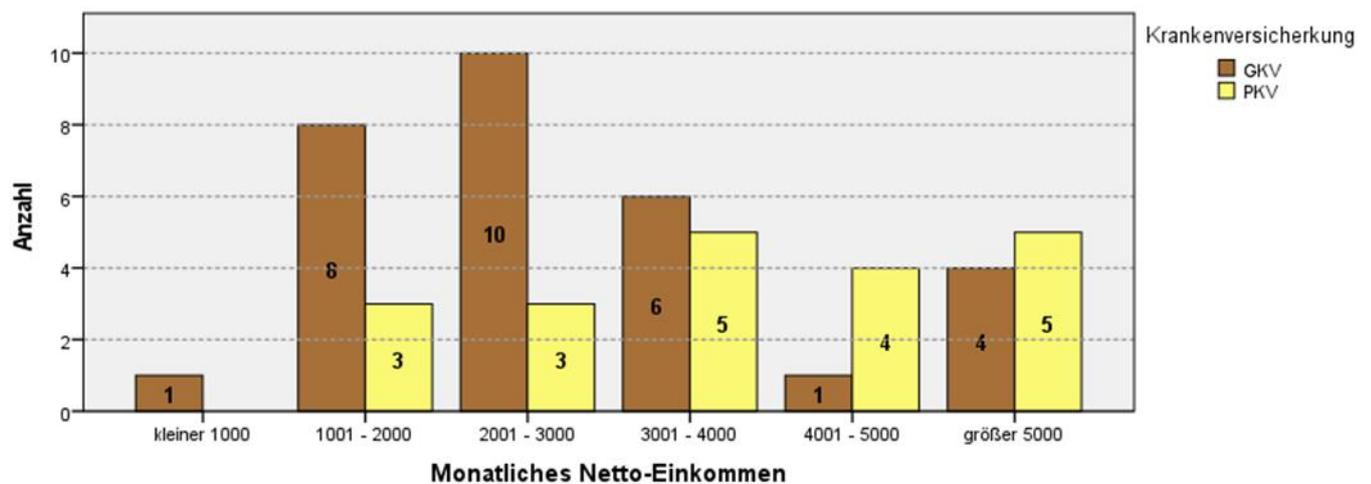


Abb. 15: KV-Status nach monatlichem Nettoeinkommen (n=50)

1.6 Sonnenexposition

Bei Frage nach überwiegendem Ausübungsort der mehrheitlich ausgeübten beruflichen Tätigkeit gaben 20 (20,6%) Patienten an, überwiegend im Freien außerhalb geschlossener Räume gearbeitet zu haben bzw. zu arbeiten, während 75 (77,3%) Patienten erklärten, überwiegend innerhalb geschlossener Räume tätig gewesen zu sein bzw. tätig zu sein. 2 (2,1%) Patienten verlauteteten, überwiegend arbeitslos gewesen zu sein. 3 (3%) Patienten machten keine Angaben und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

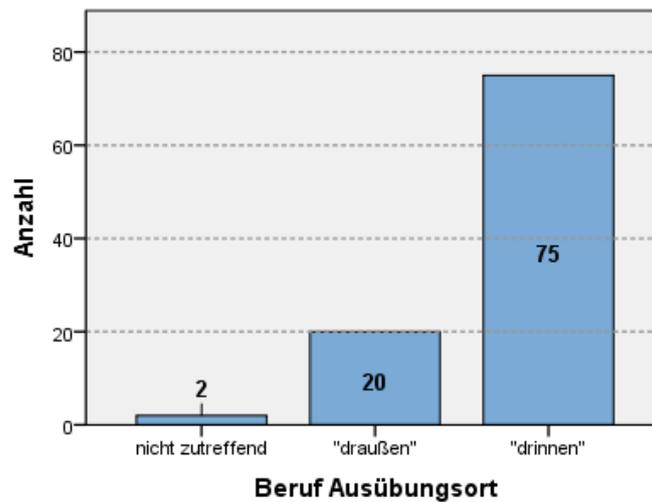


Abb. 16: Mehrheitlicher Ausübungsort der überwiegend ausgeübten beruflichen Tätigkeit (n=97)

Von den 20 überwiegend im Freien arbeitenden Patienten gaben 9 (47,4%) an, bei der Tätigkeit mehrheitlich eine Kopfbedeckung getragen zu haben. 10 (52,6%) Patienten gaben zur Kenntnis, keine Kopfbedeckung getragen zu haben. 1 (5%) Patient gab diesbezüglich keine Auskunft, er wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

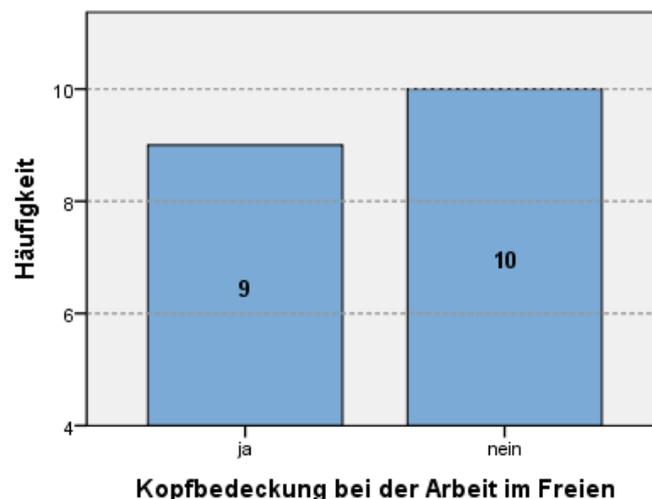


Abb. 17: Trageverhalten von Kopfbedeckungen bei Tätigkeit im Freien (n=19)

Bei Frage nach überwiegendem Ausübungsort etwaiger Hobbies und Freizeitaktivitäten gaben 63 (64,9%) Patienten an, diesen mehrheitlich im Freien außerhalb geschlossener Räume nachgegangen zu sein bzw. nachzugehen. 15 (15,5%) Patienten erklärten, dies mehrheitlich innerhalb geschlossener Räume getan zu haben oder zu tun. 19 (19,6%) Patienten taten kund, nie wirklich einer nennenswerten Freizeitaktivität nachgegangen zu sein. 3 (3%) Patienten machten auch hier keine Angaben und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

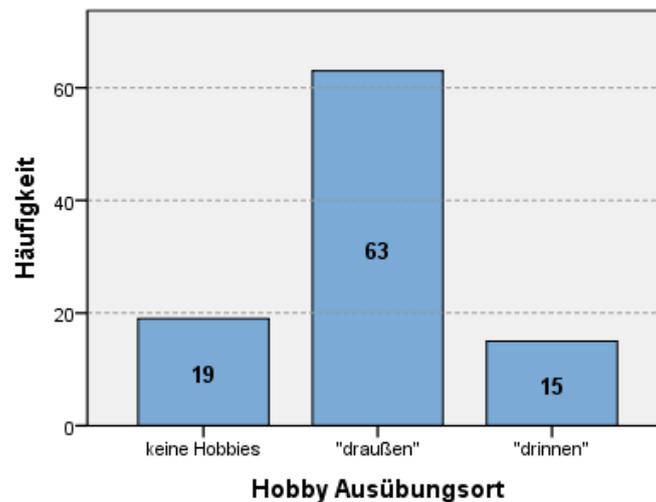


Abb. 18: Mehrheitlicher Ausübungsort etwaiger Freizeitaktivitäten (n=97)

Von den 63 Patienten mit regelmäßigen Freizeitaktivitäten im Freien gaben 23 (38,3%) an, hierbei eine Kopfbedeckung getragen zu haben. 37 (61,7%) Patienten erklärten, dies nicht getan zu haben. 3 (4,8%) Patienten gaben hinsichtlich einer möglichen Kopfbedeckung keine weitere Auskunft; sie wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

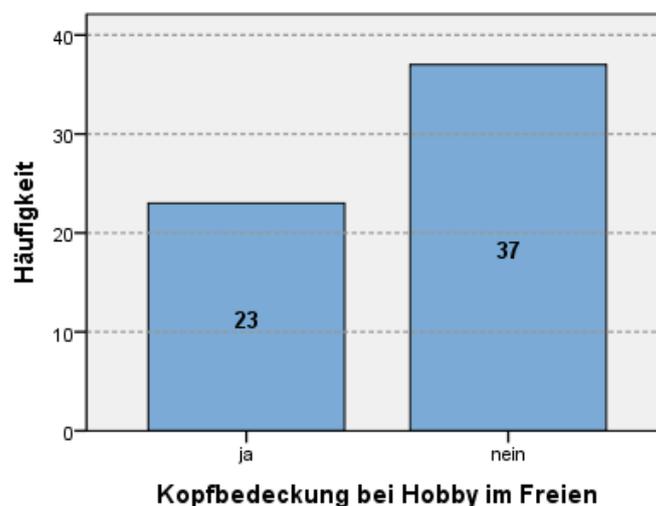


Abb. 19: Trageverhalten von Kopfbedeckungen bei Hobbyausübung im Freien (n=60)

1.7 Lebensqualität

Die aktuelle Lebensqualität der letzten 14 Tage wurde über den bereits beschriebenen DLQI abgebildet. Hierzu lagen von 98 (98%) Patienten Daten vor, 2 (2%) Patienten machten keine Angaben und wurden nicht berücksichtigt. Die deutliche Mehrheit aller Patienten gab niedrige DLQI-Scores zu Protokoll. Es ergab sich ein medianer DLQI von 1. Der mittlere DLQI war mit 2,27 ($\pm 3,06$) anzugeben. 30 (30,6%) Patienten lagen dabei bei einem Score von 0, weitere 25 (25,5%) Patienten bei einem Score von 1. Damit lagen 55 (56,1%) der Patienten in der niedrigsten Auswertungsgruppe und erklärten damit keine relevante Einschränkung ihrer aktuellen Lebensqualität durch das Vorhandensein oder durch die Behandlung aktinischer Keratosen. 34 (34,7%) Patienten lagen nach Auswertung in der zweitniedrigsten Gruppe, womit sich immerhin eine leichtgradige Einschränkung abbilden lässt. 5 (5,1%) Patienten waren in der mittleren Gruppe zu platzieren, welche eine mittelgradige Einschränkung illustriert. 4 (4,1%) Patienten waren in der zweithöchsten Gruppe anzusiedeln, die eine schwere Einschränkung darstellt. In der höchsten Gruppe, die eine sehr schwere Einschränkung verdeutlichen soll, waren keine Patienten zu platzieren. Insgesamt gaben damit 89 (90,8%) Patienten an, durch aktinische Keratosen bzw. deren Behandlung maximal eine leichtgradige Einschränkung der Lebensqualität zu erfahren. Lediglich 9 (9,2%) Patienten empfanden diese Einschränkung als mittel- bis schwergradig. Betrachtet man den DLQI-Score bezogen auf die einzelnen Therapiegruppen, zeigt sich ein recht ausgewogenes Bild. In der 5-FU-Gruppe sowie in der Gruppe konventioneller PDT ergab sich im Median ein Score von 2 („leichtgradige Einschränkung“), bei allen anderen Gruppen war ein Score von 1 („keine Einschränkung“) festzusetzen.

Die beschriebenen Ergebnisse werden auf der folgenden Seite graphisch veranschaulicht.

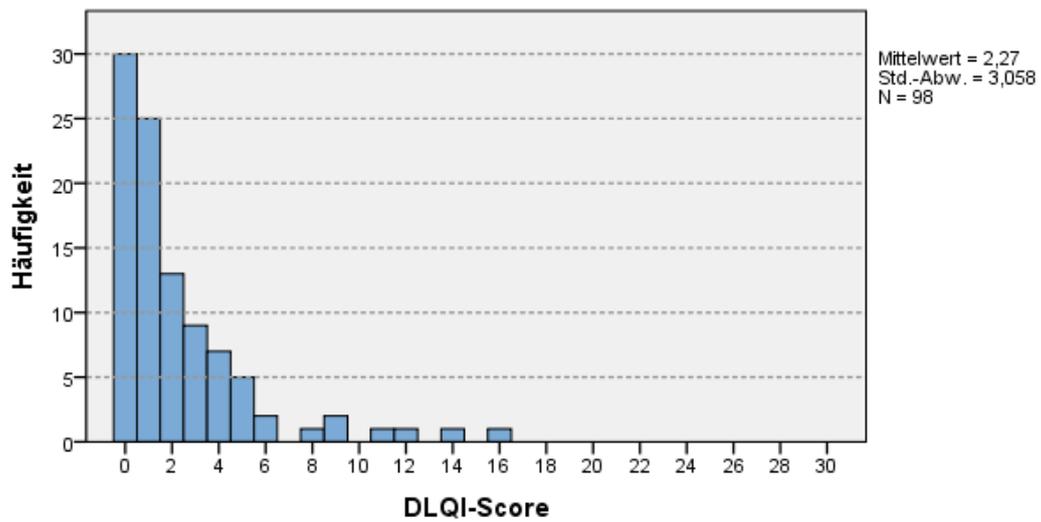


Abb. 20: DLQI-Scores im Patientenkollektiv (n=98)

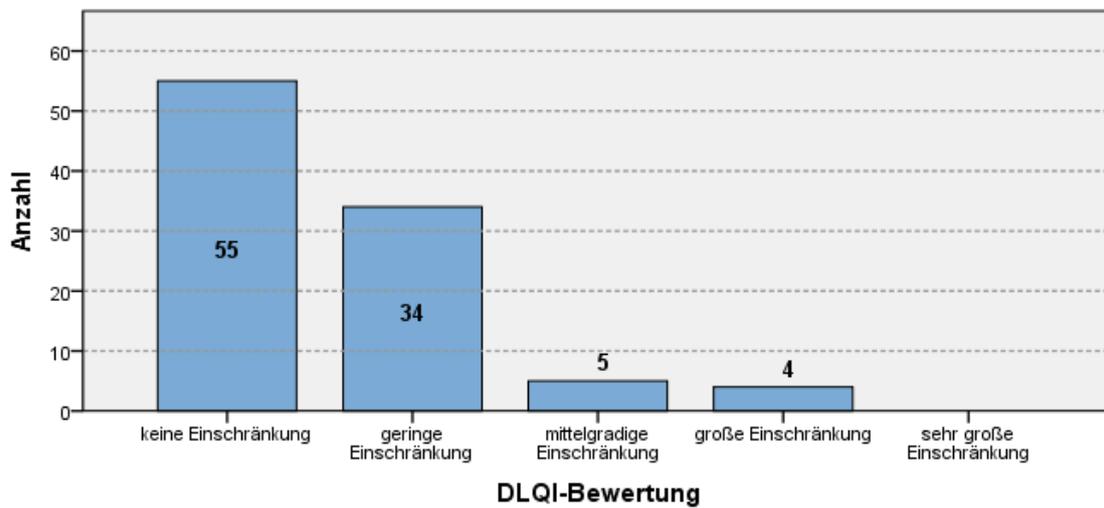


Abb. 21: Einschränkung nach DLQI-Score im Patientenkollektiv (n=98)

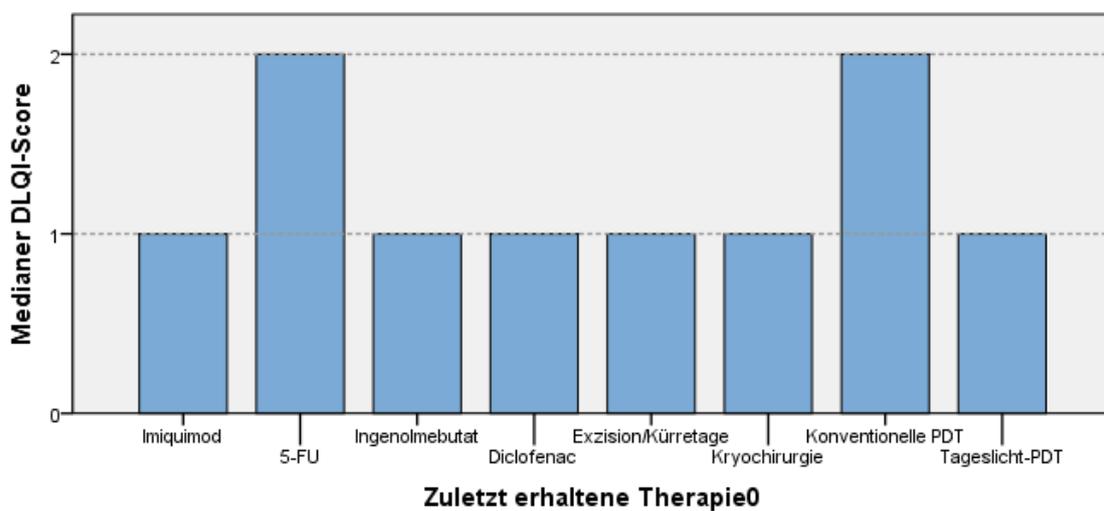


Abb. 22: Medianer DLQI-Score nach zuletzt erhaltener Therapie (n=98)

1.8 Läsionsbeschreibung, Erkrankungsdauer, Therapiezahl

Bei Betrachtung des klinischen Ausbreitungsmusters sowie des histologischen Schweregrades im Patientenkollektiv fielen jeweils deutlich fortgeschrittene Stadien auf. 95 (95%) der Patienten wiesen eine Feldkanzerisierung auf, lediglich bei 5 (5%) Patienten waren Einzelläsionen zu behandeln. Von 48 (48%) Patienten lag jeweils ein histologischer Befund vor; hiervon waren 45 (93,75%) Patienten als KIN-III, 0 (0%) Patienten als KIN-II und lediglich 3 (6,25%) Patienten als KIN-I einzustufen. Bei 52 (52%) Patienten war bisher keine feingewebliche Diagnostik erfolgt.

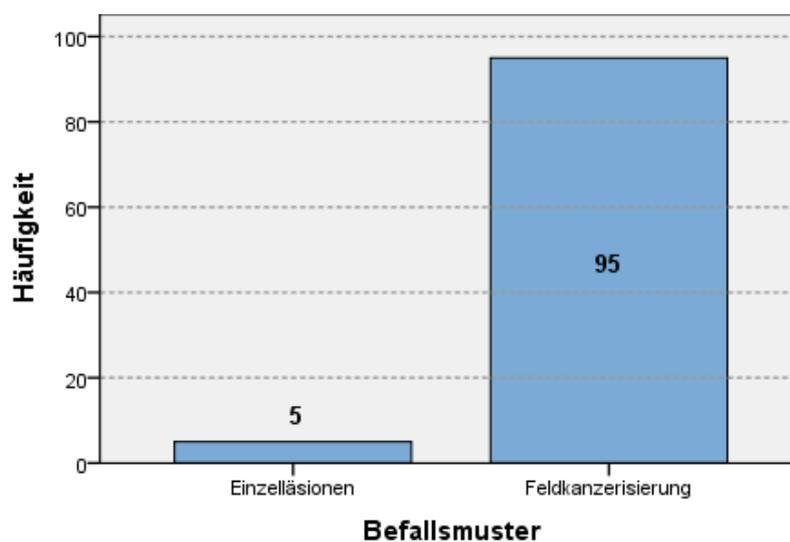


Abb. 23: Behandelte Befallsmuster im Patientenkollektiv (n=100)

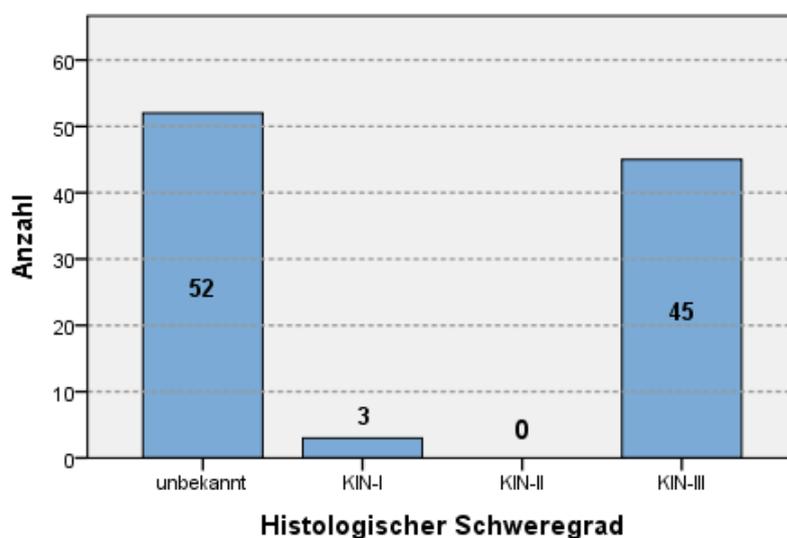


Abb. 24: Histologischer Schweregrad der behandelten Läsionen (n=100)

Im Mittel waren nach Auswertung von 100 (100%) Datensätzen seit ärztlicher Erstdiagnose der Erkrankung 44,47 Monate vergangen, im Median waren es 37,0 Monate. Damit bestand die Erkrankung in der Mehrheit seit über 3 Jahren. Die minimale Erkrankungsdauer betrug 1 Monat, die maximale Erkrankungsdauer betrug 323 Monate.

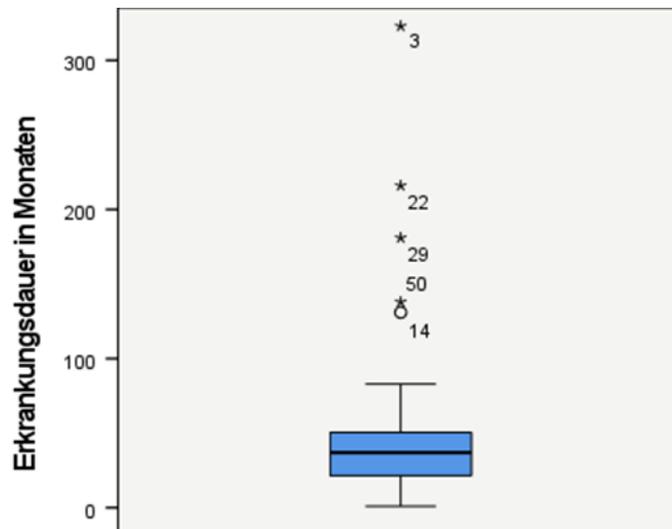


Abb. 25: Die Erkrankungsdauer im Kollektiv (n=100)

Im Mittel hatte jeder Patient nach Auswertung von 100 (100%) Datensätzen einschließlich der zuletzt erhaltenen Therapie 3,65 unterschiedliche Behandlungsmethoden erhalten. Die geringste Therapiezahl waren 2 Therapien, die höchste 6 Therapien. Im Rahmen dessen waren im Kollektiv kumulativ 365 Therapien erfolgt. Die Diskrepanz zu den auswertbaren Likert-Skalen aller bisher erhaltenen Therapien (n=340) lässt sich dadurch erklären, dass sich nicht jeder Patient eine adäquate Beurteilung auch langjährig zurückliegender Behandlungen erlaubte.

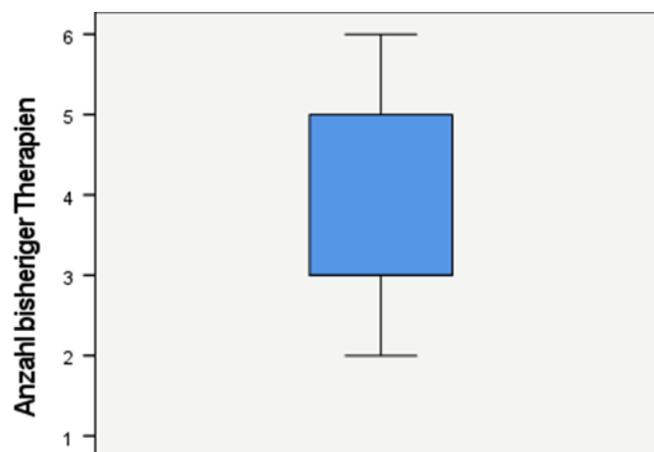


Abb. 26: Die Anzahl bisheriger Therapien im Kollektiv (n=100)

1.9 Vorbeschriebene Hautmalignome

Bei 30 (30%) Patienten war zum Zeitpunkt der Erhebung in der Vergangenheit mindestens einmal die histologisch gesicherte Diagnose eines Basalzellkarzinoms gestellt worden. Bei 26 (26%) Patienten war in der Vergangenheit die Diagnose mindestens eines spinzellulären Karzinoms der Haut zu stellen gewesen. 19 (19%) Patienten litten in der Vergangenheit sowohl an mindestens einem Basalzell- als auch an mindestens einem spinzellulären Karzinom. Mehr als die Hälfte der Patienten im Kollektiv (56%) litt in der Vergangenheit an mindestens einem BCC oder SCC. Bei 5 (5%) Patienten war im Übrigen ein malignes Melanom ohne nachgewiesene lymphogene oder hämatogene Metastasierung zu diagnostizieren gewesen. Bei 3 (3%) Patienten war die Diagnose eines andersartigen Hautmalignoms anamnestisch gesichert worden.

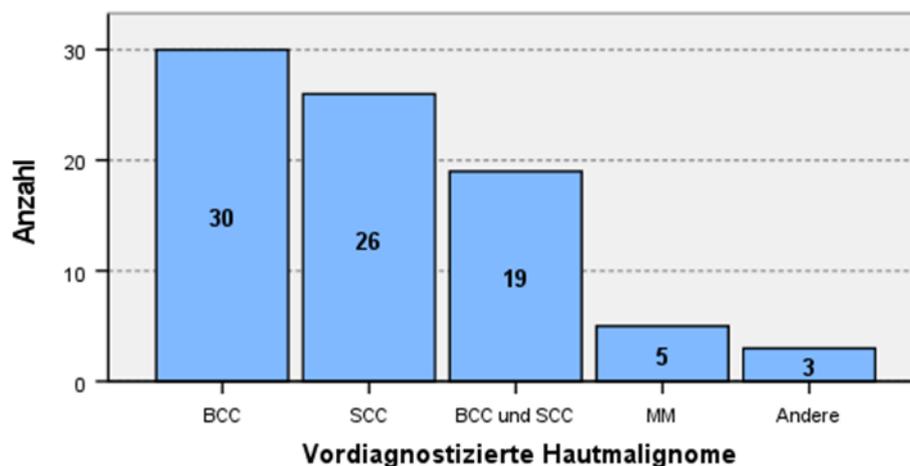


Abb. 27: In der Vergangenheit vordiagnostizierte Hautmalignome im Kollektiv (n=83)

2. Zufriedenheit mit der zuletzt erhaltenen Therapiemethode

2.1 Auswertung der TSQM-Scores

Es wurden 100 (100%) Datensätze ausgewertet. Nach orientierender Testung auf Normalverteilung im QQ-Plot des standardisierten Residuums mit Bestätigung im Kolmogorov-Smirnov-Test (Signifikanz: 0,221) sowie Testung auf Varianzhomogenität wurde nach diagnostizierter Heteroskedastizität im Levene-Test (Signifikanz: 0,037) eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Welch-Test durchgeführt. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen (**p-Wert: 0,018**).

Im Folgenden werden die Ergebnisse nun zunächst gruppiert nach erzieltm TSQM-Score dargestellt, bevor auf die Signifikanztestung im Gruppenvergleich (Post-hoc-Test) und die Behandlung möglicher Confounder eingegangen werden soll.

2.1.1 Gesamtheitlicher TSQM-Score als Zielvariable

Es wurden 100 (100%) Datensätze ausgewertet. Die mit Abstand höchste Zufriedenheit erzielte die Gruppe chirurgischer Methoden mit einem TSQM-Score von 348,46 ($\pm 38,70$). Anschließend präsentierte sich ein enges Mittelfeld mit Ingenolmebutat, Imiquimod, Tageslicht-PDT und 5-FU. Als weiteres Feld präsentierte sich folgend die Gruppe konventioneller PDT sowie kryochirurgischer Methoden. Die niedrigste Zufriedenheit bei einem TSQM-Score von 276,51 ($\pm 46,19$) war mit Abstand in der Diclofenac-Gruppe zu detektieren.

Auf der folgenden Seite werden die Ergebnisse der Auswertung des gesamtheitlichen TSQM-Scores in graphischer und tabellarischer Form dargestellt.

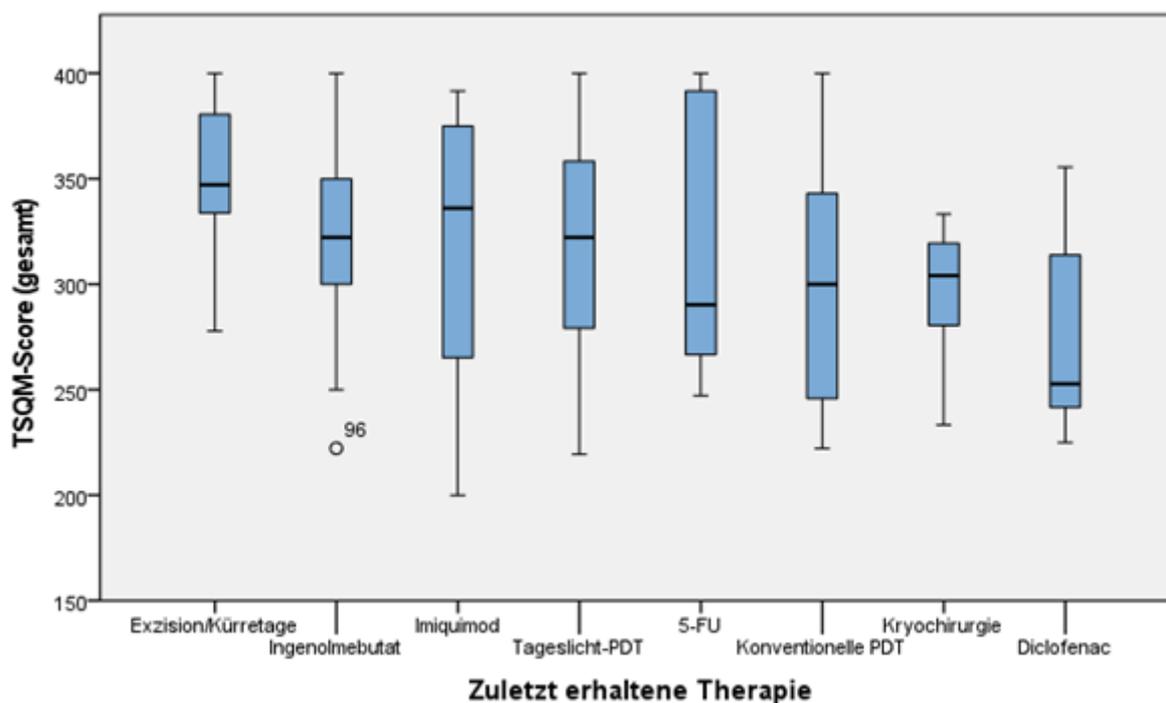


Abb. 28: Vergleich der TSQM-Scores der einzelnen Therapiegruppen (n=100)

<u>Rang</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>Gesamt-Score</u>
1	Chirurgische Methode	348,46 (\pm 38,70)
2	Ingenolmebutat	322,22 (\pm 47,30)
3	Imiquimod	319,19 (\pm 68,27)
4	Tageslicht-PDT	317,04 (\pm 58,32)
5	5-Fluoruracil	316,67 (\pm 60,80)
6	Konventionelle PDT	299,99 (\pm 61,58)
7	Kryochirurgie	297,03 (\pm 30,63)
8	Diclofenac	276,51 (\pm 46,19)

Tab. 4: Gruppierung nach erzieltm gesamtheitlichen TSQM-Score (n=100)

2.1.2 Subkategorie „Wirksamkeit“

Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten. Als wirksamste Behandlungsform waren nach Auswertung der Patientenmeinung chirurgische Methoden mit einem Score von 81,95 ($\pm 14,14$) zu benennen, mit Abstand gefolgt von topischem Imiquimod (68,18 $\pm 28,82$), konventioneller PDT (67,42 $\pm 23,11$) sowie topischem Ingenolmebutat (67,19 ($\pm 25,54$)). Im Folgenden waren 5-FU (65,00 $\pm 26,29$), Kryochirurgie (63,69 $\pm 15,19$) und Tageslicht-PDT (57,78 $\pm 31,25$) zu platzieren. Am schlechtesten schnitt in dieser Unterkategorie topisches Diclofenac mit einem Score von 54,54 ($\pm 21,85$) ab.

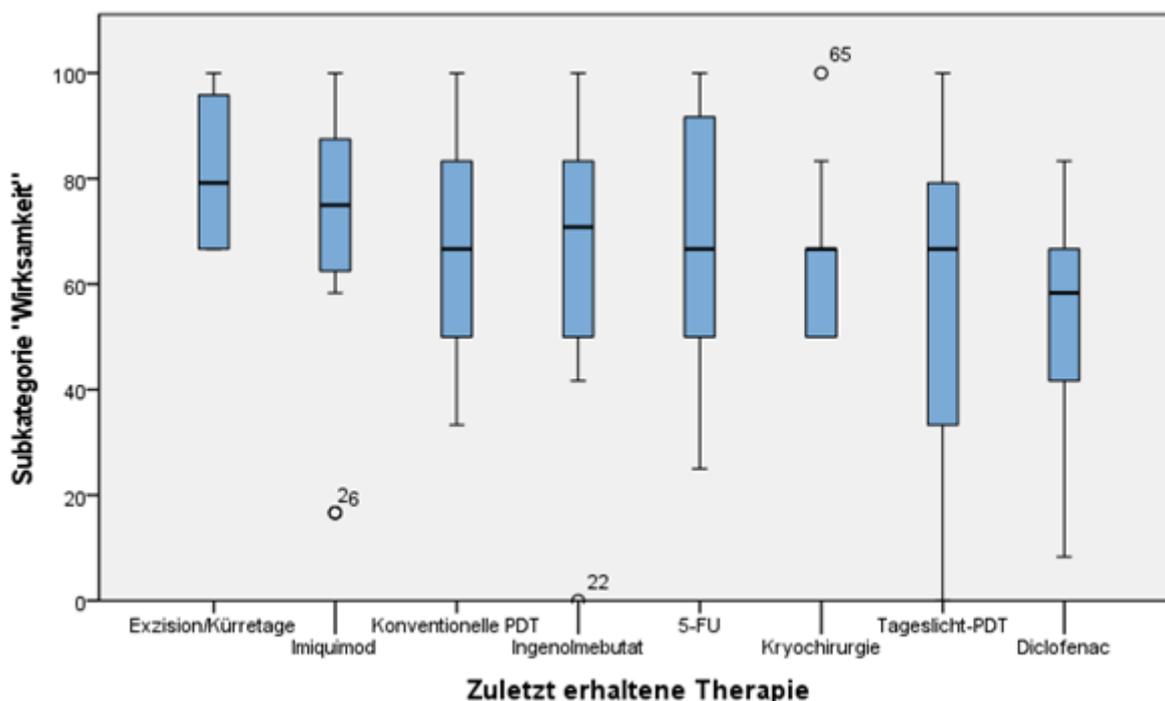


Abb. 29: Vergleich der Subkategorie „Wirksamkeit“ der einzelnen Therapiegruppen (n=100)

<u>Rang</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>Subkategorie „Wirksamkeit“</u>
1	Chirurgische Methode	81,95 ($\pm 14,14$)
2	Imiquimod	68,18 ($\pm 28,82$)
3	Konventionelle PDT	67,42 ($\pm 23,11$)
4	Ingenolmebutat	67,19 ($\pm 25,54$)
5	5-Fluoruracil	65,00 ($\pm 26,29$)
6	Kryochirurgie	63,69 ($\pm 15,19$)
7	Tageslicht-PDT	57,78 ($\pm 31,25$)
8	Diclofenac	54,54 ($\pm 21,85$)

Tab. 5: Gruppierung nach erzielttem Score in der Subkategorie „Wirksamkeit“ (n=100)

2.1.3 Subkategorie „Komplikationen“

Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten. Etwaige Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Begleiterscheinungen traten entweder nicht auf oder wurden im Allgemeinen überwiegend als geringgradig bewertet. Als am komplikationsärmsten wurden chirurgische Methoden mit einem Score von 99,30 ($\pm 2,40$) genannt, dicht gefolgt von sämtlichen übrigen Therapiegruppen, wobei hier die Gruppe konventioneller PDT mit einem Score 88,64 ($\pm 10,72$) als am komplikationsträchtigen zu benennen war.

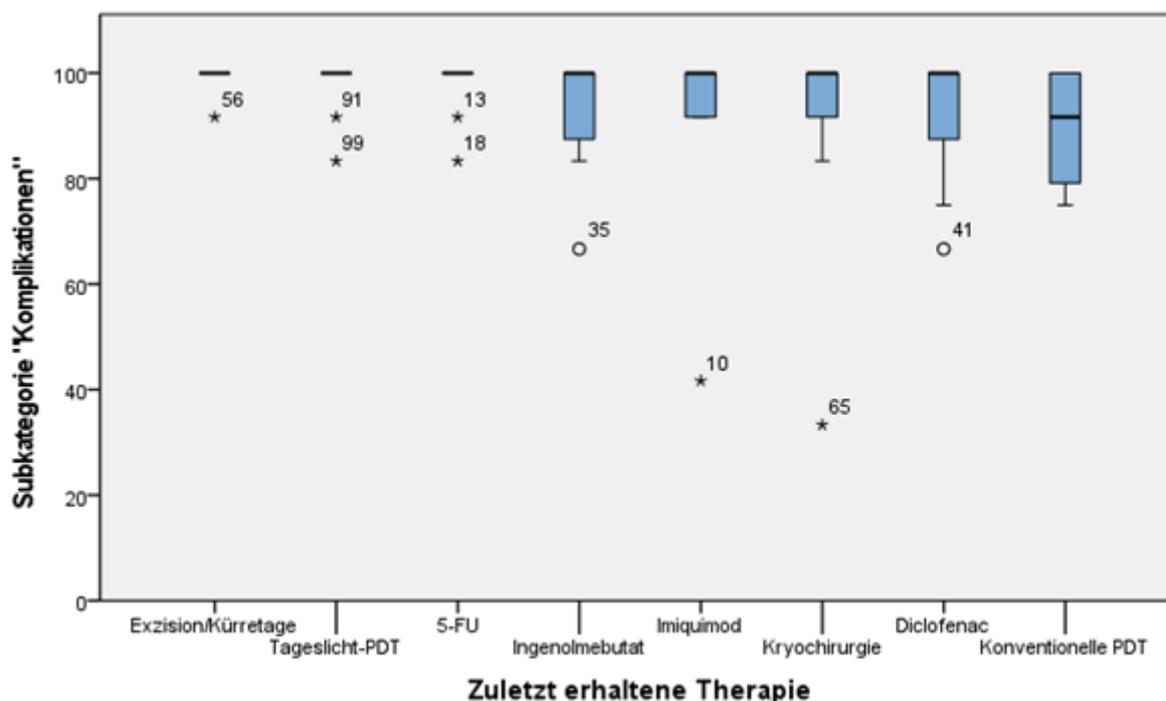


Abb. 30: Vergleich der Subkategorie „Komplikationen“ der einzelnen Therapiegruppen (n=100)

<u>Rang</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>Subkategorie „Komplikationen“</u>
1	Chirurgische Methode	99,30 ($\pm 2,40$)
2	Tageslicht-PDT	98,33 ($\pm 4,67$)
3	5-Fluoruracil	97,50 ($\pm 5,63$)
4	Ingenolmebutat	93,23 ($\pm 9,73$)
5	Imiquimod	92,42 ($\pm 17,26$)
6	Kryochirurgie	92,26 ($\pm 17,74$)
7	Diclofenac	91,67 ($\pm 11,78$)
8	Konventionelle PDT	88,64 ($\pm 10,72$)

Tab. 6: Gruppierung nach erzielttem Score in der Subkategorie „Komplikationen“ (n=100)

2.1.4 Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“

Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten. Als angenehmste bzw. verträglichste Therapieform wurde erneut die Gruppe chirurgischer Methoden mit einem Score von 87,50 ($\pm 14,04$) an erster Stelle genannt, dicht gefolgt von einem breiten Mittelfeld mit Ingenolmebutat (86,81 $\pm 17,43$), 5-FU (86,67 $\pm 17,01$), Tageslicht-PDT (84,81 $\pm 13,84$) sowie Imiquimod (84,34 $\pm 18,39$). Als unangenehmste Therapieform waren kryochirurgische Methoden mit einem Score von 75,00 ($\pm 15,52$) benannt.

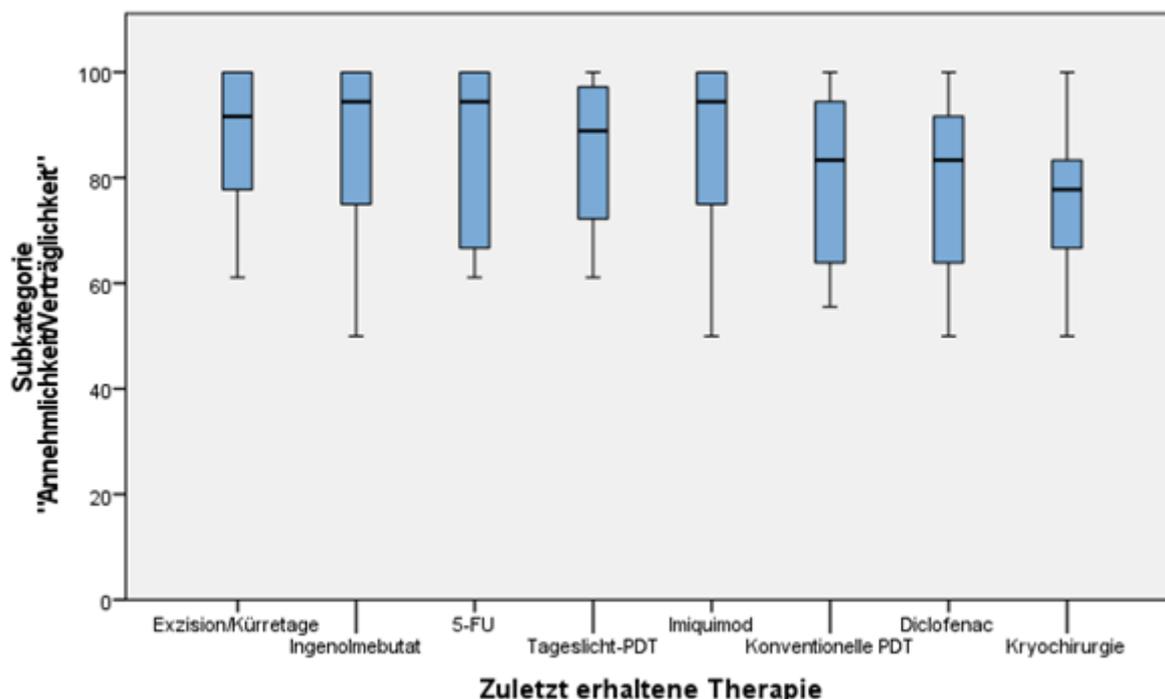


Abb. 31: Vergleich der Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ der einzelnen Therapiegruppen ($n=100$)

<u>Rang</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“</u>
1	Chirurgische Methode	87,50 ($\pm 14,04$)
2	Ingenolmebutat	86,81 ($\pm 17,43$)
3	5-Fluoruracil	86,67 ($\pm 17,01$)
4	Tageslicht-PDT	84,81 ($\pm 13,84$)
5	Imiquimod	84,34 ($\pm 18,39$)
6	Konventionelle PDT	78,79 ($\pm 18,06$)
7	Diclofenac	77,27 ($\pm 16,75$)
8	Kryochirurgie	75,00 ($\pm 15,52$)

Tab. 7: Gruppierung nach erzieltm Score in der Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ ($n=100$)

2.1.5 Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“

Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten. Die höchste Basiszufriedenheit war auch in dieser Unterkategorie mit einem Score von 78,47 ($\pm 16,07$) der Gruppe chirurgischer Methoden zuzuordnen, dicht gefolgt von Tageslicht-PDT (76,11 $\pm 24,77$), Ingenolmebutat (75,00 $\pm 16,10$) sowie Imiquimod (74,24 $\pm 22,50$). Den Ergebnissen der Auswertung des Gesamt-Scores folgend war auch hier topisches Diclofenac mit einem Score von 53,03 ($\pm 22,13$) am schlechtesten bewertet worden.

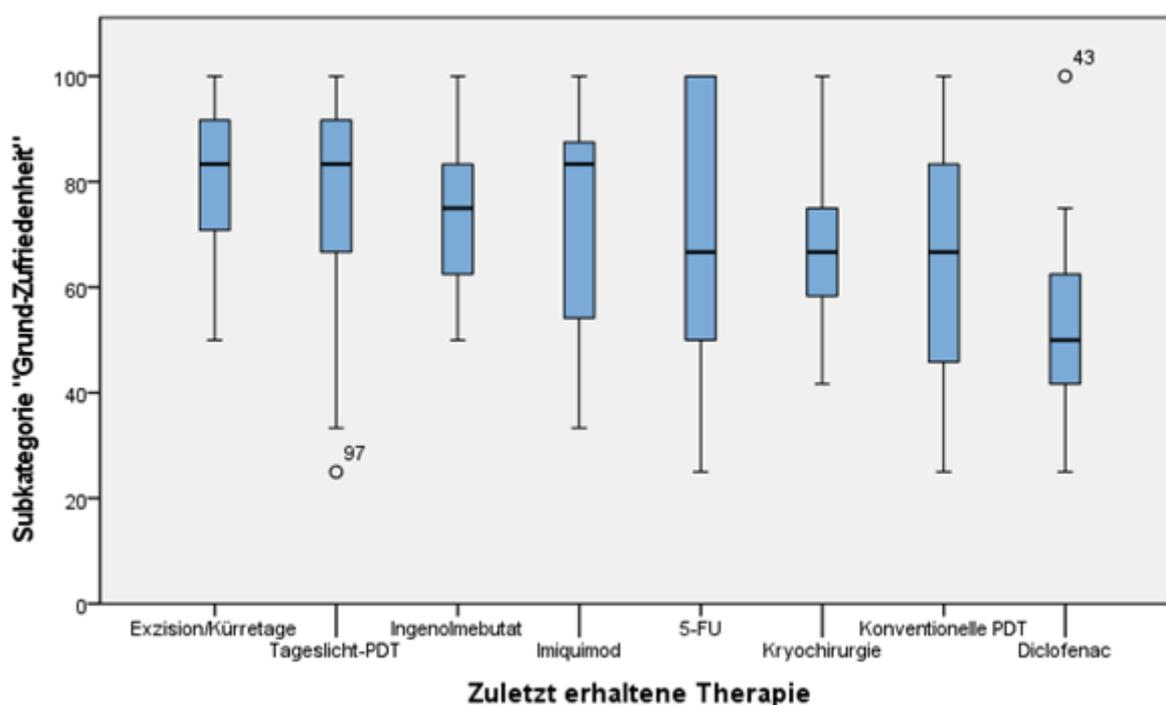


Abb. 32: Vergleich der Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“ der einzelnen Therapiegruppen (n=100)

<u>Rang</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“</u>
1	Chirurgische Methode	78,47 ($\pm 16,07$)
2	Tageslicht-PDT	76,11 ($\pm 24,77$)
3	Ingenolmebutat	75,00 ($\pm 16,10$)
4	Imiquimod	74,24 ($\pm 22,50$)
5	5-Fluoruracil	67,50 ($\pm 27,90$)
6	Kryochirurgie	66,08 ($\pm 14,42$)
7	Konventionelle PDT	65,15 ($\pm 25,77$)
8	Diclofenac	53,03 ($\pm 22,13$)

Tab. 8: Gruppierung nach erzieltm Score in der Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“ (n=100)

2.1.6 Signifikanztestung im Gruppenvergleich

Nach Durchführung eines Post-hoc-Tests nach Games-Howell ergab sich vordergründig im Vergleich der Diclofenac-Gruppe mit der Gruppe chirurgischer Methoden (**Signifikanz: 0,013**) sowie im Vergleich der Kryochirurgie-Gruppe mit der Gruppe chirurgischer Methoden (**Signifikanz: 0,023**) ein statistisch signifikanter Unterschied.

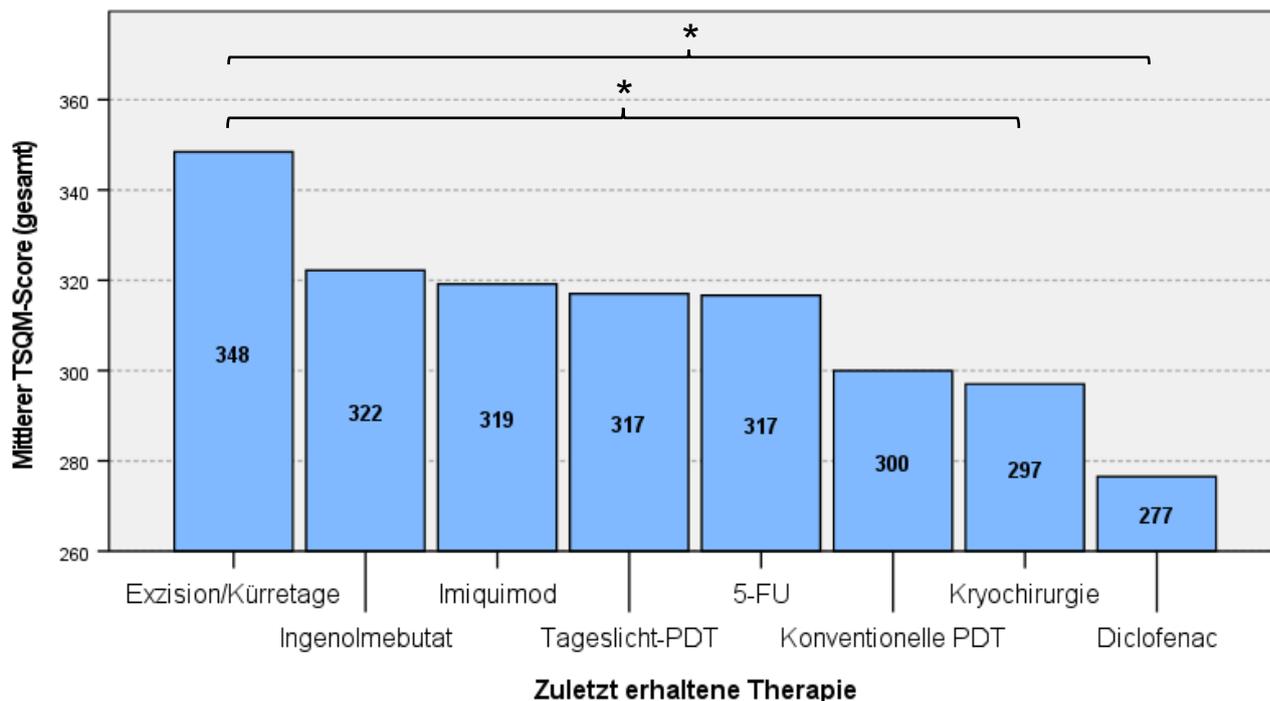


Abb. 33: Gesamtheitlicher TSQM-Score nach Signifikanztestung im Gruppenvergleich (n=100)

2.1.7 Behandlung möglicher Confounder

Als mögliche Confounder der Behandlungszufriedenheit wurden jeweils Alter und Geschlecht näher untersucht; aktuelle Lebensqualität (DLQI-Score) sowie klinischer wie histologischer Schweregrad waren aufgrund extremer einseitiger Ausprägung nicht sinnvoll in Erwägung zu ziehen.

Bei graphischer wie numerischer Gegenüberstellung des gesamtheitlichen TSQM-Scores bezogen auf das jeweilige Geschlecht ergab sich zunächst kein Hinweis eines signifikanten Einflusses. Für Männer betrug der Gesamtscore 315,79 ($\pm 54,33$), für Frauen war ein Gesamtscore von 299,56 ($\pm 40,60$) zu verzeichnen. Nach Durchführung eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests bestätigte sich der Verdacht fehlender Signifikanz (asymptotische Signifikanz: 0,190), weshalb die Variable „Geschlecht“ nicht als relevanter Confounder angenommen wurde.

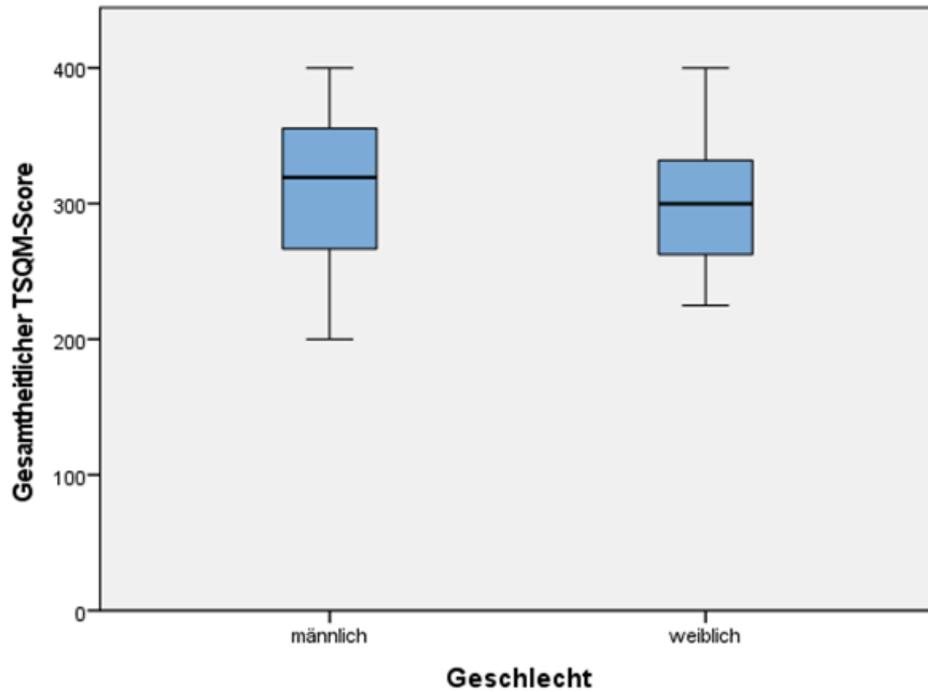


Abb. 34: Gesamtheitlicher TSQM-Score bezogen auf Geschlecht (Männer $n=81$, Frauen $n=19$)

Bei graphischer Korrelation von TSQM-Score und Alter ergab sich im Streudiagramm ebenfalls kein Hinweis eines signifikanten Zusammenhangs. Nach Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Signifikanz: 0,234) war auch hier kein signifikanter Zusammenhang anzunehmen und die Variable „Alter“ als relevanter Confounder abzulehnen.

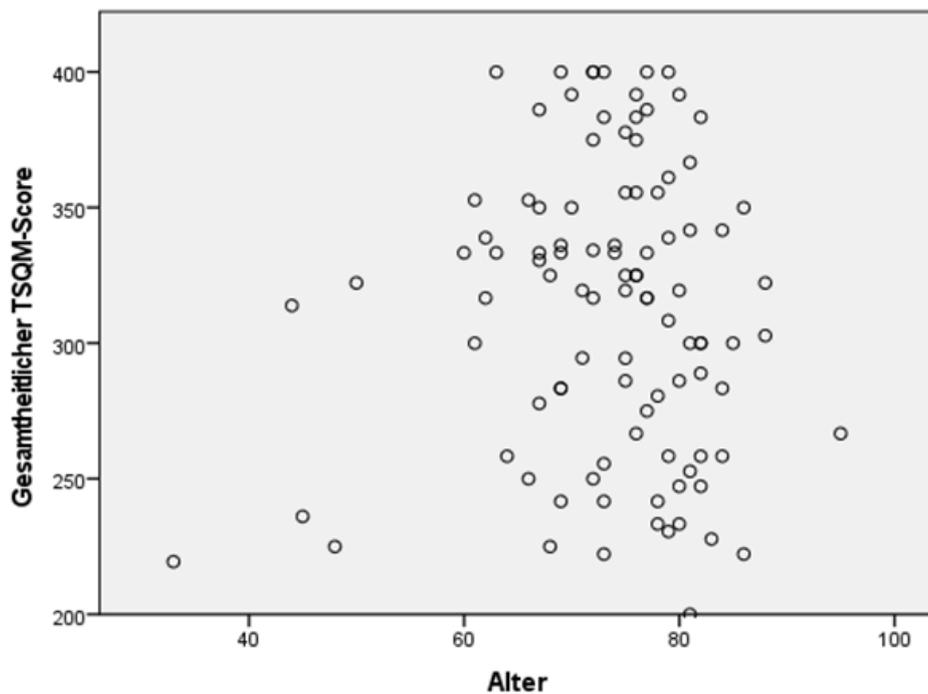


Abb. 35: Korrelation des gesamtheitlichen TSQM-Scores mit dem Alter bei Behandlung ($n=100$)

2.1.8 Auswertung nach Krankenversicherungsstatus

Bei Betrachtung der TSQM-Werte nach Aufschlüsselung bezüglich Krankenversicherungsart sind im Wesentlichen durchweg korrelierende Ergebnisse zu detektieren. Es waren 62 Datensätze von GKV-Patienten und 37 Datensätze von PKV-Patienten auszuwerten. Lediglich 5-FU hat bei Patienten der PKV ($331,25 \pm 79,46$) eine merklich bessere Bewertung als bei Patienten der GKV ($306,95 \pm 50,82$) erfahren, während Ingenolmebutat von Patienten der PKV ($303,97 \pm 50,35$) schlechter als von Patienten der GKV ($303,97 \pm 50,35$) bewertet wurde. Auch bei Betrachtung der Ergebnisse der photodynamischen Therapien war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Insgesamt scheint also die Art der Krankenversicherung keinen relevanten Einfluss auf die Behandlungszufriedenheit zu haben.

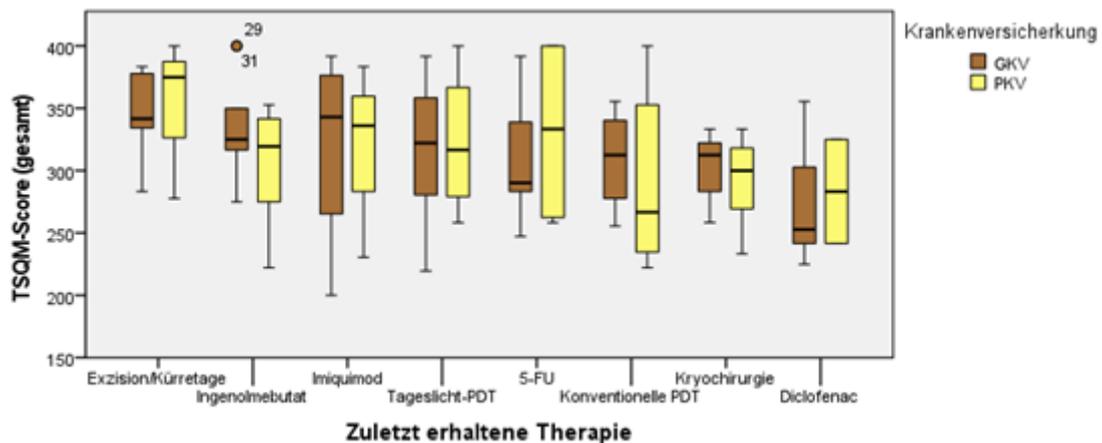


Abb. 36: TSQM-Scores der Therapiegruppen im Vergleich nach Art der Krankenversicherung (GKV $n=62$, PKV $n=37$)

Rang	Therapiegruppe	Gesamt	GKV	PKV
1	Chirurgische Methode	348,46 ($\pm 38,70$)	347,64 ($\pm 31,84$)	350,92 ($\pm 64,57$)
2	Ingenolmebutat	322,22 ($\pm 47,30$)	336,42 ($\pm 42,14$)	303,97 ($\pm 50,35$)
3	Imiquimod	319,19 ($\pm 68,27$)	320,14 ($\pm 70,04$)	316,67 ($\pm 78,22$)
4	Tageslicht-PDT	317,04 ($\pm 58,32$)	314,90 ($\pm 60,57$)	322,92 ($\pm 59,85$)
5	5-Fluoruracil	316,67 ($\pm 60,80$)	306,95 ($\pm 50,82$)	331,25 ($\pm 79,46$)
6	Konventionelle PDT	299,99 ($\pm 61,58$)	309,03 ($\pm 42,27$)	294,83 ($\pm 73,08$)
7	Kryochirurgie	297,03 ($\pm 30,63$)	303,71 ($\pm 27,87$)	291,67 ($\pm 36,15$)
8	Diclofenac	276,51 ($\pm 46,19$)	275,00 ($\pm 47,10$)	283,33 ($\pm 58,92$)

Tab. 9: TSQM-Scores der Therapiegruppen im Vergleich nach Art der Krankenversicherung ($n=99$)

2.2 Auswertung der Likert-Skalen

Wie bereits dargestellt, waren die Patienten neben der Bewertung der zuletzt erhaltenen Therapiemethode über das Instrument des TSQM zusätzlich dazu angehalten, eben jene Therapieform additiv per Likert-Skala („Schulnote“) zu bewerten. Es konnten 100 (100%) Datensätze ausgewertet werden. Imiquimod erhielt hier mit einem mittleren Ergebnis von 1,82 ($\pm 0,98$) die beste Wertung. Im Folgenden war die Gruppe chirurgischer Methoden mit einem Wert von 2,08 ($\pm 0,90$) zu platzieren. Anschließend gruppieren sich Ingenolmebutat (2,25 $\pm 1,24$), Kryochirurgie (2,36 $\pm 1,08$), Tageslicht-PDT (2,40 $\pm 1,30$), Diclofenac (2,73 $\pm 1,19$) sowie 5-FU (2,80 $\pm 0,67$). Die schlechteste Wertung erfuhr mit einem Wert von 3,00 ($\pm 1,73$) die Gruppe konventioneller PDT.

Bei Vergleich der erzielten Wertungen mit den erreichten TSQM-Scores zeigt sich ein nur wenig übereinstimmendes Bild. Die meisten Gruppen schneiden besser oder schlechter ab, als sie dies im TSQM-Ranking oder im dazu konsistenten Likert-Ranking aller bisher erhaltenen Therapieoptionen taten.

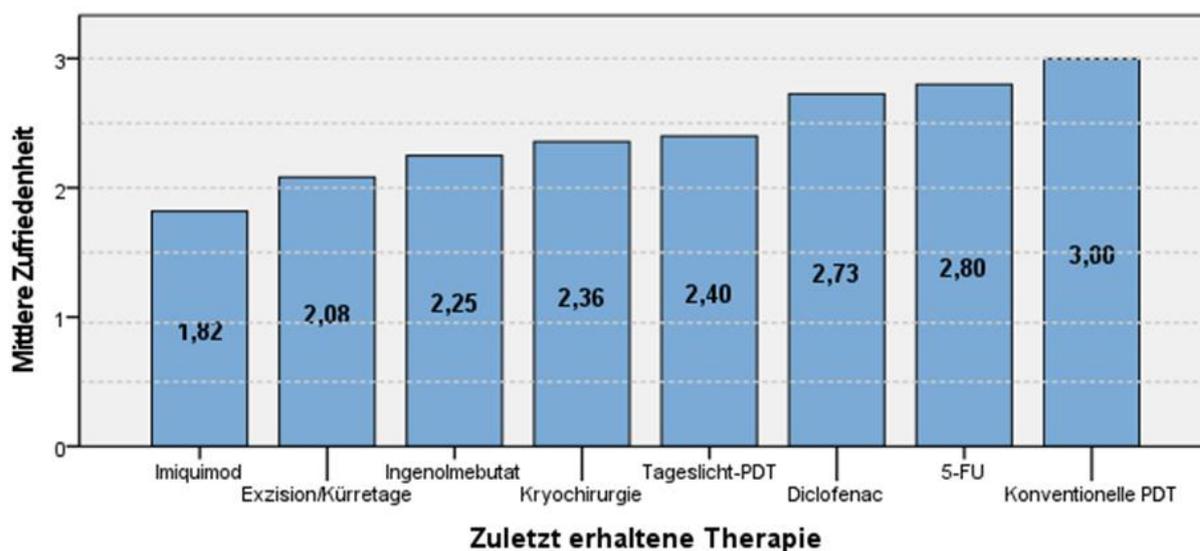


Abb. 37: Vergleich der mittleren Likert-Bewertung zwischen den zuletzt erhaltenen Therapien (n=100)

<u>Rang</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>Mittlere Zufriedenheit</u>	<u>TSQM-Score</u>
1	Imiquimod	1,82 ($\pm 0,98$)	319,19 ($\pm 68,27$)
2	Chirurgische Methode	2,08 ($\pm 0,90$)	348,46 ($\pm 38,70$)
3	Ingenolmebutat	2,25 ($\pm 1,24$)	322,22 ($\pm 47,30$)
4	Kryochirurgie	2,36 ($\pm 1,08$)	297,03 ($\pm 30,63$)
5	Tageslicht-PDT	2,40 ($\pm 1,30$)	317,04 ($\pm 58,32$)
6	Diclofenac	2,73 ($\pm 1,19$)	276,51 ($\pm 46,19$)
7	5-Fluoruracil	2,80 ($\pm 1,23$)	316,67 ($\pm 60,80$)
8	Konventionelle PDT	3,00 ($\pm 1,73$)	299,99 ($\pm 61,58$)

Tab. 10: Gruppierung nach Likert-Bewertung der zuletzt erhaltenen Therapie

3. Zufriedenheit mit allen bisher erhaltenen Therapiemethoden

Nach Bewertung der zuletzt erhaltenen Therapie per TSQM und Likert-Skala waren die Patienten zusätzlich dazu eingeladen, alle bisher erhaltenen Therapieoptionen per Likert-Skala („Schulnote“) zu bewerten. Es konnten 340 Bewertungen berücksichtigt werden. Die mit Abstand beste Bewertung erhielt hier analog zur Auswertung der TSQM-Scores die Gruppe chirurgischer Methoden mit einem Ergebnis von 2,09 ($\pm 0,91$) bei 44 Fällen. Die zweitbeste Wertung erzielte Ingenolmebutat mit einem Ergebnis von 2,47 ($\pm 1,08$); hier waren mit 54 Fällen die meisten Datensätze auszuwerten. Folgend war ein dichtes Mittelfeld mit Tageslicht-PDT (2,62 $\pm 1,23$ bei 34 Fällen), Imiquimod (2,67 $\pm 1,57$ bei 43 Fällen), Kryochirurgie (2,70 $\pm 1,10$ bei 47 Fällen) sowie 5-FU (2,71 $\pm 1,21$ bei 17 Fällen) zu platzieren. Die zweitschlechteste Bewertung erhielt die Gruppe konventioneller PDT mit einem Ergebnis von 3,00 ($\pm 1,58$) bei 49 Fällen. Die schlechteste Bewertung erfuhr mit Abstand topisches Diclofenac mit einer Wertung von 3,54 ($\pm 1,55$) bei insgesamt 52 gültigen Fällen.

Bei Vergleich der erzielten Wertungen mit den erreichten TSQM-Scores zeigt sich im Wesentlichen ein korrelierendes Bild; lediglich die Wertung der Kryochirurgie präsentiert sich über das Likert-Ergebnis besser als über das TSQM-Ergebnis. In beiden Szenarien war ferner die Tageslicht-PDT besser als die konventionelle PDT bewertet worden.

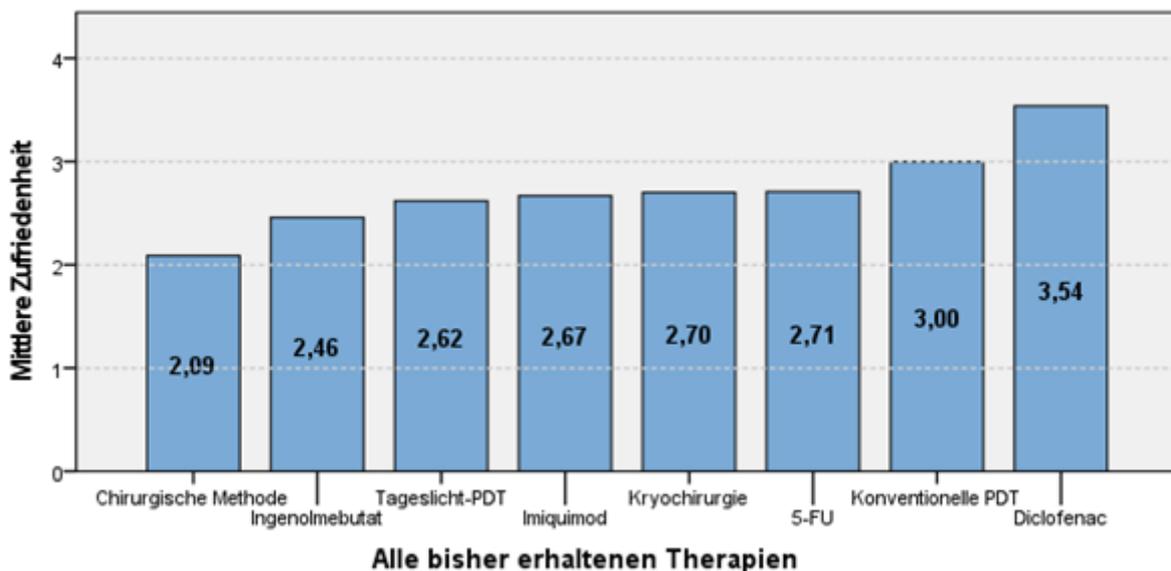


Abb. 38: Vergleich der mittleren Likert-Bewertung aller jemals erhaltenen Therapien (n=340)

Rang	Therapiegruppe	Anzahl	Mittlere Zufriedenheit	TSQM-Score
1	Chirurgische Methode	44	2,09 ($\pm 0,91$)	348,46 ($\pm 38,70$)
2	Ingenolmebutat	54	2,46 ($\pm 1,08$)	322,22 ($\pm 47,30$)
3	Tageslicht-PDT	34	2,62 ($\pm 1,23$)	317,04 ($\pm 58,32$)
4	Imiquimod	43	2,67 ($\pm 1,57$)	319,19 ($\pm 68,27$)
5	Kryochirurgie	47	2,70 ($\pm 1,10$)	297,03 ($\pm 30,63$)
6	5-Fluoruracil	17	2,71 ($\pm 1,21$)	316,67 ($\pm 60,80$)
7	Konventionelle PDT	49	3,00 ($\pm 1,58$)	299,99 ($\pm 61,58$)
8	Diclofenac	52	3,54 ($\pm 1,55$)	276,51 ($\pm 46,19$)

Tab. 11: Gruppierung nach Likert-Bewertung aller jemals erhaltenen Therapien (n=340)

4. Patientenpräferenzen

4.1 Präferenzschwerpunkte unter Therapie

4.1.1 Präferenzschwerpunkte insgesamt

Es wurden 100 (100%) Datensätze ausgewertet. Eine Übersicht über die berücksichtigten Fallzahlen je Präferenzschwerpunkt ist in Tabelle 12 dargestellt. Mit der höchsten subjektiven Wichtigkeit wurden Nachhaltigkeit (1,18 \pm 0,44) sowie Vollständigkeit (1,27 \pm 0,56) der Therapie charakterisiert. Hierbei wurde „Nachhaltigkeit“ von 84 (84%) Patienten als „sehr wichtig“ eingestuft, bei „Vollständigkeit“ vergaben 77 (77%) Patienten die beste Bewertung. 43,02% der Patienten erwählten weiterhin „Vollständigkeit“ als wichtigste Präferenz, „Nachhaltigkeit“ wurde hier von 29,07% der Patienten gewählt. Die Kostenübernahme durch die Krankenversicherung („Kostenfaktor“) war mit einem Ergebnis von 1,95 (\pm 1,45), einer Einstufung als „sehr wichtig“ von 58,20% sowie der Wahl zur wichtigsten Präferenz von 18,30% der Patienten an dritter Stelle zu platzieren. Es folgte das Ausbleiben längerfristiger Nebenwirkungen mit einem Ergebnis von 2,23 (\pm 1,42), welches von 41,40% der Patienten als „sehr wichtig“, jedoch nur von 3,49% der Patienten als „am wichtigsten“ charakterisiert wurde. Ähnlich war mit einem Ergebnis von 2,52 (\pm 1,36) das kosmetische Endergebnis einzuordnen; hier vergaben 27,30% der Patienten die höchste Bewertung. 2,33% der Patienten votierten das kosmetische Endergebnis als wichtigsten Präferenz. Die Anwenderfreundlichkeit der Therapie („Einfachheit/Schnelligkeit“) platzierte sich folgend mit einem Ergebnis von 2,71 (\pm 1,44); 22,00% bezeichneten diese Präferenz als „sehr wichtig“, keiner (0,00%) jedoch als „am wichtigsten“. Als am wenigsten wichtig waren das Ausbleiben temporärer Nebenwirkungen (3,14 \pm 1,61) sowie die selbstständige Durchführbarkeit 3,29 (\pm 1,76) zu charakterisieren. Ersteres wurde von 18,40% der Patienten als „sehr wichtig“ bezeichnet und von keinem Patienten (0,00%) als wichtigste Präferenz erwählt; letzteres wurde von 17,50% der Patienten mit der besten Wertung versehen und dabei von 3,49% der Patienten als wichtigste Präferenz charakterisiert. In folgenden Grafiken sowie Tabellen werden die Ergebnisse samt jeweiliger Fallzahlen übersichtlich illustriert, bevor die Ergebnisse differenziert nach Geschlecht, Krankenversicherungsstatus, Lebensqualität, Erkrankungsdauer und Anzahl bisherig erhaltener unterschiedlicher Therapien betrachtet werden sollen.

<u>Präferenz</u>	<u>Fallzahl</u>
Nachhaltigkeit der Entfernung	100 (100%)
Vollständigkeit der Entfernung	100 (100%)
Kostenfaktor	98 (98%)
Längerfristige Nebenwirkungen	99 (99%)
Kosmetisches Endergebnis	99 (99%)
Einfachheit/Schnelligkeit	100 (100%)
Temporäre Nebenwirkungen	98 (98%)
Selbstständige Durchführbarkeit	97 (97%)
Wichtigste Präferenz	86 (86%)

Tab. 12: Fallzahlen bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte

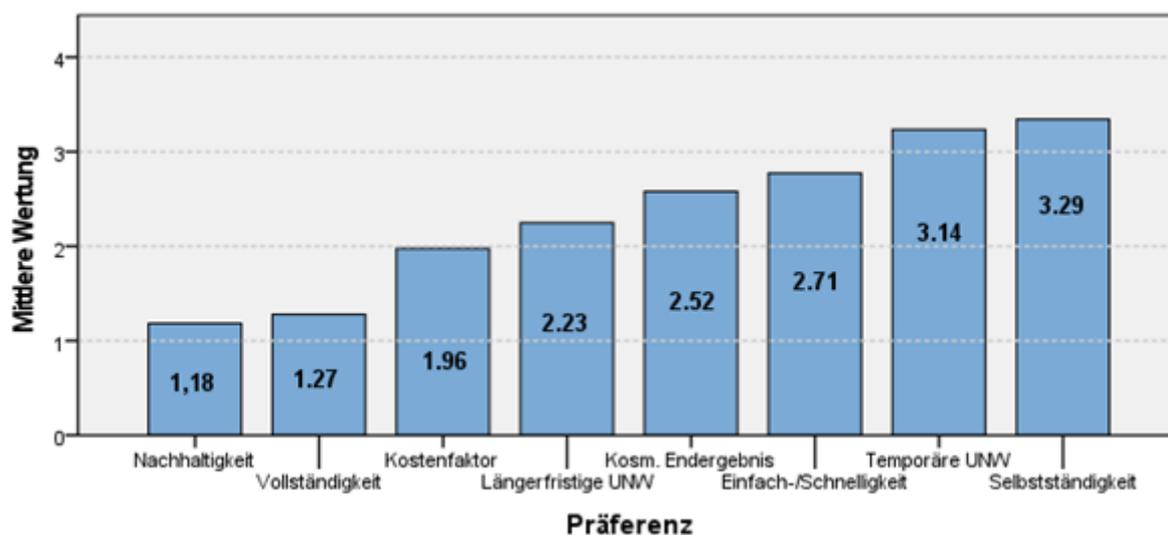


Abb. 39: Mittlere Schulnote nach Likert-Bewertung der einzelnen Präferenzen (Fallzahlen s. Tab. 12)

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>Mittlere Wertung</u>	<u>„Sehr wichtig“</u>
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,18 ($\pm 0,44$)	84,00%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,27 ($\pm 0,53$)	77,00%
3	Kostenfaktor	1,96 ($\pm 1,45$)	58,20%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,23 ($\pm 1,42$)	41,40%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,52 ($\pm 1,36$)	27,30%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,71 ($\pm 1,44$)	22,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,14 ($\pm 1,61$)	18,40%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,29 ($\pm 1,76$)	17,50%

Tab. 13: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach erzielter Likert-Bewertung

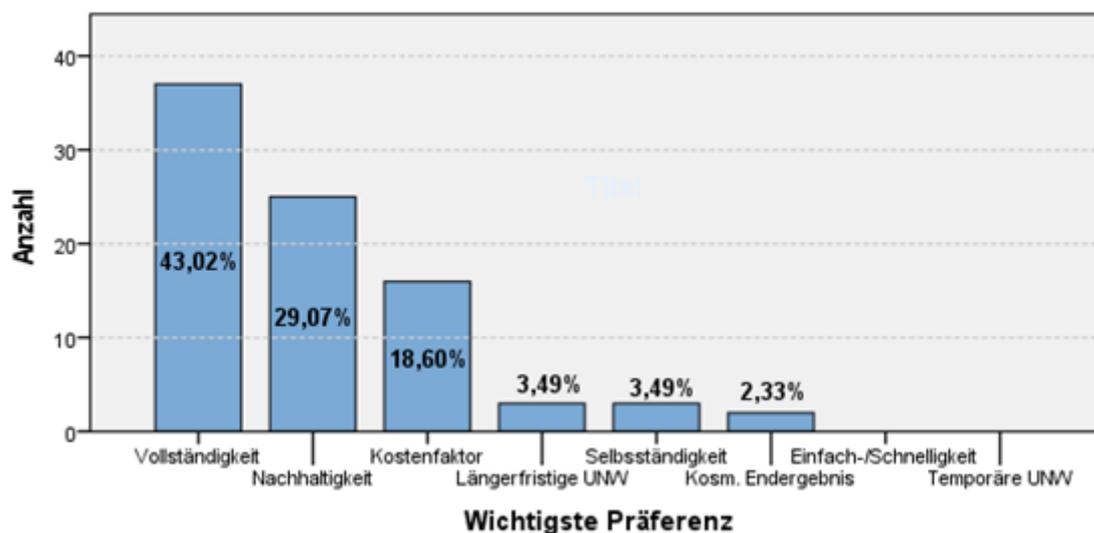


Abb. 40: Prozentsatz der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten (n=86)

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>„Am wichtigsten“</u>
1	Vollständigkeit der Entfernung	43,02%
2	Nachhaltigkeit der Entfernung	29,07%
3	Kostenfaktor	18,60%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	3,49%
4	Selbstständige Durchführbarkeit	3,49%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,33%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	0,00%
6	Temporäre Nebenwirkungen	0,00%
		100,00%

Tab. 14: Prozentsatz der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten (n=86)

4.1.2 Präferenzschwerpunkte nach Geschlecht

Im Folgenden werden die Ergebnisse der geschlechtsspezifischen Auswertung in Form von Grafiken sowie Tabellen dargestellt. Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten (Männer n=81, Frauen n=19). Es ergab sich keine Änderung in der Präferenzreihenfolge; abgesehen von der Präferenz der selbstständigen Durchführbarkeit (3,33 ±1,68) vergaben die weiblichen Patienten jedoch tendenziell bessere Bewertungen.

<u>Präferenz</u>	<u>Fallzahl (Männer)</u>	<u>Fallzahl (Frauen)</u>
Nachhaltigkeit der Entfernung	81 (100,00%)	19 (100,00%)
Vollständigkeit der Entfernung	81 (100,00%)	19 (100,00%)
Kostenfaktor	80 (98,77%)	18 (94,74%)
Längerfristige Nebenwirkungen	80 (98,77%)	19 (100,00%)
Kosmetisches Endergebnis	80 (98,77%)	19 (100,00%)
Einfachheit/Schnelligkeit	81 (100,00%)	19 (100,00%)
Temporäre Nebenwirkungen	80 (98,77%)	18 (94,74%)
Selbstständige Durchführbarkeit	79 (97,53%)	18 (94,74%)
Wichtigste Präferenz	71 (87,70%)	15 (78,90%)

Tab. 15: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte getrennt nach Geschlecht

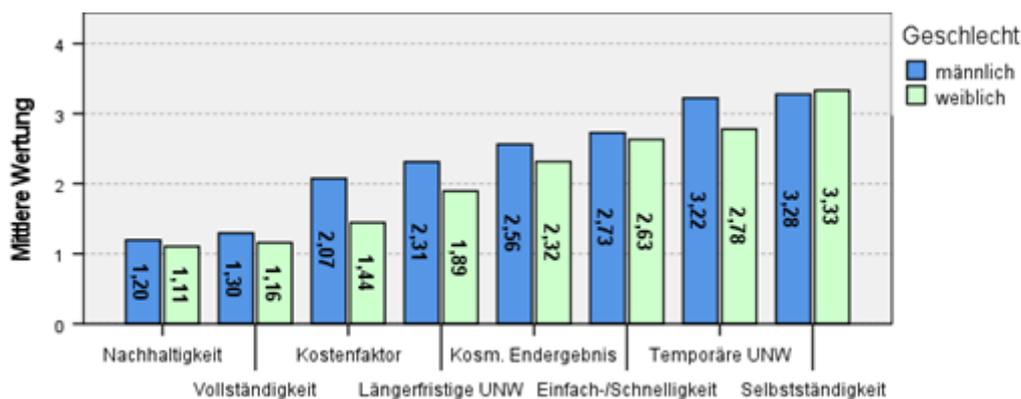


Abb. 41: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach Geschlecht
(Fallzahlen s. Tab. 15)

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>Mittlere Wertung</u>	<u>„Am wichtigsten“</u>
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,20 ($\pm 0,46$)	28,20%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,30 ($\pm 0,56$)	43,70%
3	Kostenfaktor	2,08 ($\pm 1,55$)	18,30%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,31 ($\pm 1,46$)	4,20%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,56 ($\pm 1,40$)	2,80%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,73 ($\pm 1,49$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,23 ($\pm 1,62$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,28 ($\pm 1,79$)	2,80%
			100,00%

Tab. 16: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller **männlichen** Patienten (n=81).

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>Mittlere Wertung</u>	<u>„Am wichtigsten“</u>
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,11 ($\pm 0,32$)	33,30%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,16 ($\pm 0,38$)	40,00%
3	Kostenfaktor	1,44 ($\pm 0,71$)	20,00%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	1,89 ($\pm 1,20$)	0,00%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,32 ($\pm 1,16$)	0,00%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,63 ($\pm 1,21$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	2,78 ($\pm 1,52$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,33 ($\pm 1,68$)	6,70%
			100,00%

Tab. 17: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller **weiblichen** Patienten (n=19).

4.1.3 Präferenzschwerpunkte nach KV-Status

Es waren 99 (99%) Datensätze auszuwerten. 1 (1%) Datensatz wurde aufgrund eines uneindeutigen Versicherungsstatus nicht berücksichtigt. Patienten der GKV ordneten mit einem Ergebnis von 1,77 ($\pm 1,33$) den Kostenfaktor als wichtiger ein als Patienten der PKV (2,31 $\pm 1,60$), welche stattdessen das Ausbleiben längerfristiger Nebenwirkungen (2,06 $\pm 1,35$) im Vergleich mit der GKV (2,32 $\pm 1,47$) als wichtiger charakterisierten. Weiterhin sahen sie die Anwenderfreundlichkeit (2,49 $\pm 1,19$) als vergleichbar wichtig an wie das kosmetische Endergebnis (2,50 $\pm 1,46$), während in der GKV letzteres wichtiger erschien (2,50 $\pm 1,30$).

<u>Präferenz</u>	<u>Fallzahl (GKV)</u>	<u>Fallzahl (PKV)</u>
Nachhaltigkeit der Entfernung	62 (100,00%)	37 (100,00%)
Vollständigkeit der Entfernung	62 (100,00%)	37 (100,00%)
Kostenfaktor	61 (98,39%)	36 (97,30%)
Längerfristige Nebenwirkungen	62 (100,00%)	36 (97,30%)
Kosmetisches Endergebnis	62 (100,00%)	36 (97,30%)
Einfachheit/Schnelligkeit	62 (100,00%)	37 (100,00%)
Temporäre Nebenwirkungen	61 (98,39%)	36 (97,30%)
Selbstständige Durchführbarkeit	62 (100,00%)	37 (100,00%)
Wichtigste Präferenz	56 (90,3%)	29 (78,4%)

Tab. 18: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Versicherungsstatus

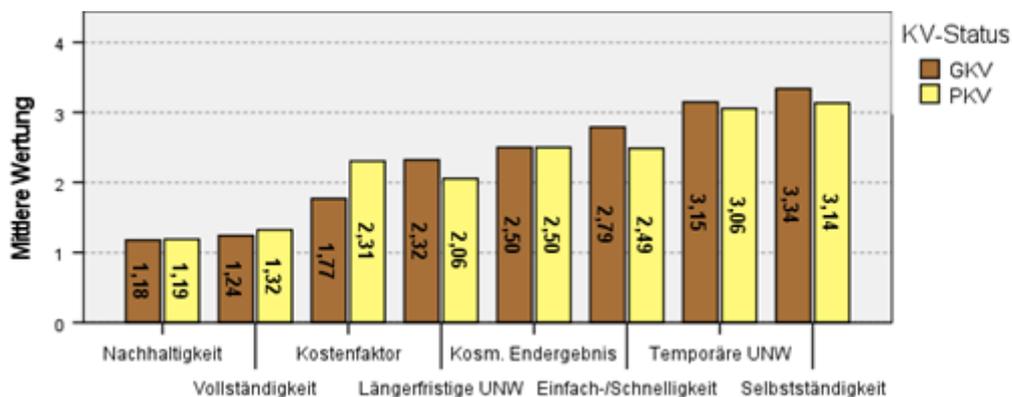


Abb. 42: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach KV-Status (Fallzahlen s. Tab. 18)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,18 ($\pm 0,46$)	25,00%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,24 ($\pm 0,53$)	41,10%
3	Kostenfaktor	1,77 ($\pm 1,33$)	23,20%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,32 ($\pm 1,47$)	3,60%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,50 ($\pm 1,30$)	3,60%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,79 ($\pm 1,52$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,15 ($\pm 1,65$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,34 ($\pm 1,75$)	3,60%
			100,00%

Tab. 19: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten der **GKV** (n=62)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,19 ($\pm 0,40$)	37,90%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,32 ($\pm 0,53$)	48,30%
3	Längerfristige Nebenwirkungen	2,06 ($\pm 1,35$)	3,40%
4	Kostenfaktor	2,31 ($\pm 1,60$)	6,90%
5	Einfachheit/Schnelligkeit	2,49 ($\pm 1,19$)	0,00%
6	Kosmetisches Endergebnis	2,50 ($\pm 1,46$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,06 ($\pm 1,49$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,14 ($\pm 1,77$)	2,70%
			100,00%

Tab. 20: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten der **PKV** (n=37).

4.1.4 Präferenzschwerpunkte nach Lebensqualität

Es waren 98 (98%) Datensätze auszuwerten. 2 (2%) Datensätze wurden aufgrund fehlender Angaben zum DLQI nicht berücksichtigt. Bei Auswertung der Ergebnisse getrennt nach Lebensqualität, illustriert über ein Ergebnis beim DLQI ≤ 1 (höchstens leichtgradige Einschränkung, n=55) gegen ein Ergebnis von ≥ 2 (mindestens mittelgradige Einschränkung, n=43) war kein wesentlicher Unterschied in der Präferenzreihenfolge zu detektieren. Patienten mit DLQI ≥ 2 ordneten die selbstständige Durchführbarkeit gegenüber dem Auftreten temporärer Nebenwirkungen einen Rang unwichtiger ein, als es die Patienten mit DLQI ≤ 1 taten.

<u>Präferenz</u>	<u>Fallzahl (DLQI ≤ 1)</u>	<u>Fallzahl (DLQI ≥ 2)</u>
Nachhaltigkeit der Entfernung	55 (100,00%)	43 (100,00%)
Vollständigkeit der Entfernung	55 (100,00%)	43 (100,00%)
Kostenfaktor	54 (98,18%)	42 (97,67%)
Längerfristige Nebenwirkungen	54 (98,18%)	43 (100,00%)
Kosmetisches Endergebnis	55 (100,00%)	42 (97,67%)
Einfachheit/Schnelligkeit	55 (100,00%)	43 (100,00%)
Temporäre Nebenwirkungen	54 (98,18%)	42 (97,67%)
Selbstständige Durchführbarkeit	55 (100,00%)	42 (97,67%)
Wichtigste Präferenz	50 (90,90%)	34 (39,10%)

Tab. 21: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Ergebnis im DLQI

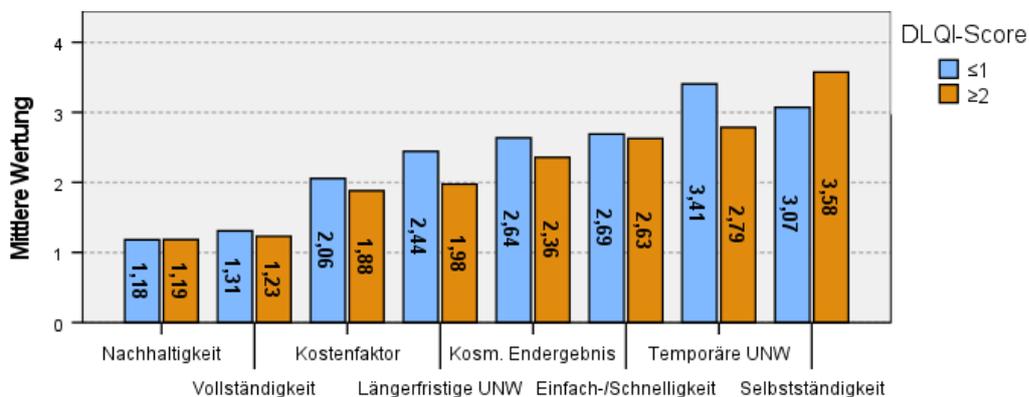


Abb. 43: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach DLQI (Fallzahlen s. Tab.21)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,18 ($\pm 0,48$)	34,00%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,31 ($\pm 0,58$)	44,00%
3	Kostenfaktor	2,06 ($\pm 1,49$)	18,00%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,44 ($\pm 1,46$)	2,00%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,64 ($\pm 1,46$)	0,00%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,69 ($\pm 1,45$)	0,00%
7	Selbstständige Durchführbarkeit	3,07 ($\pm 1,75$)	2,00%
8	Temporäre Nebenwirkungen	3,41 ($\pm 1,62$)	0,00%
			100,00%

Tab. 22: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit **DLQI ≤ 1** (n=55)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,19 ($\pm 0,39$)	23,50%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,23 ($\pm 0,48$)	41,20%
3	Kostenfaktor	1,88 ($\pm 1,44$)	17,60%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	1,98 ($\pm 1,35$)	5,90%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,36 ($\pm 1,21$)	5,90%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,63 ($\pm 1,36$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	2,79 ($\pm 1,47$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,58 ($\pm 1,71$)	5,90%
			100,00%

Tab. 23: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit **DLQI ≥ 2** (n=43).

4.1.5 Präferenzschwerpunkte nach Erkrankungsdauer

Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten (Dauer ≤ 2 Jahre $n=26$, Dauer >2 Jahre $n=74$). Es ergab sich kein Unterschied in der Präferenzreihenfolge, welche in Gänze der Gesamtauswertung entsprach. Bemerkenswert ist, dass längerfristige wie temporäre Nebenwirkungen sowie das kosmetische Endergebnis durch Patienten mit längerer Krankheitsdauer gemäß Wertung unwichtiger eingestuft wurden.

<u>Präferenz</u>	<u>Fallzahl (≤ 2 Jahre)</u>	<u>Fallzahl (>2 Jahre)</u>
Nachhaltigkeit der Entfernung	26 (100%)	74 (100%)
Vollständigkeit der Entfernung	26 (100%)	74 (100%)
Kostenfaktor	26 (100%)	72 (97,30%)
Längerfristige Nebenwirkungen	26 (100%)	73 (98,65%)
Kosmetisches Endergebnis	26 (100%)	73 (98,65%)
Einfachheit/Schnelligkeit	26 (100%)	74 (100%)
Temporäre Nebenwirkungen	26 (100%)	72 (97,30%)
Selbstständige Durchführbarkeit	26 (100%)	71 (95,95%)
Wichtigste Präferenz	23 (88,46%)	63 (85,13%)

Tab. 24: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Erkrankungsdauer

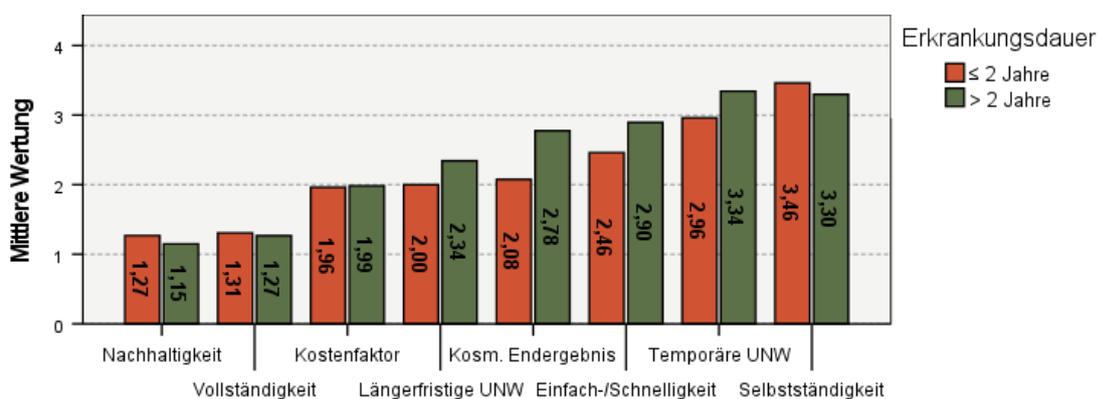


Abb. 44: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach Erkrankungsdauer (Fallzahlen s. Tab.24)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,27 ($\pm 0,53$)	34,80%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,31 ($\pm 0,62$)	34,80%
3	Kostenfaktor	1,96 ($\pm 1,52$)	21,70%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,00 ($\pm 1,33$)	4,30%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,08 ($\pm 0,98$)	0,00%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,46 ($\pm 1,30$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	2,96 ($\pm 1,43$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,46 ($\pm 1,90$)	4,30%
			100,00%

Tab. 25: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit **Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre** ($n=26$)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,15 ($\pm 0,34$)	27,00%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,26 ($\pm 0,50$)	46,00%
3	Kostenfaktor	1,96 ($\pm 1,43$)	17,50%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,32 ($\pm 1,45$)	3,20%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,67 ($\pm 1,44$)	3,20%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,80 ($\pm 1,48$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,21 ($\pm 1,67$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,23 ($\pm 1,71$)	3,20%
			100,00%

Tab. 26: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit **Erkrankungsdauer > 2 Jahre** ($n=74$)

4.1.6 Präferenzschwerpunkte nach Anzahl bisheriger Therapien

Es waren 100 (100%) Datensätze auszuwerten (2 Therapien n=22, >2 Therapien n=78). Es ergab sich kein wesentlicher Unterschied in der Präferenzreihenfolge. Patienten mit 2 bisherigen Therapien ordneten die selbstständige Durchführbarkeit einen Rang wichtiger ein, als es Patienten mit >2 bisherigen Therapien taten. Bemerkenswert ist erneut, dass durch Patienten mit >2 bisherigen Therapien längerfristige wie temporäre Nebenwirkungen sowie das kosmetische Endergebnis als tendenziell unwichtiger bewertet wurden. Auch die selbstständige Durchführbarkeit hat eine merklich schlechtere Bewertung erfahren.

<u>Präferenz</u>	<u>Fallzahl (2 Th.)</u>	<u>Fallzahl (>2 Th.)</u>
Nachhaltigkeit der Entfernung	22 (100%)	78 (100%)
Vollständigkeit der Entfernung	22 (100%)	78 (100%)
Kostenfaktor	22 (100%)	76 (97,44%)
Längerfristige Nebenwirkungen	21 (95,45%)	78 (100%)
Kosmetisches Endergebnis	22 (100%)	77 (98,72%)
Einfachheit/Schnelligkeit	22 (100%)	78 (100%)
Temporäre Nebenwirkungen	21 (95,45%)	77 (98,72%)
Selbstständige Durchführbarkeit	22 (100%)	75 (96,15%)
Wichtigste Präferenz	17 (77,27%)	69 (88,46%)

Tab. 27: Gültige Ergebnisse bei Auswertung der Präferenzschwerpunkte nach Anzahl bisheriger Therapien (Th.)

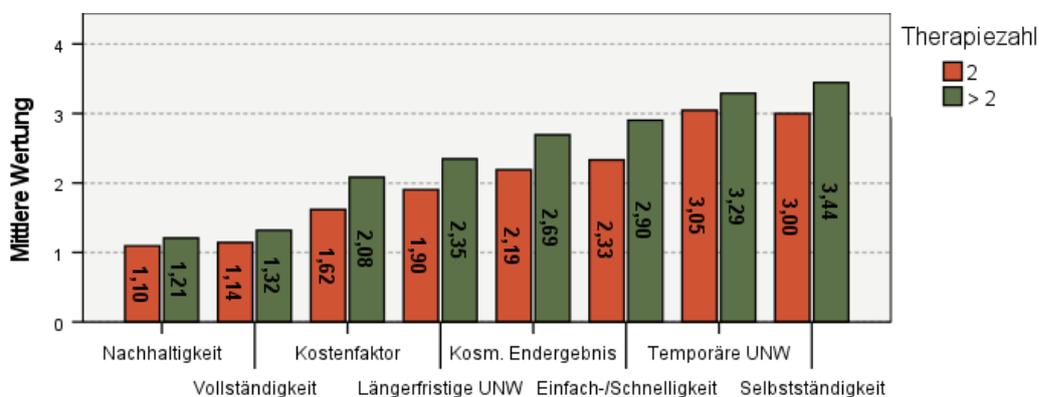


Abb. 45: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien (Fallzahlen s. Tab.27)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,09 ($\pm 0,29$)	23,50%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,14 ($\pm 0,47$)	47,10%
3	Kostenfaktor	1,68 ($\pm 1,17$)	17,60%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	1,90 ($\pm 1,34$)	5,90%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,14 ($\pm 1,28$)	0,00%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,32 ($\pm 1,36$)	0,00%
7	Selbstständige Durchführbarkeit	2,91 ($\pm 1,85$)	5,90%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,05 ($\pm 1,77$)	0,00%
			100,00%

Tab. 28: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit **2 bisherigen Therapien** (n=22)

Rang	Präferenz	Mittlere Wertung	„Am wichtigsten“
1	Nachhaltigkeit der Entfernung	1,21 ($\pm 0,54$)	30,40%
2	Vollständigkeit der Entfernung	1,31 ($\pm 0,54$)	42,00%
3	Kostenfaktor	2,04 ($\pm 1,52$)	18,80%
4	Längerfristige Nebenwirkungen	2,32 ($\pm 1,44$)	2,90%
5	Kosmetisches Endergebnis	2,62 ($\pm 1,38$)	2,90%
6	Einfachheit/Schnelligkeit	2,82 ($\pm 1,45$)	0,00%
7	Temporäre Nebenwirkungen	3,17 ($\pm 1,57$)	0,00%
8	Selbstständige Durchführbarkeit	3,40 ($\pm 1,73$)	2,90%
			100,00%

Tab. 29: Gruppierung der Behandlungspräferenzen nach Likert-Bewertung; additiv Angabe des Prozentsatzes der Patienten, die die jeweilige Präferenz als „wichtigste Präferenz“ markierten. Hier nur Betrachtung aller Patienten mit **>2 bisherigen Therapien** (n=78)

4.2 Bereitschaft zur Zuzahlung

Im Folgenden wurde prozentual die Bereitschaft zur Zahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis sowie für eine angenehmere Behandlung ermittelt.

4.2.1 Bereitschaft zur Zuzahlung insgesamt

Bei der Frage nach Bereitschaft zur Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis konnten insgesamt 100 (100%) Datensätze ausgewertet werden. 30 (30%) Patienten waren zu einer Zuzahlung bis 100€ bereit, 22 (22%) Patienten gaben 200€ als finanzielle Schmerzgrenze an. 20 (20%) Patienten waren sogar bereit, mehr als 200€ zuzuzahlen. 19 (19%) Patienten lehnten hingegen eine Zuzahlung ab, 9 (9%) Patienten sahen letztlich ihre individuelle Grenze bei 50€ erreicht.

Bei der Frage nach Bereitschaft zur Zuzahlung für eine angenehmere Behandlung konnten ebenfalls 100 (100%) Datensätze ausgewertet werden. 26 (26%) Patienten waren hier zu einer Zuzahlung bis 100€ bereit, 23 (23%) Patienten gaben 200€ als Schmerzgrenze an. 21 (21%) Patienten waren grundsätzlich zu keiner Zuzahlung bereit. 19 (19%) Patienten waren bereit, mehr als 200€ zuzuzahlen. 11 (11%) Patienten sahen letztlich ihre individuelle Grenze bei 50€ erreicht.

<u>Präferenz</u>	<u>Kosmetik</u>	<u>Annehmlichkeit</u>
Keine Zuzahlung	19 (19,00%)	21 (21,00%)
Bis 50€	9 (9,00%)	11 (11,00%)
Bis 100€	30 (30,00%)	26 (26,00%)
Bis 200€	22 (22,00%)	23 (23,00%)
>200€	20 (20,00%)	19 (19,00%)
	100 (100,00%)	100 (100,00%)

Tab. 30: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis bzw. eine angenehmere Behandlung

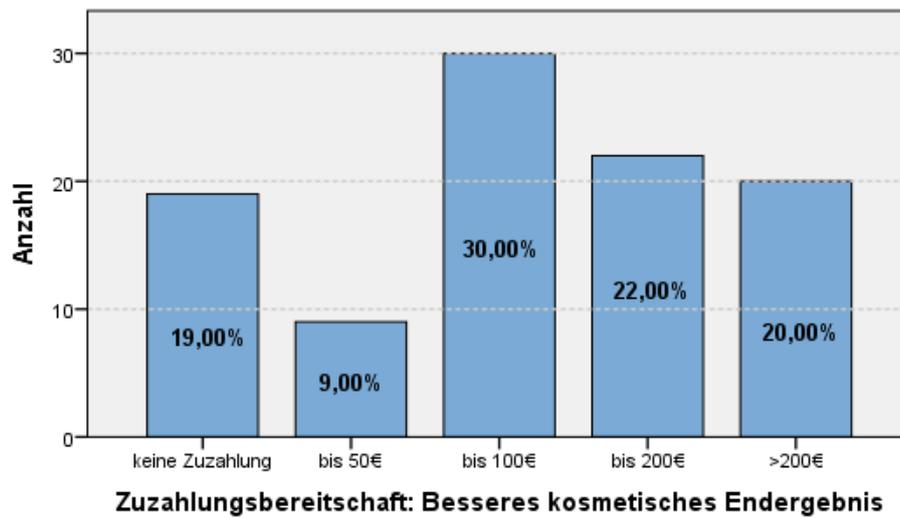


Abb. 46: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis (n=100)

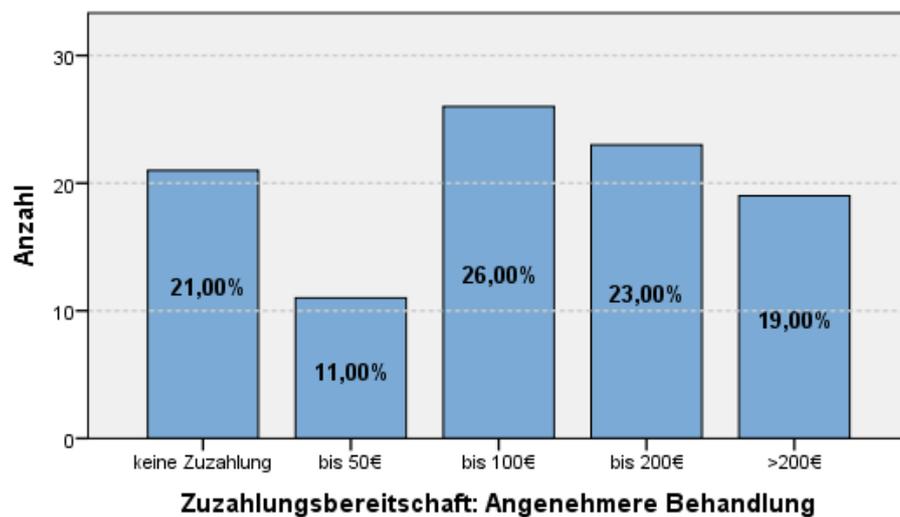


Abb. 47: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung für eine angenehmere Behandlung (n=100)

4.2.2 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Geschlecht

Im Folgenden wird die Auswertung bzgl. der Zuzahlungsbereitschaft getrennt nach Geschlecht dargestellt. Insgesamt konnten 100 (100%) Datensätze ausgewertet werden, davon 81 (81%) männliche und 19 (19%) weibliche Patienten. Im Wesentlichen zeigen sich ähnliche Ergebnisse, tendenziell waren die männlichen Patienten im direkten Vergleich zu geringfügig höheren Zuzahlungen bereit.

<u>Präferenz</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Keine Zuzahlung	15 (18,50%)	4 (21,05%)
Bis 50€	8 (9,90%)	1 (5,26%)
Bis 100€	24 (29,60%)	6 (31,58%)
Bis 200€	17 (21,00%)	5 (26,32%)
>200€	17 (21,00%)	3 (15,79%)
	81 (100,00%)	19 (100,00%)

Tab. 31: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Geschlecht für ein besseres kosmetisches Endergebnis

<u>Präferenz</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Keine Zuzahlung	17 (20,99%)	4 (21,05%)
Bis 50€	9 (11,11%)	2 (10,53%)
Bis 100€	19 (23,46%)	7 (36,84%)
Bis 200€	20 (24,69%)	3 (15,79%)
>200€	16 (19,75%)	3 (15,79%)
	81 (100,00%)	19 (100,00%)

Tab. 32: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Geschlecht für eine angenehmere Behandlung

4.2.3. **Bereitschaft zur Zuzahlung nach Versicherungsstatus**

Bei getrennter Auswertung nach KV-Status konnten 99 (99%) Datensätze ausgewertet werden, davon 62 (62,63%) Patienten der GKV und 37 (37,38%) Patienten der PKV. 1 (1%) Datensatz wurde bei unklarer KV-Zugehörigkeit nicht berücksichtigt. Patienten der PKV waren zu deutlich höheren Zuzahlungen bereit. Während in der GKV-Gruppe lediglich 12,90% der Patienten bereit waren, für ein besseres kosmetisches Endergebnis mehr als 200€ zuzuzahlen, waren es in der PKV-Gruppe 32,43%. In der GKV-Gruppe waren 29,03% zu gar keiner Zuzahlung bereit, in der PKV-Gruppe traf dies auf 2,70% zu. Ähnlich verhielt es sich bei der Zuzahlung für eine angenehmere Behandlung. Während 24,19% der gesetzlich versicherten Patienten jegliche Form der Zuzahlung ablehnen, beträgt der Prozentsatz bei den privat versicherten Patienten nur 13,51%. Weiterhin sind 32,43% der PKV Patienten zu Zuzahlungen größer als 200€ bereit, bei den Patienten der GKV beträgt dieser Wert nur 12,90%.

<u>Präferenz</u>	<u>GKV</u>	<u>PKV</u>
Keine Zuzahlung	18 (29,03%)	1 (2,70%)
Bis 50€	6 (9,68%)	3 (8,11%)
Bis 100€	17 (27,42%)	12 (32,43%)
Bis 200€	13 (20,97%)	9 (24,32%)
>200€	8 (12,90%)	12 (32,43%)
	62 (100,00%)	37 (100,00%)

Tab. 33: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach KV-Status für ein besseres kosmetisches Endergebnis

<u>Präferenz</u>	<u>GKV</u>	<u>PKV</u>
Keine Zuzahlung	15 (24,19)	5 (13,51%)
Bis 50€	8 (12,90%)	3 (8,11%)
Bis 100€	18 (29,03%)	8 (21,62%)
Bis 200€	11 (17,74%)	12 (32,43%)
>200€	10 (16,13%)	9 (24,32%)
	62 (100,00%)	37 (100,00%)

Tab. 34: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach KV-Status für eine angenehmere Behandlung

4.2.4 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Einkommen

Im Folgenden wird die Auswertung bzgl. der Zuzahlungsbereitschaft getrennt nach Einkommensgruppe dargestellt. Von den 50 (50%) auswertbaren Datensätzen entfielen 25 (50%) auf Patienten mit einem gesamthaushaltlichen Einkommen von $\leq 3000\text{€}$ im Monat, 25 (50%) entfielen auf Patienten mit einem monatlichen Einkommen von $>3000\text{€}$. Die Patienten in der höheren Einkommensgruppe waren zu deutlich höheren Zuzahlungen bereit; so waren hier 36,00% zu Zuzahlungen über 200€ bereit, während es in der niedrigeren Gruppe lediglich 20% waren. Weiterhin waren 28,00% der Patienten in der niedrigeren Gruppe zu keiner Zuzahlung bereit; in der höheren Gruppe waren es lediglich 8,00%.

<u>Präferenz</u>	$\leq 3000\text{€}$	$>3000\text{€}$
Keine Zuzahlung	7 (28,00)	2 (8,00%)
Bis 50€	2 (8,00%)	0 (0,00%)
Bis 100€	7 (28,00%)	8 (32,00%)
Bis 200€	4 (16,00%)	6 (24,00%)
>200€	5 (20,00%)	9 (36,00%)
	25 (100,00%)	25 (100,00%)

Tab. 35: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Einkommen für ein besseres kosmetisches Endergebnis.

<u>Präferenz</u>	$\leq 3000\text{€}$	$>3000\text{€}$
Keine Zuzahlung	7 (28,00%)	3 (12,00%)
Bis 50€	3 (12,00%)	2 (8,00%)
Bis 100€	6 (24,00%)	6 (24,00%)
Bis 200€	4 (16,00%)	4 (16,00%)
>200€	5 (20,00%)	10 (40,00%)
	25 (100,00%)	25 (100,00%)

Tab. 36: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Einkommen für eine angenehmere Behandlung

4.2.5 Bereitschaft zur Zuzahlung nach Erkrankungsdauer

Im Folgenden wird die Auswertung bzgl. der Zuzahlungsbereitschaft getrennt nach Erkrankungsdauer dargestellt. Von den 100 (100%) auswertbaren Datensätzen entfielen 26 auf Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre, 74 entfielen auf Patienten mit einer Dauer > 2 Jahre. Die Patienten mit kürzerer Behandlungsdauer zeigten sich dabei insbesondere in Erwartung einer angenehmeren Behandlung zu größeren Zuzahlungen bereit.

<u>Präferenz</u>	≤ 2 Jahre	> 2 Jahre
Keine Zuzahlung	3 (11,50%)	16 (21,60%)
Bis 50€	3 (11,50%)	6 (8,10%)
Bis 100€	4 (15,40%)	26 (35,10%)
Bis 200€	10 (38,50%)	12 (16,20%)
$> 200€$	6 (23,10%)	14 (18,90%)
	26 (100%)	74 (100%)

Tab. 37: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Erkrankungsdauer für ein besseres kosmetisches Endergebnis.

<u>Präferenz</u>	≤ 2 Jahre	> 2 Jahre
Keine Zuzahlung	2 (7,70%)	19 (25,70%)
Bis 50€	3 (11,50%)	8 (10,80%)
Bis 100€	5 (19,20%)	21 (28,40%)
Bis 200€	8 (30,80%)	15 (20,30%)
$> 200€$	8 (30,80%)	11 (14,90%)
	26 (100%)	74 (100%)

Tab. 38: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Erkrankungsdauer für eine angenehmere Behandlung

4.2.6 Bereitschaft zur Zuzahlung nach bisheriger Therapiezahl

Im Folgenden wird die Auswertung bzgl. der Zuzahlungsbereitschaft getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien dargestellt. Von den 100 (100%) auswertbaren Datensätzen entfielen 22 auf Patienten mit 2 Therapien, 78 entfielen auf Patienten mit >2 Therapien. Analog zur Auswertung getrennt nach Erkrankungsdauer zeigen sich die Patienten mit weniger bisherigen Therapien zu größeren Zuzahlungen bereit. Dieses Verhältnis tritt ebenfalls in Erwartung einer angenehmeren Behandlung deutlicher zutage als in Erwartung eines besseren kosmetischen Endergebnisses.

<u>Präferenz</u>	2 Therapien	> 2 Therapien
Keine Zuzahlung	4 (18,20%)	15 (19,2%)
Bis 50€	2 (9,10%)	7 (9,00%)
Bis 100€	5 (22,70%)	25 (32,10%)
Bis 200€	5 (22,70%)	17 (21,80%)
>200€	6 (27,30%)	14 (17,90%)
	22 (100%)	78 (100%)

Tab. 39: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien für ein besseres kosmetisches Endergebnis.

<u>Präferenz</u>	2 Therapien	> 2 Therapien
Keine Zuzahlung	4 (18,20%)	17 (21,80%)
Bis 50€	1 (4,50%)	10 (12,80%)
Bis 100€	5 (22,70%)	21 (26,90%)
Bis 200€	6 (27,30%)	17 (21,80%)
>200€	6 (27,30%)	13 (16,70%)
	22 (100%)	78 (100%)

Tab. 40: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zuzahlung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien für eine angenehmere Behandlung

4.3 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz

Im Folgenden wurde prozentual die Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz in Bezug auf die Schnelligkeit der Behandlung ermittelt. Hierbei wurden die Patienten mit der Frage konfrontiert, ob sie eine kurze, jedoch schmerzhaftere Behandlung einer angenehmeren, aber auch langfristigeren Therapie vorzögen. Diese Aussage war dann entweder zu bejahen oder zu verneinen.

4.3.1 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz insgesamt

Zur beschriebenen Fragestellung konnten 99 (99%) Datensätze ausgewertet werden, 1 (1%) Patient machte keine Angaben und wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt waren 67 (67,68%) Patienten bereit, zur Verkürzung der Therapiedauer Schmerzen in Kauf zu nehmen. 32 (32,32%) Patienten lehnten dies ab.

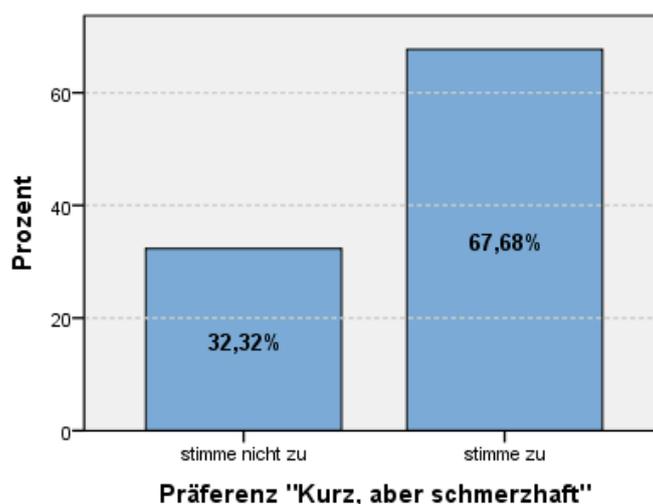


Abb. 48: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit (n=99)

<u>Präferenz</u>	<u>Ergebnis</u>
Zustimmung	67 (67,68%)
Ablehnung	32 (32,32%)
	99 (100,00%)

Tab. 41: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit

4.3.2 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz nach Geschlecht

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Geschlecht konnten die Datensätze von 80 (98,77%) männlichen und von 19 (100%) weiblichen Patienten ausgewertet werden. Ein männlicher Patient verweigerte die Angabe und wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt waren 57 (71,25%) Männer dazu bereit, zur Verkürzung der Therapiedauer Schmerzen in Kauf zu nehmen. 23 (28,75%) Männer lehnten dies ab. Bei den Frauen erklärten 10 (52,63%) Patienten ihre Zustimmung, während 9 (47,37%) die dargebotene Fragestellung ablehnten. Letztlich zeigten die männlichen Patienten damit eine höhere Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz im Hinblick auf die Therapiedauer als die weiblichen Patienten.

<u>Präferenz</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Zustimmung	57 (71,25%)	10 (52,63%)
Ablehnung	23 (28,75%)	9 (47,37%)
	80 (100,00%)	19 (100,00%)

Tab. 42: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach Geschlecht

4.3.3 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz nach Lebensqualität

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Lebensqualität konnten 97 (97%) Datensätze ausgewertet werden. Zu 3 (3%) Patienten lag entweder kein gültiger DLQI oder keine gültige Aussage zur Schmerzakzeptanz vor, sie wurden entsprechend in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt ergab sich bei Vergleich der beiden Gruppen ein sehr ähnliches Bild. Während 36 (66,67%) der Patienten mit einem DLQI von maximal 1 ihre Zustimmung und 18 (33,33%) ihre Ablehnung erklärten, verlauteteten bei den Patienten mit einem DLQI von mindestens 2 29 (67,44%) ihre Zustimmung und 14 (32,56%) ihre Ablehnung. Die prozentualen Anteile unterscheiden sich hier also kaum.

<u>Präferenz</u>	<u>DLQI ≤1</u>	<u>DLQI ≥2</u>
Zustimmung	36 (66,67%)	29 (67,44%)
Ablehnung	18 (33,33%)	14 (32,56%)
	54 (100,00%)	43 (100,00%)

Tab. 43: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach Lebensqualität

4.3.4 Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz nach erfolgter PDT

Es konnten 99 (99%) Datensätze ausgewertet werden. 1 (1%) Datensatz wurde aufgrund fehlender Daten zur Schmerzakzeptanz nicht berücksichtigt. Patienten, welche letztmalig eine konventionelle PDT erhalten hatten (n=11), zeigten gegenüber letztmalig andersartig behandelten Patienten (n=88) eine deutlich geringere Bereitschaft zu Schmerzakzeptanz. Dieses Verhältnis zeigt sich in etwas geringerer Ausprägung ebenfalls, wenn man alle Patienten mit einer konventionellen PDT in der Vorgeschichte (n=48) gegen Patienten ohne konventionelle PDT in der Vorgeschichte (n=51) vergleicht.

<u>Präferenz</u>	<u>Zuletzt kPDT</u>	<u>Alle anderen</u>
Zustimmung	6 (55,50%)	62 (70,50%)
Ablehnung	5 (45,50%)	26 (29,50%)
	11 (100%)	88 (100%)

Tab. 44: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach **letztmaliger** Therapie mit konventioneller PDT gegen Vergleichsgruppe mit beliebig andersartiger Therapieform

<u>Präferenz</u>	<u>Jemals kPDT</u>	<u>Niemals kPDT</u>
Zustimmung	29 (60,40%)	38 (74,50%)
Ablehnung	19 (39,60%)	13 (25,50%)
	48 (100%)	51 (100%)

Tab. 45: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Schmerzakzeptanz im Hinblick auf Therapieschnelligkeit; hier getrennt nach **jemaliger** Therapie mit konventioneller PDT gegen Vergleichsgruppe mit niemals erhaltener kPDT

4.4 Bereitschaft zur Zeitinvestition

Im Folgenden wurde die Bereitschaft zur Zeitinvestition für die Dauer der Behandlung seitens der Patienten ermittelt. Dazu wurden die Patienten mit mehreren Zeitspannen konfrontiert, aus denen dann die Zeitspanne zu erwählen war, die die Patienten bei optimalem Verlauf gerade noch zu erdulden bereit waren.

4.4.1 Bereitschaft zur Zeitinvestition insgesamt

Zur beschriebenen Fragestellung konnten insgesamt 100 (100%) Datensätze ausgewertet werden. Mehrheitlich waren die Patienten bereit, zur Behandlung ihrer aktinischen Keratosen ein höheres Maß an Zeit zu investieren. 32 (32%) Patienten gaben die zu erduldenende Behandlungsdauer mit maximal 1 Monat an. 27 (27%) Patienten waren bereit, mehr als 1 Monat zu investieren; weitere 27 (27%) hatten bzgl. der Therapiedauer gar keine Präferenz. Bei 11 (11%) Patienten war die Schmerzgrenze der Therapiedauer bei maximal 1 Woche erreicht, bei 3 (3%) Patienten lag diese bei maximal 1 Tag.

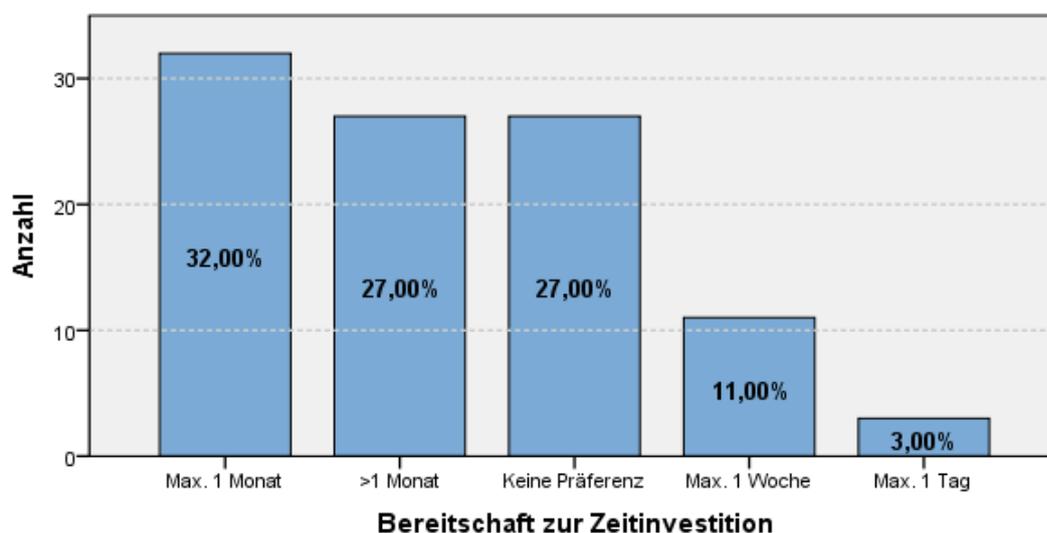


Abb. 49: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition (n=100)

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>Ergebnis</u>
1	Max. 1 Monat	32 (32,00%)
2	>1 Monat	27 (27,00%)
2	Keine Präferenz	27 (27,00%)
3	Max. 1 Woche	11 (11,00%)
4	Max. 1 Tag	3 (3,00%)
		100 (100,00%)

Tab. 46: Gruppierung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition

4.4.2 **Bereitschaft zur Zeitinvestition nach Geschlecht**

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Geschlecht konnten die Datensätze von 81 (100%) männlichen und 19 (100%) weiblichen Patienten ausgewertet werden. Während die Männer mit 33,33% bereit waren, maximal 1 Monat zu investieren, gaben die Frauen mit 36,85% zu Protokoll, bezüglich der Behandlungsdauer keine Präferenz zu haben. 21,10% der Frauen gaben jedoch die maximale Zeitinvestition mit 1 Woche an, während dies nur 8,64% der Männer taten. Insgesamt erscheint die Bereitschaft zur Zeitinvestition bei den Männern etwas höher als bei den Frauen.

<u>Präferenz</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
>1 Monat	24 (29,63%)	3 (15,79%)
Max. 1 Monat	27 (33,33%)	5 (26,32%)
Max. 1 Woche	7 (8,64%)	4 (21,05%)
Max. 1 Tag	3 (3,70%)	0 (0,00%)
Keine Präferenz	20 (24,69%)	7 (36,84%)
	81 (100,00%)	19 (100,00%)

Tab. 47: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition getrennt nach Geschlecht

4.4.3 **Bereitschaft zur Zeitinvestition nach Versicherungsstatus**

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach KV-Status konnten die Datensätze von 62 (100%) gesetzlich und 37 (100%) privat versicherten Patienten ausgewertet werden. 1 (1%) Patient wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt, da keine gültigen Daten zum KV-Status vorlagen. Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich ähnliche Ergebnisse, tendenziell scheint jedoch die Bereitschaft zur Zeitinvestition bei Patienten der GKV größer zu sein als bei Patienten der PKV; so gaben 20 (32,26%) gesetzlich versicherte Patienten an, keine Zeitpräferenz zu besitzen, während dies nur 6 (16,22%) der privat versicherten Patienten taten.

<u>Präferenz</u>	<u>GKV</u>	<u>PKV</u>
>1 Monat	15 (24,19%)	12 (32,43%)
Max. 1 Monat	19 (30,65%)	13 (35,14%)
Max. 1 Woche	7 (11,29%)	4 (10,81%)
Max. 1 Tag	1 (1,61%)	2 (5,41%)
Keine Präferenz	20 (32,26%)	6 (16,22%)
	62 (100,00%)	37 (100,00%)

Tab. 48: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition getrennt nach KV-Status

4.4.4 Bereitschaft zur Zeitinvestition nach Therapiemethode

Es konnten 62 (100%) Datensätze ausgewertet werden. Es wurde geprüft, ob sich bei Patienten mit letztmaliger Behandlung durch eine zeitintensivere Therapiemethode (exemplarisch Imiquimod oder Diclofenac, n=22) gegenüber Patienten mit zeitärmerer letztmaliger Therapiemethode (exemplarisch beide Formen der PDT und Kryochirurgie, n=40) ein Unterschied in der Bereitschaft zur Zeitinvestition detektieren ließ. Dabei zeigten sich die Patienten, welche eine zeitintensivere Therapie erhalten hatten, zu etwas größerer Zeitinvestition bereit. Die Rangreihenfolge zeigte sich dabei jedoch im Wesentlichen ähnlich.

<u>Präferenz</u>	<u>Lange Therapie</u>	<u>Kurze Therapie</u>
>1 Monat	7 (31,82%)	10 (25,00%)
Max. 1 Monat	8 (36,36%)	13 (32,50%)
Max. 1 Woche	0 (0,00%)	6 (15,00%)
Max. 1 Tag	1 (4,55%)	1 (2,50%)
Keine Präferenz	6 (27,27%)	10 (25,00%)
	22 (100%)	40 (100%)

Tab. 49: Verteilung der Präferenzen bzgl. der Bereitschaft zur Zeitinvestition getrennt nach Therapiedauer der zuletzt erhaltenen Therapie. Hierbei exemplarisch eine kombinierte Gruppe „lange Therapiedauer“ mit Imiquimod und Diclofenac gegen eine kombinierte Gruppe „kurze Therapiedauer“ mit konventioneller PDT, Tageslicht-PDT und Kryochirurgie.

4.5 Präferierter Behandlungsort

Im Folgenden wurde der favorisierte Behandlungsort der Patienten ermittelt. Dazu wurden die Patienten mit mehreren möglichen Therapieorten konfrontiert, aus denen dann subjektiv der Behandlungsort erster Wahl auszuwählen war.

4.5.1 Präferierter Behandlungsort insgesamt

Zu der Fragestellung konnten 97 (97%) Datensätze ausgewertet werden. 3 (3%) Patienten machten bezüglich des durch sie favorisierten Behandlungsorts keine näheren Angaben; die Datensätze wurden entsprechend in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt benannten 41 (42,27%) Patienten einen ambulanten Aufenthalt in einer Klinik als Behandlungsort erster Wahl. Für diese Option sprach sich damit eine deutliche Mehrheit der Patienten aus. 25 (25,77%) Patienten wählten das eigene häusliche Umfeld als präferierten Therapieort. 18 (18,56%) Patienten hatten keine Präferenz. 11 (11,34%) Patienten würden sich bei Möglichkeit der Wahl zu einer Therapie in einer Arztpraxis im niedergelassenen Bereich entscheiden. 2 (2,06%) Patienten wählten einen stationären Aufenthalt in der Klinik als Behandlungsort erster Wahl.

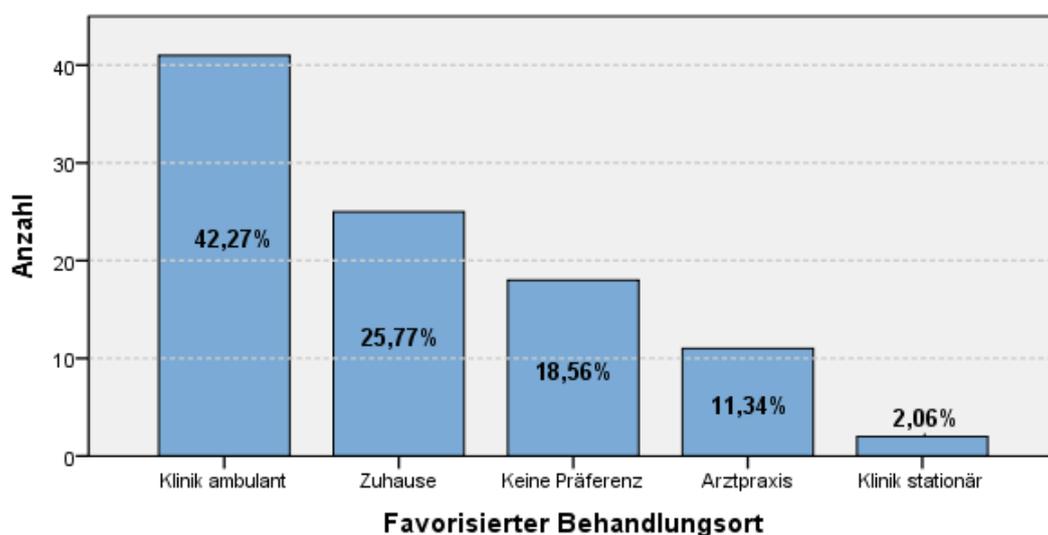


Abb. 50: Gruppierung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts (n=97)

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>Ergebnis</u>
1	Klinik ambulant	41 (42,27%)
2	Zuhause	25 (25,77%)
3	Keine Präferenz	18 (18,56%)
4	Arztpraxis	11 (11,34%)
5	Klinik stationär	2 (2,06%)
		97 (100,00%)

Tab. 50: Gruppierung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts

4.5.2 Präferierter Behandlungsort nach Geschlecht

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Geschlecht konnten die Datensätze von 79 (97,53%) männlichen und 18 (94,74%) weiblichen Patienten ausgewertet werden. 2 (2,47%) männliche Patienten und 1 (5,26%) weiblicher Patient machten hinsichtlich ihres favorisierten Behandlungsorts keine Angaben und wurden entsprechend in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt präsentieren sich bei Vergleich der beiden Gruppe ähnliche Ergebnisse; lediglich die Therapie in einer niedergelassenen Arztpraxis wird von den Frauen deutlich vermehrt (22,22%) favorisiert als von den Männern (8,86%).

<u>Präferenz</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Klinik ambulant	34 (43,04%)	7 (38,89%)
Zuhause	21 (26,58%)	4 (22,22%)
Keine Präferenz	15 (18,99%)	3 (16,67%)
Arztpraxis	7 (8,86%)	4 (22,22%)
Klinik stationär	2 (2,53%)	0 (0,00%)
	79 (100,00%)	18 (100,00%)

Tab. 51: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach Geschlecht

4.5.3 Präferierter Behandlungsort nach Versicherungsstatus

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach KV-Status konnten die Datensätze von 61 (98,39) gesetzlich versicherten und 35 (94,59%) privat versicherten Patienten ausgewertet werden. 1 (1,61%) Patient der GKV sowie 2 (5,41%) Patienten der PKV machten über ihren favorisierten Behandlungsort keine näheren Angaben und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. 1 (1%) Patient war nicht eindeutig einer KV zuzuordnen, er wurde in dieser Auswertung ebenfalls nicht berücksichtigt. Bei Vergleich der beiden Gruppen ergaben sich ähnliche Ergebnisse, lediglich die Therapie im häuslichen Umfeld erscheint bei Patienten der PKV mit 31,43% beliebter als bei Patienten der GKV mit 21,31%, wobei in beiden Fällen die häusliche Therapie den am zweithäufigsten präferierten Therapieort darstellt.

<u>Präferenz</u>	<u>GKV</u>	<u>PKV</u>
Klinik ambulant	26 (42,62%)	15 (42,86%)
Zuhause	13 (21,31%)	11 (31,43%)
Keine Präferenz	12 (19,67%)	6 (17,14%)
Arztpraxis	8 (13,11%)	3 (8,57%)
Klinik stationär	2 (3,28%)	0 (0,00%)
	61 (100,00%)	35 (100,00%)

Tab. 52: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach KV-Status

4.5.4 Präferierter Behandlungsort nach Therapiemethode

Es waren 39 (97,50%) Datensätze auszuwerten. 1 (2,50%) Datensatz wurde aufgrund fehlender Angaben über den favorisierten Behandlungsort nicht berücksichtigt. Es wurde geprüft, ob sich die Präferenz hinsichtlich des Behandlungsorts unterscheidet, wenn zuletzt eine klassische ambulante Therapie (exemplarisch Diclofenac, n=13) oder eine typische innerklinische Therapie (exemplarisch PDT in konventioneller und Tageslicht-Form, n=26) appliziert wurde. Dabei neigten Patienten der PDT-Gruppe im Vergleich tendenziell stärker zu einer ambulant-außerklinischen Therapie, wenngleich sich die Ergebnisse in einem engen Feld platzieren.

<u>Präferenz</u>	<u>Diclofenac</u>	<u>PDT</u>
Klinik ambulant	5 (38,46%)	9 (34,63%)
Zuhause	4 (30,77%)	9 (34,63%)
Keine Präferenz	1 (7,69%)	4 (15,38%)
Arztpraxis	3 (23,08%)	4 (15,38%)
Klinik stationär	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	13 (100%)	26 (100%)

Tab. 53: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach Therapiemethode. Hier exemplarisch Diclofenac als klassische ambulante Therapie gegen PDT (konventionell und Tageslicht) als typische innerklinische Therapie.

4.5.5 Präferierter Behandlungsort nach Erkrankungsdauer

Es waren 97 (97%) Datensätze auszuwerten. 3 (3%) Datensätze wurden aufgrund fehlender Angaben zum präferierten Behandlungsort nicht berücksichtigt. Im Vergleich zeigte sich seitens der Patienten mit Erkrankungsdauer >2 Jahre (n=72) gegenüber den Patienten mit Erkrankungsdauer ≤2 Jahre (n=25) ein deutlich größerer Wunsch zur Therapie im ambulant-klinischen Setting, während bei diesen eben jener Ort im gleichen Rang mit der häuslichen Therapie lag.

<u>Präferenz</u>	<u>≤ 2 Jahre</u>	<u>> 2 Jahre</u>
Klinik ambulant	7 (28,00%)	34 (47,20%)
Zuhause	7 (28,00%)	18 (25,00%)
Keine Präferenz	5 (20,00%)	13 (18,10%)
Arztpraxis	5 (20,00%)	6 (8,3%)
Klinik stationär	1 (4,00%)	1 (1,40%)
	25 (100%)	72 (100%)

Tab. 54: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach Erkrankungsdauer

4.5.6 Präferierter Behandlungsort nach bisheriger Therapiezahl

Es waren 97 (97%) Datensätze auszuwerten. 3 (3%) Datensätze wurden aufgrund fehlender Angaben zum präferierten Behandlungsort nicht berücksichtigt. Analog zur Auswertung nach Erkrankungsdauer zeigte sich bei den Patienten mit >2 bisherigen Therapien (n=75) gegenüber den Patienten mit 2 Therapien (n=22) ein deutlich größerer Wunsch zur Therapie im ambulant-klinischen Setting, während bei diesen die häusliche Therapie klar an erster Stelle lag.

<u>Präferenz</u>	2 Therapien	> 2 Therapien
Klinik ambulant	3 (13,60%)	38 (50,70%)
Zuhause	7 (31,80%)	18 (24,00%)
Keine Präferenz	6 (27,30%)	12 (16,00%)
Arztpraxis	5 (22,70%)	6 (8,00%)
Klinik stationär	1 (4,50%)	1 (1,30%)
	22 (100%)	75 (100%)

Tab. 55: Verteilung der Präferenzen bzgl. des favorisierten Therapieorts getrennt nach bisheriger Therapiezahl

4.6 Präferierte Behandlungsart

Im Folgenden wurde die favorisierte Therapieform der Patienten ermittelt. Dazu wurden die Patienten mit mehreren Therapieformen konfrontiert, aus denen dann subjektiv die Methode erster Wahl auszuwählen war.

4.6.1 Präferierte Behandlungsart insgesamt

Es konnten zu der Fragestellung 93 (93%) Datensätze ausgewertet werden. Zu 7 Patienten lagen keine gültigen Daten bezüglich der favorisierten Behandlungsart vor, sie wurden entsprechend in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt favorisierten 59 (63,44%) Patienten die topische Applikation einer Creme bzw. Tinktur als Behandlungsform der Wahl, was eine deutliche Mehrheit darstellt. Mit Abstand folgend waren Bestrahlung mit 14 (15,05%) Patienten und die operative Entfernung mit 11 (11,83%) Patienten zu platzieren. Am unbeliebtesten waren Kryotherapie mit 6 (6,45%) Patienten, Lasertherapie mit 2 (2,15%) Patienten sowie eine sonstige Therapieform mit 1 (1,08%) Patienten.

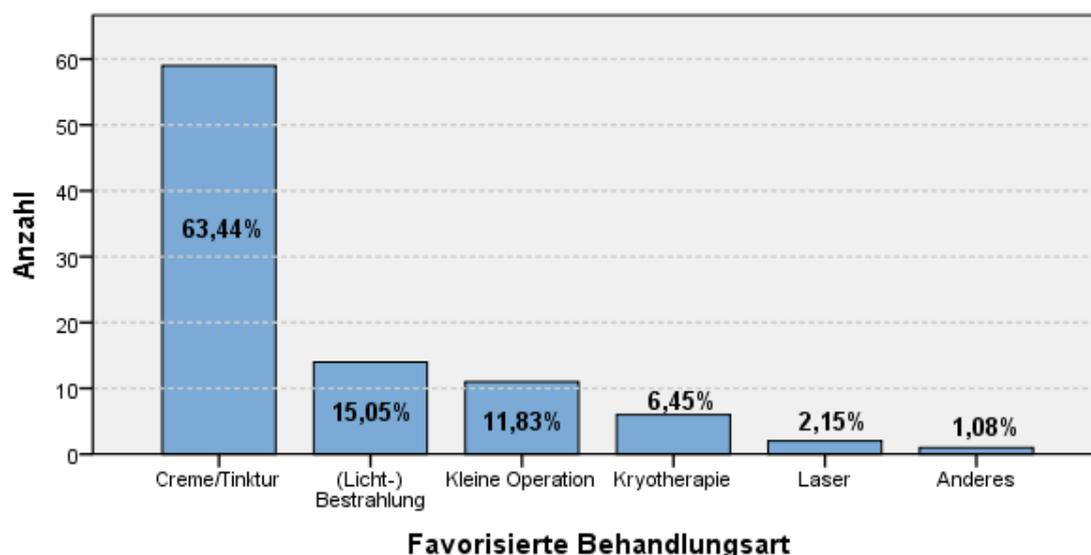


Abb. 51: Gruppierung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform (n=93)

<u>Rang</u>	<u>Präferenz</u>	<u>Ergebnis</u>
1	Creme/Tinktur	59 (63,44%)
2	(Licht-)Bestrahlung	14 (15,05%)
3	Kleine Operation	11 (11,83%)
4	Kryotherapie	6 (6,45%)
5	Lasertherapie	2 (2,15%)
6	Anderes	1 (1,08%)
		93 (100,00%)

Tab. 56: Gruppierung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform

4.6.2 Präferierte Behandlungsart nach Geschlecht

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Geschlecht konnten 77 (95,06%) Datensätze männlicher Patienten und 16 (84,21%) Datensätze weiblicher Patienten ausgewertet werden. Zu 4 (4,94%) männlichen und 3 (15,79%) weiblichen Patienten lagen keine gültigen Angaben zur favorisierten Behandlungsart vor; die Datensätze wurden entsprechend in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt präsentierte sich die Behandlung per Creme bzw. Tinktur mit 64,94% bei den Männern und 56,25% bei den Frauen bei beiden Geschlechtern an erster Stelle. Mit 25,00% zogen die Frauen jedoch einen kleinen chirurgischen Eingriff gegenüber den Männern (9,09%) vor, welche stattdessen eine Bestrahlung mit 16,88% präferierten. Bei den Frauen war dies nur bei 6,25% der Fall.

<u>Präferenz</u>	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Creme/Tinktur	50 (64,94%)	9 (56,25%)
(Licht-)Bestrahlung	13 (16,88%)	1 (6,25%)
Kleine Operation	7 (9,09%)	4 (25,00%)
Kryotherapie	4 (5,19%)	2 (12,50%)
Lasertherapie	2 (2,60%)	0 (0,00%)
Anderes	1 (1,30%)	0 (0,00%)
	77 (100,00%)	16 (100,00%)

Tab. 57: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach Geschlecht

4.6.3 Präferierte Behandlungsart nach Versicherungsstatus

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach KV-Status konnten 58 Datensätze von Patienten der GKV und 34 Datensätze von Patienten der PKV ausgewertet werden. Zu 4 Patienten der GKV und 3 Patienten der PKV lagen keine gültigen Daten hinsichtlich der favorisierten Therapieform vor, sie wurden entsprechend bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt platzierte sich auch hier die Behandlung per Creme bzw. Tinktur mit 68,97% bei den gesetzlich versicherten Patienten und 52,94% bei den privat versicherten Patienten an erster Stelle. Mit 15,52% zogen jedoch Patienten der GKV einen kleinen operativen Eingriff gegenüber Patienten der PKV mit 5,88% vor, wohingegen privat versicherte Patienten mit 23,53% eine Bestrahlung gegenüber gesetzlich versicherten Patienten mit 10,34% präferierten.

<u>Präferenz</u>	<u>GKV</u>	<u>PKV</u>
Creme/Tinktur	40 (68,97%)	18 (52,94%)
(Licht-)Bestrahlung	6 (10,34%)	8 (23,53%)
Kleine Operation	9 (15,52%)	2 (5,88%)
Kryotherapie	3 (5,17%)	3 (8,83%)
Lasertherapie	0 (0,00%)	2 (5,88%)
Anderes	0 (0,00%)	1 (2,94%)
	58 (100,00%)	34 (100,00%)

Tab. 58: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach KV-Status

4.6.4 Präferierte Behandlungsart nach Erkrankungsdauer

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Erkrankungsdauer konnten 25 Datensätze von Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal 2 Jahren und 68 Datensätze von Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 2 Jahre ausgewertet werden. 7 (7%) Datensätze wurden aufgrund fehlender Angaben zur favorisierten Behandlungsart nicht berücksichtigt. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 2 Jahre tendierten stärker zu einer (Licht-)Bestrahlung, während Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 2 Jahre etwas stärker zugunsten einer kleinen Operation votierten.

<u>Präferenz</u>	≤ 2 Jahre	> 2 Jahre
Creme/Tinktur	15 (60,00%)	44 (64,70%)
(Licht-)Bestrahlung	6 (24,00%)	8 (11,80%)
Kleine Operation	2 (7,70%)	9 (13,20%)
Kryotherapie	1 (4,40%)	5 (7,40%)
Lasertherapie	1 (4,40%)	1 (1,50%)
Anderes	0 (0,00%)	1 (1,50%)
	25 (100%)	68 (100%)

Tab. 59: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach Erkrankungsdauer

4.6.5 Präferierte Behandlungsart nach bisheriger Therapiezahl

Bei Betrachtung der Fragestellung getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien konnten 21 Datensätze von Patienten mit 2 Therapien und 72 Datensätze von Patienten mit mehr als 2 Therapien ausgewertet werden. 7 (7%) Datensätze wurde aufgrund fehlender Angaben zur präferierten Behandlungsart nicht berücksichtigt. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Patienten mit >2 Therapien wünschten sich etwas deutlicher eine Behandlung per Creme oder Tinktur, der Spitzenrang dieser Präferenz blieb dabei aber in beiden Vergleichsgruppen unangetastet.

<u>Präferenz</u>	2 Therapien	> 2 Therapien
Creme/Tinktur	11 (52,40%)	48 (66,70%)
(Licht-)Bestrahlung	5 (23,80%)	9 (12,50%)
Kleine Operation	2 (9,50%)	9 (12,50%)
Kryotherapie	2 (9,50%)	4 (5,60%)
Lasertherapie	1 (4,80%)	1 (1,40%)
Anderes	0 (0,00%)	1 (1,40%)
	21 (100%)	72 (100%)

Tab. 60: Verteilung der Präferenzen bzgl. der favorisierten Therapieform getrennt nach Anzahl bisheriger Therapien

V DISKUSSION

Aktinische Keratosen stellen als *carcinoma in situ* eine frühe Form des spinozellulären Karzinoms der Haut dar. Sie weisen in den westlichen Industrienationen eine hohe Prävalenz auf, wobei bei steigender Lebenserwartung von einem weiteren Anstieg der Prävalenz auszugehen ist. Aufgrund ihrer Häufigkeit stellt ihre konsequente Therapie folgerichtig eine wichtige Säule der Verhütung invasiver Plattenepithelkarzinome der Haut dar. Zur Behandlung stehen mannigfaltige Methoden zur Auswahl, deren Wirksamkeit evidenzbasiert hinreichend gesichert erscheint. Vergleichende Untersuchungen hinsichtlich ihrer Akzeptanz bei den behandelten Patienten sind bisher jedoch kaum erfolgt. Ziel dieser Arbeit war es, dem therapeutisch tätigen Arzt in der Masse gangbarer Behandlungsoptionen über die Patientenzufriedenheit eine weitere Grundlage der Therapieentscheidung zu ermöglichen. Um diesen Ansatz weiter zu untermauern, wurden zudem allgemeine Behandlungspräferenzen der Patientenschaft erfragt. Die entsprechenden Daten wurden in einem begrenzten Zeitraum im Sinne einer einmaligen Querschnittsdatenerhebung per Fragebogen bei Patienten erhoben, welche sich in der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung befanden. Im Folgenden sollen die bereits im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Ergebnisse nun diskutiert werden.

1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Fragebögen von 100 Patienten ausgewertet. Von diesen 100 Patienten waren 81 (81%) männlichen und 19 (19%) weiblichen Geschlechts. Das männliche Geschlecht war hierbei deutlich überrepräsentiert, wobei sich dieses Missverhältnis ebenso auf die einzelnen Therapiegruppen übertrug und sich statistisch kein Verdacht eines störfaktoriellen Zusammenhangs erhärtete. 2014 waren in Deutschland bei der bereits eingangs zitierten Befragung von 90.800 Versicherungsnehmern der GKV 3,9% der Männer erkrankt; bei den Frauen waren es 1,5% (54). Wenngleich also tendenziell häufiger Männer als Frauen von der Erkrankung betroffen zu sein scheinen, übersteigt das vorliegende Geschlechterverhältnis das in der Literatur vorbeschriebene deutlich. Wie bereits erläutert, erlaubt die Datenlage zudem nicht die Benennung männlichen Geschlechts als gesicherten Risikofaktor zur Entwicklung einer AK (216). Vor diesem Hintergrund muss der Männeranteil in der vorliegenden Studie in jedem Fall als ausgesprochen hoch gewertet werden.

Konsistent präsentiert sich indessen die Altersstruktur. Das mediane Alter des Patientenkollektivs betrug 75,0 Jahre. Der jüngste Patient war 33 Jahre, der älteste Patient war 95 Jahre alt. Die häufigste Altersgruppe war mit 46 (46%) Patienten die Gruppe der Menschen im 7. Lebensjahrzehnt. Das mediane Alter der Frauen betrug 72,0 (45-84) Jahre, das der Männer 76,0 (33-95) Jahre, womit sich das geschlechterspezifische Alter im Median trotz Überrepräsentation des männlichen Geschlechts um das mediane Alter des Gesamtkollektivs gruppiert. Dies gilt ebenfalls für das mediane Alter in den einzelnen Therapiegruppen, welches sich nahezu gänzlich innerhalb des 7. Lebensjahrzehnts platzieren lässt. Das höchste Alter ergab sich im Median mit 79,0 Jahren in der Imiquimod-Gruppe, während das niedrigste mediane Alter mit 68,0 Jahren in der Gruppe der Tageslicht-PDT zu verzeichnen war. Ruft man sich ins Gedächtnis, dass hohes Lebensalter einen gesicherten Risikofaktor darstellt und etwa 52% der über 70-Jährigen betroffen sind, korrelieren die Daten des Patientenkollektivs mit dem epidemiologischen Wissenstand (28) und bestätigen die Annahme eines Altersgipfels im 7. Lebensjahrzehnt.

Hinsichtlich des Krankenversicherungsstatus ergab sich ein Anteil 62% gesetzlich versicherter und 37% privat versicherter Patienten. Führt man sich vor Augen, dass im Jahre 2019 etwa 87,8% der deutschen Bevölkerung in der GKV und lediglich etwa 10,5% in der PKV versichert waren, zeigt sich der Anteil privatversicherter Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv knapp 3,5fach erhöht und muss entsprechend als auffallend hoch gewertet werden (217). Als mögliche Erklärung kann das klinische Setting der Studie angeführt werden. Während Patienten der GKV vor Überweisung in die Klinik in aller Regel zunächst Behandlung im ambulanten Bereich erfahren, sind Patienten der PKV nicht selten bereits direkt in klinischen Privatambulanzen fachärztlich angebunden. Bei einem Krankheitsbild, dessen Behandlung vordringlich im ambulanten Sektor stattfindet, ist also innerklinisch mit einem entsprechend erhöhten Anteil privat versicherter Patienten zu rechnen.

Das klinische Setting wirkte sich nicht nur auf das Versicherungsverhältnis, sondern auch in besonders eindrücklichem Maße auf die Läsionsstadien der behandelten AK aus. In 95% der Fälle lag beim Patienten bereits eine Feldkanzerisierung vor, lediglich in 5% der Fälle waren isolierte Einzelläsionen zu diagnostizieren. Bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten lag zudem mindestens eine histologische Begutachtung vor. Zu 93,75% waren die entsprechenden Läsionen als KIN-III nach Cockerell zu klassifizieren. Klinisch wie histologisch handelte es sich im Kollektiv also ganz

überwiegend um fortgeschrittene Läsionsstadien mit mitunter ausgeprägten Befallsmustern. Diese Tatsache wird weiter durch die recht hohe mittlere Erkrankungsdauer von 44,47 Monaten seit ärztlicher Erstdiagnose gestützt. Als mögliche Ursache ist sicherlich das klinische Setting anzuführen. Da wie bereits erwähnt die Behandlung aktinischer Keratosen vordringlich im ambulanten Bereich stattfindet, bedarf es eines bestimmten Grundes, die Therapie in den klinischen Sektor zu verlagern. Insbesondere bei Patienten der GKV stellt dieser Grund regelhaft ein fortgeschrittenes oder therapieresistentes Stadium der Erkrankung dar. Die zusätzlich erhobenen Daten zu Berufsausübungsort, Freizeitgestaltung und Trageverhalten von Kopfbedeckungen stützen diese Aussage weiter. 20,6% der Patienten gaben an, die Mehrheit des Arbeitstages des überwiegend ausgeübten Berufs im Freien verbracht zu haben. In Deutschland können etwa 2-3 Millionen Menschen zu dieser Kategorie gezählt werden. Auf die Gesamtzahl Erwerbstätiger im Jahre 2019 gerechnet, welche mit ca. 45,3 Millionen Personen anzugeben ist (218), ergibt sich ein Anteil von 4,42 – 6,62%. Der aktuell erhobene Anteil von 20,6% ist vor diesem Hintergrund als ausgesprochen hoch zu werten. 52,6% dieser *outdoor workers* gaben wiederum folgend an, bei ihrer Tätigkeit überwiegend keine Kopfbedeckung getragen zu haben. Noch deutlicher fällt das Ergebnis bei Eingrenzung des Orts der Freizeitgestaltung aus. 64,9% der Patienten gaben an, etwaigen regelmäßigen Freizeitaktivitäten überwiegend im Freien nachgegangen zu sein. Davon verlauteten wiederum 62,7%, meistens keine Kopfbedeckung getragen zu haben. Insgesamt lässt sich im Patientenkollektiv also eine deutliche Risikoexposition im Sinne kumulativer UV-Einstrahlung detektieren, womit sich die gesteigerte Inzidenz ausgeprägter und schwergradigerer Befunde erklären lässt, welche wiederum letztlich zur Überweisung ins klinische Setting geführt haben mögen.

Da in der vorliegenden Studie niedrigere histologische Grade kaum nachgewiesen wurden und klinisch eine Feldkanzerisierung merklich überwiegt, müssen die Ergebnisse vorwiegend vor dem Hintergrund fortgeschrittener Läsionsgrade interpretiert und auch entsprechend limitiert werden. In diesem Sinne muss es die Aufgabe weiterer Studien sein, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf weniger ausgeprägte und insbesondere initiale Stadien zu prüfen.

Angesichts der fortgeschrittenen Läsionsstadien ist die Betrachtung der über den DLQI abgebildeten Lebensqualität besonders interessant. Bei Sichtung der ermittelten DLQI-Scores fällt auf, dass sich überwiegend niedrige Werte detektieren ließen.

Insgesamt war ein mittlerer DLQI von 2,27 zu erheben, womit die wahrgenommene Einschränkung der Lebensqualität als gering zu klassifizieren ist. 56,1% der Patienten verlauteten überhaupt keine Einschränkung der Lebensqualität ($DLQI \leq 1$). 34,7% der Patienten gaben immerhin eine geringe Einschränkung zu Protokoll (DLQI 2-5). Insgesamt zeigten somit 90,8% der Patienten des Kollektivs allenfalls eine geringe Einschränkung der Lebensqualität an. Betrachtet man den medianen DLQI aufgeschlüsselt nach zuletzt erhaltener Behandlungsmethode, zeigt sich kein auffälliges Missverhältnis. Während er sich in der 5-FU-Gruppe sowie in der Gruppe konventioneller PDT geringfügig höher zeigt (DLQI = 2), ist er in den übrigen Gruppen identisch (DLQI = 1). Zwischen Lebensqualität und erhaltener Behandlungsmethode scheint also kein relevanter Zusammenhang zu bestehen.

Die vorliegenden Daten decken sich mit den Ergebnissen vorangegangener Studien. Bereits Waalboer-Spuij *et al.* konnten im Jahre 2015 in einer Studie mit 118 Patienten eine nur geringgradige Einschränkung der Lebensqualität ausmachen (208). Trotz Therapie mit topischem Imiquimod 5% verblieb die Lebensqualität nach initialer Verschlechterung hoch. Die Behandlung schien diese also nicht in relevantem Maße nachteilig beeinflusst zu haben. Diese Schlussfolgerung wird durch die aktuellen Ergebnisse gestützt. In der Literatur existieren auch Daten zu errechneten DLQI-Werten. Gholam *et al.* hatten im Jahre 2013 in einer Studie mit kleiner Fallzahl an AK erkrankter Patienten einen durchschnittlichen DLQI von 1,6 prätherapeutisch erhoben (209). Die Daten werden durch die Ergebnisse von Tennvall *et al.* bestätigt, welche nunmehr im Jahre 2015 in einem Kollektiv von 290 Patienten einen durchschnittlichen DLQI von 1,99 ermittelten (210). Patienten mit ausgeprägtem Befall wiesen dabei einen signifikant schlechteren durchschnittlichen DLQI (4,6) als Patienten mit einem geringeren Läsionsdruck (1,7) auf. Der nun erhobene Mittelwert fügt sich in diese erhobenen Parameter ein und ist entsprechend als schlüssig zu betrachten. Interessanterweise ist er trotz des eher schwergradigen Befallsmusters des aktuellen Patientenkollektivs niedriger als der durch Tennvall *et al.* erhobene Score.

Die Daten dieser Untersuchung bestätigen also die Annahme einer im Allgemeinen nur geringen Einschränkung der Lebensqualität durch aktinische Keratosen und legen nahe, dass deren erfolgte oder erfolgende Behandlung an diesem Zustand nichts ändert.

Es verbleibt ein Blick auf die Fallzahlen der einzelnen Behandlungsgruppen. Unter Berücksichtigung auch weiter zurückliegender Therapien ergaben sich hinsichtlich der Auswertung der Likert-Skalen 340 gültige Bewertungen. Bei Betrachtung der Fallzahlen zur Likert-Auswertung fällt auf, dass verglichen mit den anderen Therapieoptionen relativ wenige Patienten mit 5-FU behandelt worden waren. Dieses Missverhältnis projiziert sich nicht in vollem Umfang auf die Auswertung nach gesamtheitlichem TSQM-Score, weshalb diesbezüglich die Aussagekraft der Zielvariablen nicht gefährdet erscheint. Das Ergebnis der Likert-Auswertung muss dennoch vor diesem Hintergrund kritisch hinterfragt werden. Ein Grund für die offenbar geringere Anwendung von 5-FU bei Patienten der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz ist primär nicht ersichtlich. Wie eingangs erläutert, beruht die Wahl des eingesetzten Therapeutikums aufgrund der großen Anzahl möglicher Behandlungsoptionen regelhaft auf den subjektiven Erfahrungen und Vorlieben des behandelnden Arztes. Möglicherweise fiel deswegen die Entscheidung häufig zuungunsten von 5-FU, wobei tiefergehende Erklärungsversuche aufgrund ihres spekulativen Charakters nicht sinnvoll erscheinen. Da die Zuweisung der Patienten zur Studie aber anhand der jeweils zuletzt erhaltenen Therapieoption unabhängig von Anzahl und Art etwaiger Vortherapien erfolgte, ist die Wahrscheinlichkeit eines einfachen Zufalls als Erklärung des Sachverhalts hoch.

2. Ergebnisdiskussion

2.1 Die Zufriedenheit im Gruppenvergleich

Als Zielvariable der vorliegenden Studie wurde die die Therapiezufriedenheit abbildende gesamtheitliche TSQM-Score definiert. Dies geschah in der Absicht, im Rahmen der Alternativhypothese einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen nachzuweisen.

Dieser Nachweis konnte erbracht werden. Zwischen den 8 Therapiegruppen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf den gesamtheitlichen TSQM-Score (**p = 0,018**).

Im Rahmen eines Post-hoc-Tests zeigte sich, dass sich diese Signifikanz nicht vollständig auf die Einzelvergleiche zwischen den Gruppen projiziert. Patienten aus der Gruppe chirurgischer Methoden waren signifikant zufriedener als Patienten der Diclofenac-Gruppe ($p = 0,013$) sowie der Kryochirurgie-Gruppe ($p = 0,023$). In den übrigen Gruppenvergleichen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des gesamtheitlichen TSQM-Scores zu detektieren.

Die Auswertung über den Gesamt-Score des TSQM korreliert im Wesentlichen mit der Auswertung der Likert-Skalen aller bisher erhaltenen Therapieoptionen. Lediglich die Tageslicht-PDT (SN $2,62 \pm 1,23$) wurde unwesentlich besser bewertet als Imiquimod (SN $2,67 \pm 1,57$). Ebenso wurde 5-FU (SN $2,71 \pm 1,21$) etwas schlechter und die konventionelle PDT (SN $3,00 \pm 1,58$) sowie die Kryochirurgie (SN $2,70 \pm 1,10$) etwas besser bewertet. Bemerkenswerterweise lässt sich das Ranking nach Gesamt-Score des TSQM nicht auf das Ranking nach Likert-Bewertung der zuletzt erhaltenen Therapieoption übertragen. Hier steht Imiquimod (SN $1,82 \pm 0,98$) an erster Stelle. Auch die anderen Therapieoptionen schneiden meistens besser oder schlechter ab, als sie dies im TSQM-Ranking oder im dazu konsistenten Likert-Ranking aller bisher erhaltenen Therapieoptionen taten. Bei Vergleich mit Letzterem fällt auf, dass die durch die Patienten erteilten Schulnoten der zuletzt erhaltenen Therapieoptionen durchweg besser sind, als dies bei Auswertung aller bisher erhaltenen Therapieoptionen der Fall ist. Als mögliche Erklärung kann hier zum einen angeführt werden, dass die Patienten angesichts der Anwesenheit des behandelnden Arztes in Rücksicht auf dessen Therapieentscheidung die Therapie nicht zu schlecht bewerten wollten. Zum anderen zeigt sich hier die Schwäche einer einfachen Likert-Skala in Kombination mit geringen Fallzahlen gegenüber einem validierten Instrument wie dem

TSQM, wo bei Erteilung ganzer Schulnoten nur eingeschränkt Spielraum für Nuancen besteht und eine aus mehreren Teilaspekten bestehende Bewertung unter subjektivem Eindruck auf eine Einzelaussage minimiert werden muss. Die Auswertung der Likert-Skala der zuletzt erhaltenen Therapieoption soll daher angesichts des Gesamt-Scores des TSQM und der dazu konsistenten Auswertung der Likert-Skalen aller bisher erhaltenen Therapieoptionen auch vor dem Hintergrund der deutlich größeren Fallzahl nicht überbewertet werden.

Vergleiche der ermittelten Scores mit vorbekannten Werten aus der Literatur sind schwierig und erscheinen regelhaft unzweckmäßig, da Daten hinsichtlich der Patientenzufriedenheit entweder nicht vorliegen oder nur in einzelnen Fällen mittels des TSQM validiert wurden. Für 5-FU entspricht der erhobene TSQM in der Subkategorie „Gesamtzufriedenheit“ und „Wirksamkeit“ (67,5 bzw. 65,0) im Wesentlichen den durch Stockfleth *et al.* (69,2 bzw. 70,8) erhobenen Werten aus dem Jahre 2017 (141). Bei der konventionellen PDT zeigen sich ebenfalls vergleichbare Werte. Während die Subkategorie „Wirksamkeit“ (67,42 gegen 67,0) und „Gesamtzufriedenheit“ (65,15 gegen 61,0) nahezu vollständig mit den Daten von Middelburg *et al.* übereinstimmen, schnitt in der vorliegenden Studie die Subkategorie „Komplikationen“ (88,64 gegen 100) etwas schlechter und die Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ (78,79 gegen 53,0) etwas besser ab (163). Ingenolmebutat erzielt in einer Studie von Norrlid *et al.* in der Subkategorie „Wirksamkeit“ vergleichbare Werte, in den Kategorien „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ und „Gesamtzufriedenheit“ schneidet es aktuell etwas besser ab (208). In der gleichen Studie werden auch Imiquimod und Diclofenac über den TSQM bewertet. Während Imiquimod in der aktuellen Studie in sämtlichen Kategorien etwas besser abschneidet, erzielt Diclofenac bis auf die Kategorie „Gesamtzufriedenheit“, wo es aktuell etwas schlechter abschneidet, ähnliche Werte. Es bleibt an dieser Stelle festzustellen, dass umfängliche Vergleiche mit dem Faktor „Patientenzufriedenheit“ als Zielvariable in der Literatur bisher nur eingeschränkt erfolgt sind. Weitere Studien sind notwendig, um das unbefriedigende Datenniveau zu verbessern.

2.1.1 Hohe allgemeine Zufriedenheit

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass keine Therapie schlechter als „befriedigend“ bewertet wurde und sich auch die TSQM-Scores in Gänze in der oberen Hälfte positionieren. Dies betrifft gleichsam den gesamtheitlichen TSQM-Score wie

auch die einzelnen Scores der TSQM-Subkategorien. Es zeigt sich in der Gesamtauswertung eine moderate bis hohe allgemeine Therapiezufriedenheit. In besonderem Maße unzufrieden waren die Patienten mit keiner der erhaltenen Therapieoptionen. Interessant ist auch, dass etwaige Komplikationen kaum die Patientenzufriedenheit beeinflussten. In der entsprechenden Subkategorie befinden sich sämtliche Bewertungen in den oberen zwei Dezilen. Im untersuchten Patientenkollektiv traten also kaum Nebenwirkungen auf oder wurden hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit als nicht schmälernd empfunden. Konsistent hoch zeigen sich auch die Ergebnisse in der Subkategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“, wo sich sämtliche Bewertungen im obersten Quartil platzieren.

Es lässt sich anhand der vorliegenden Daten annehmen, dass die Therapie aktinischer Keratosen von einer großen Mehrheit der Patienten als nicht oder nur wenig belastend empfunden wird und etwaige Nebenwirkungen eher als wenig belastend wahrgenommen werden. Dies wird auch durch die Tatsache des bereits verdeutlichten niedrigen DLQI mit konsekutiv hoher Lebensqualität gestützt. Erfreulicherweise sind all dies Faktoren, die Therapieadhärenz und -persistenz Vorschub leisten und so den behandelnden Arzt unabhängig von der gewählten Therapiemethode in seiner Behandlungsempfehlung stützen.

Interessanterweise schneiden andere Erkrankungen des dermatologischen Formenkreises im Vergleich zur AK zumindest hinsichtlich des TSQM teilweise ähnlich gut ab. Insbesondere zur Psoriasis vulgaris liegen mehrere Untersuchungen mit Erhebung des TSQM vor (219-223). In einer exemplarischen Untersuchung von Schaarschmidt *et al.* aus dem Jahre 2015 rangieren die ermittelten gesamtheitlichen TSQM-Scores in einem Bereich von minimal 260,6 bis maximal 323,3. Dabei verteilen sich die Einzelbewertungen über den gesamten Bereich (221). Wenngleich die Scores orientierend betrachtet tendenziell etwas schlechter abzuschneiden scheinen, liegen sie im Grundsatz doch nahe an den aktuell erhobenen Werten. Bemerkenswert ist, dass gleichzeitig die Lebensqualität deutlich eingeschränkter ist als bei der AK. Lundberg *et al.* ermittelten exemplarisch einen durchschnittlichen DLQI-Score von 5,93 (224). Dies liegt deutlich über dem aktuell ermittelten Score von 2,27 bei der AK.

2.1.2 Hohe Zufriedenheit bei chirurgischen Methoden

Am zufriedensten zeigten sich insgesamt die Patienten der Gruppe chirurgischer Methoden (Gesamt-TSQM 348,46 ±38,70). Diese Spitzenposition ist unabhängig von

Krankenversicherungsstatus wie Lebensqualität und lässt sich ebenfalls in sämtlichen Subkategorien des TSQM reproduzieren. Sowohl bei der „Wirksamkeit“ (TSQM 81,95 \pm 14,14) als auch bei den „Komplikationen“ (TSQM 99,30 \pm 2,40), bei der „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ (TSQM 87,50 \pm 14,04) und bei der „Gesamtzufriedenheit“ (TSQM 78,47 \pm 16,07) belegt die Gruppe chirurgischer Methoden den ersten Platz. Auch bei Betrachtung der Likert-Skalen aller bisher erhaltener Therapieoptionen, bei deren Berechnung insgesamt 340 Bewertungen berücksichtigt wurden, zeigt sich die Gruppe chirurgischer Methoden an erster Stelle (SN 2,09 \pm 0,91). Das sehr gute Abschneiden chirurgischer Methoden ist bemerkenswert und gleichsam interessant. Zunächst mag die „scharfe“ bzw. „schneidende“ chirurgische Therapie aufgrund ihrer unvermeidlichen Invasivität unwillkürlich als größerer Eingriff in die körperliche Unversehrtheit empfunden werden, als dies bei anderen Therapieoptionen der Fall ist. Weiterhin fand die Anwendung im untersuchten Patientenkollektiv ausschließlich im Krankenhaus statt und war nicht selten mit einem stationären Aufenthalt vergesellschaftet. Im Grundsatz schien die chirurgische Therapie also zunächst einen größeren Einschnitt in Alltag und Wohlbefinden der Patienten zu bieten, als dies bei einer im ambulant-häuslichen Umfeld anzuwendenden topischen Therapie der Fall gewesen wäre. Den Wunsch gerade hierzu spiegeln paradoxerweise auch die individuellen Patientenpräferenzen wider, auf welche später noch dezidierter eingegangen werden soll. Die deutliche Mehrheit der Patienten wünscht sich in erster Linie eine Behandlung im ambulanten Setting per Topikum. Vor diesem Hintergrund erscheint das deutliche Votum zugunsten chirurgischer Methoden umso ungewöhnlicher. Zumindest als Teil der Erklärung ist sicherlich einmal mehr das in der Mehrheit fortgeschrittene Läsionsstadium des Patientenkollektivs anzuführen. Viele Patienten hatten im Vorfeld mutmaßlich bereits mehrere Therapien mit durchaus wechselhaftem Erfolg erhalten, weshalb die erfolgreiche chirurgische Entfernung nicht selten am Ende eines prolongierten Behandlungsverlaufs stand und entsprechend positiv konnotiert wurde. Hier zeigt sich umso deutlicher ein markanter Vorteil chirurgischer Methoden: Durch histologische Aufarbeitung ist durch Begutachtung der Resektionsränder die Vollständigkeit der Entfernung zu beurteilen, womit das Rezidivrisiko stark reduzierbar ist. Diese Eigenschaft bedient wichtige Patientenwünsche. Hinsichtlich der Patientenpräferenzen zeigt sich in diesem Sinne weiter, dass „Vollständigkeit der Entfernung“ und „Nachhaltigkeit der Entfernung“ durch die Patienten mit Abstand als

wichtigste Präferenzen benannt wurden. Hierbei handelt es sich um Faktoren, die durch eine chirurgische Therapie gut abgedeckt werden und für die die Patienten offenbar bereit sind, Ungemach zu erdulden. Dies zeigt sich interessanterweise auch daran, dass die chirurgischen Methoden sowohl in der Subkategorie „Komplikationen“ als auch in der Kategorie „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ an erster Stelle stehen. Relevante und durchaus übliche Komplikationen, wie z.B. Narbenbildung, traten also nicht auf oder wurden als weitestgehend irrelevant bewertet. In der Kategorie der Komplikationen erreicht der TSQM bis auf wenige Dezimale sogar fast die volle Punktzahl, womit dies die bestbewertete Kategorie überhaupt darstellt. In den Patientenpräferenzen wurden die Patienten zudem mit der Frage konfrontiert, ob sie bereit wären für eine kürzere Therapiedauer eine schmerzhaftere Behandlungsmethode zu erdulden. Diese Frage wurde seitens einer deutlichen Mehrheit der Patienten bejaht und spiegelt erneut die Bereitschaft wider, für eine schnelle und erfolgversprechende Therapie etwaige Umstände in Kauf zu nehmen.

Die Daten dieser Untersuchung legen nahe, dass insbesondere bei fortgeschrittenen Läsionsgraden die chirurgische Therapie aus dem Blickwinkel der Patientenzufriedenheit bei gegebener Indikation als eine Methode erster Wahl gelten kann. Dies gilt besonders aber nicht ausschließlich für Patienten mit prolongiertem Behandlungsverlauf und mehreren Therapieversuchen in der Vorgeschichte. Vor allem gegenüber der Kryochirurgie und gegenüber der Anwendung topischen Diclofenacs besteht eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Patientenzufriedenheit.

2.1.3 Niedrige Zufriedenheit bei topischem Diclofenac

Am wenigsten zufrieden zeigten sich insgesamt die Patienten der Diclofenac-Gruppe (Gesamt-TSQM 276,51 \pm 46,19), was sich unabhängig vom Versicherungsstatus und von der Lebensqualität gemäß DLQI zeigt. Diese Schlusspositionierung ließ sich zumindest nicht in voller Ausprägung in sämtlichen Subgruppen des TSQM reproduzieren. In der Subgruppe „Wirksamkeit“ (TSQM 54,54 \pm 21,85) und „Gesamtzufriedenheit“ (TSQM 53,03 \pm 22,13) belegt Diclofenac den letzten Platz, bei den „Komplikationen“ (TSQM 91,67 \pm 11,78) und bei der „Annehmlichkeit/Verträglichkeit“ (TSQM 77,27 \pm 16,75) den vorletzten Platz. Bei Betrachtung der Likert-Skalen aller bisher erhaltenen Therapieoptionen ergibt sich ein mit dem Ranking nach Gesamt-TSQM übereinstimmendes Bild; hier belegt Diclofenac ebenfalls den letzten Platz (SN 3,54 \pm 1,55). Diclofenac hat also in beiden

Auswertungen durchweg ein Ranking auf dem letzten oder vorletzten Platz erhalten und wurde damit durch das Patientenkollektiv merklich schlechter bewertet, als dies bei anderen Therapieoptionen der Fall war. Als mögliche Einschränkung dieses Ergebnisses sollte erneut der fortgeschrittene Läsionsgrad im Kollektiv bedacht werden. Insbesondere im ambulanten Rahmen in der dermatologischen oder hausärztlichen Praxis stellt topisches Diclofenac häufig den ersten Therapieversuch dar. Es ist anzunehmen, dass dieser im Patientenkollektiv häufig nicht oder nur eingeschränkt erfolgreich verlaufen war. Den häufigen Einsatz von Diclofenac legen auch die Fallzahlen nahe: Bei Berechnung der Likert-Skalen konnten zu Diclofenac die zweitmeisten Fälle ausgewertet werden, womit die Mehrheit der Patienten bereits mindestens einmal mit topischem Diclofenac behandelt worden war. Dies untermauert gleichwohl die Aussagekraft dieses im Vergleich eher negativen Votums, wobei sich stets vor Augen gehalten werden muss, dass die Bewertung gemäß Schulnote noch immer im Bereich „befriedigend“ anzusiedeln ist. In jedem Fall interessant ist, dass Diclofenac in der TSQM-Subgruppe „Komplikationen“ die zweitschlechteste Bewertung erfahren hat; lediglich die konventionelle PDT wird durch die Patienten als komplikativer empfunden. Hier muss immerhin beachtet werden, dass sich das entsprechende Ranking in einem engen Feld platziert und Diclofenac nur knapp zwischen der konventionellen PDT (TSQM 88,64 \pm 10,72) und der Kryochirurgie (TSQM 92,26 \pm 17,74) anzusiedeln ist.

Die Daten dieser Untersuchung legen nahe, dass der Einsatz topischen Diclofenacs zumindest bei fortgeschrittenen Läsionsgraden aus dem Blickwinkel der Patientenzufriedenheit heraus kritisch hinterfragt werden sollte. Insbesondere chirurgische Methoden stellen bei Behandlung isolierter Läsionen Alternativen mit signifikant höherer Patientenzufriedenheit dar.

2.1.4 Vergleich zwischen konventioneller PDT und Tageslicht-PDT

Zwischen der Gruppe konventioneller PDT sowie der Gruppe der Tageslicht-PDT ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im gesamtheitlichen TSQM-Score. Tendenziell zeigten sich die Patienten zufriedener mit der Tageslicht-PDT (Gesamt-TSQM 317,04 \pm 58,32 gegen 299,99 \pm 61,58), wobei diese Einschätzung auch auf die Auswertung nach Likert-Skala aller bisher erhaltenen Therapieoptionen zu übertragen ist (SN 2,62 \pm 1,23 gegen 3,00 \pm 1,58). Bei Betrachtung der TSQM-Subkategorien fällt auf, dass die konventionelle PDT in der Subkategorie „Wirksamkeit“ eine bessere

Bewertung erfahren hat (TSQM 67,42 \pm 23,11 gegen 57,78 \pm 31,25), was auch immerhin die drittbeste Bewertung überhaupt in dieser Kategorie darstellt. In sämtlichen übrigen Kategorien wurde die Tageslicht-PDT besser bewertet, bemerkenswerterweise liegt die konventionelle PDT in der Kategorie „Komplikationen“ sogar auf dem letzten Platz (TSQM 88,64 \pm 10,72). Entsprechend wurde seitens der Patienten keine andere Behandlung als komplikativer empfunden; allerdings befindet sich die Bewertung noch immer nahe am obersten Dezil und stellt damit ein sehr gutes Ergebnis dar. Bemerkenswert ist im Übrigen, dass die Patienten der Gruppe konventioneller PDT im medianen DLQI eine etwas eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen als die Patienten der Gruppe der Tageslicht-PDT (DLQI 2 gegen 1). Zuletzt fällt auf, dass mittels konventioneller PDT behandelte Patienten eine geringere Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz aufwiesen. Dies erscheint besonders deutlich bei den Patienten, die direkt als letzte Therapie eine konventionelle PDT erhielten.

Über die erhobenen Daten war bezüglich der Tageslicht-PDT und der PDT in ihrer konventionellen Form kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Patientenzufriedenheit zu detektieren. Gleichwohl erscheint eine Tendenz zur Tageslicht-PDT erkennbar, welche eine sehr gute Bewertung erfuhr. Dieses Ergebnis wird durch die aktuelle Datenlage unterstützt. So bescheinigen mehrere Studien der Tageslicht-PDT ein hohes Maß an Zufriedenheit gleichsam aus der Perspektive des Behandlers wie des Behandelten. Exemplarisch seien an dieser Stelle zwei Studien genannt. Bei Fagnoli *et al.* gaben 80,4% der Patienten an, mit der Behandlung „außerordentlich zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ zu sein (225). See *et al.* erreichten mit 79,7% der Patienten ein nahezu identisches Ergebnis (226). Während in diesem Sinne Untersuchungen hinsichtlich der Patientenzufriedenheit zu den jeweiligen Einzelmethoden in akzeptabler Zahl vorliegen, sind direkt vergleichende Studien zwischen beiden Methoden bisher kaum erfolgt. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund der beschränkten Fallzahl der vorliegenden Studie muss es also die Aufgabe zukünftiger Untersuchungen sein, in Sachen Patientenzufriedenheit die angedeutete und entsprechend fragliche Überlegenheit der Tageslicht-PDT in voller Signifikanz herauszuarbeiten.

2.1.5 Ingenolmebutat als Topikum höchster Zufriedenheit

Bei Betrachtung der topischen Therapieoptionen zeigen sich im Gruppenvergleich die Patienten der Ingenolmebutat-Gruppe am zufriedensten (Gesamt-TSQM 322,22

±47,30). In der Literatur finden sich mehrere Studien, die bereits ein hohes Maß an Patientenzufriedenheit bei der Anwendung von Ingenolmebutat nachweisen konnten. Durch Augustin *et al.* wurde bereits im Jahre 2015 beim Einsatz von Ingenolmebutat hohe Patientenzufriedenheit bedingt durch gesteigerte Läsionsklärung und damit verbesserter Lebensqualität beschrieben (207). Neri *et al.* beschrieben im Jahre 2018 ebenso eine Steigerung der Therapiezufriedenheit unter Anwendung von Ingenolmebutat (227). Norrlid *et al.* verweisen auf überlegene Behandlungszufriedenheit vordringlich im Vergleich zu topischem Diclofenac (208). Im Rahmen der nun erhobenen Daten erzielt die Ingenolmebutat-Gruppe hinsichtlich des gesamtheitlichen TSQM-Scores nach der Gruppe chirurgischer Methoden das zweitbeste Ergebnis überhaupt, welches sich ebenfalls auf die Auswertung nach Likert-Skalen aller bisher erhaltenen Therapieoptionen projiziert (SN 2,46±1,08). Auffälligerweise schnitt Ingenolmebutat bei Patienten der GKV deutlich besser ab, als es dies bei Patienten der PKV tat (Gesamt-TSQM 336,42 ±42,14 gegen 303,97 ±50,35). Während es bei Patienten der GKV an zweiter Stelle rangiert, befindet es sich bei Patienten der PKV auf dem fünften Platz. Ein Grund für dieses Missverhältnis ist primär nicht ersichtlich. Es muss jedoch bemerkt werden, dass sich in der vorliegenden Untersuchung sämtliche topisch-medikamentösen Therapieoptionen abgesehen von Diclofenac sowohl hinsichtlich des gesamtheitlichen TSQM-Scores als auch nach Likert-Bewertung in einem engen Feld platzieren. Unterschiede im Ranking sind teilweise ausgesprochen marginal und weisen keine statistische Signifikanz auf. Das trotz allem gute Abschneiden topischen Ingenolmebutats ist dennoch insofern bemerkenswert, als dass der Wirkstoff aufgrund langfristig erhöhter Inzidenz maligner Hauttumore im Behandlungsareal im Februar 2020 die Arzneimittelzulassung innerhalb der europäischen Union verloren hat. Obgleich sich nun hinsichtlich der Patientenzufriedenheit gute Ergebnisse detektieren lassen, sind diese zumindest für den europäischen Raum nicht mehr therapeutisch verwertbar.

Wenngleich sich also zumindest eine schwache Tendenz zu überlegener Behandlungszufriedenheit bei Ingenolmebutat abzuzeichnen scheint, bedarf es weiterer Studien, um eben jene einer Therapieentscheidung zugrunde zu legen. Bei nunmehr fehlender Verkehrsfähigkeit in der europäischen Union bezögen sich diese wohl vordringlich auf den nordamerikanischen Raum.

2.2 Betrachtung der Patientenpräferenzen

2.2.1 Wirksamkeit der Therapie als oberster Grundsatz

„Nachhaltigkeit der Entfernung“ (SN 1,18 \pm 0,44) und „Vollständigkeit der Entfernung“ (SN 1,27 \pm 0,53) stellen mit Abstand die wichtigsten Behandlungsgrundsätze gemäß ermittelter Patientenpräferenzen dar. Diese Spitzenposition zeigt sich unabhängig von Geschlecht, Krankenversicherungsstatus, aktueller Lebensqualität gemäß DLQI, Erkrankungsdauer und nicht zuletzt der Anzahl bisher erhaltener unterschiedlicher Therapien. Sämtliche übrigen Grundsätze rücken demgegenüber in den Hintergrund. Bemerkenswert ist, dass selbst längerfristige Nebenwirkungen ebenso wie das kosmetische Endergebnis ein merklich schlechteres Ranking erfahren haben und entsprechend als deutlich unwichtiger wahrgenommen werden. Interessanterweise finden sie sich im Ranking sogar hinter dem Kostenfaktor, welcher sich immerhin an dritt-vorderster Stelle platziert. Diese Position zeigt sich ebenfalls unabhängig von Geschlecht, aktueller Lebensqualität, Erkrankungsdauer und Anzahl bisheriger Therapien. Lediglich bei Patienten der PKV tritt er zugunsten des Ausbleibens chronischer Nebenwirkungen um eine Position in den Hintergrund. Auf Bereitschaft und Umfang einer möglichen Zuzahlung soll nachfolgend eingegangen werden. Die mit Abstand geringste Priorität wird nahezu durchweg dem Grundsatz der selbstständigen Durchführung der Therapie zugeschrieben. Dies deckt sich mit dem favorisierten Behandlungsort, auf welchen ebenfalls später noch eingegangen werden soll.

Die erhobenen Daten verweisen klar auf die Wirksamkeit der verordneten Behandlung im Sinne einer vollständigen Läsionserfassung mit langfristiger Rezidivfreiheit als bestechendes Kriterium der Therapiezufriedenheit. Das kosmetische Endergebnis rückt angesichts dessen ebenso wie mögliche Nebenwirkungen, die Therapiedauer oder die selbstständige Durchführbarkeit in den Hintergrund.

2.2.2 Hohe Bereitschaft zur Zuzahlung bis 100 Euro

Die Bereitschaft zur Zuzahlung verteilt sich nahezu gleichmäßig auf die zur Auswahl gestellten Summen. Dies gilt sowohl für die Zuzahlung für eine angenehmere Behandlung als auch für die Zuzahlung für ein besseres kosmetisches Endergebnis. Ebenso zeigen sich die Verhältnisse vergleichbar bei Aufschlüsselung nach Geschlecht. Tendenziell waren Patienten der PKV zu höheren Zuzahlungen bereit als

Patienten der GKV. Erwarteterweise steigt in diesem Sinne die Bereitschaft zur Zuzahlung mit steigendem Haushaltsnettoeinkommen. Bemerkenswerterweise waren hinsichtlich eines besseren kosmetischen Endergebnisses 29,03% der Patienten der GKV zu keiner Zuzahlung bereit, während bei den Patienten der PKV lediglich 2,70% eine Zuzahlung ablehnten. Insgesamt lässt sich die Zuzahlungsbereitschaft nun wie folgt zusammenfassen: Etwa ein Fünftel des Patientenkollektivs ist zu gar keiner Zuzahlung bereit, ein Drittel gibt 100€ als Maximum an, je ein weiteres Fünftel würden 200€ und mehr als 200€ zuzahlen. Anders formuliert bedeutet dies, dass 72% der Patienten eine Zuzahlung bis 100€ für ein besseres kosmetisches Endergebnis akzeptieren würden. Dies gilt wohlgerne für 89,18% der Patienten der PKV und für 61,29% der Patienten der GKV. Für eine angenehmere Behandlung sind insgesamt 68% der Patienten zu einer Zuzahlung bereit; dabei teilt sich die Bereitschaft auf 78,37% der Patienten der PKV und 62,90% der Patienten der GKV auf.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung legen also nahe, dass eine deutliche Mehrheit der Patienten bei entsprechend zu erwartendem Benefit zu einer Zuzahlung bis 100€ bereit ist. Die Zuzahlungsbereitschaft ist dabei bei Patienten der PKV größer als bei Patienten der GKV, was sich in besonderem Maße hinsichtlich eines erwarteten besseren kosmetischen Endergebnisses zeigt.

2.2.3 Hohe Bereitschaft zu Schmerzakzeptanz und Zeitinvestition

32% der Patienten gaben die geduldete Behandlungsdauer mit maximal 1 Monat an. 27% waren explizit bereit, mehr als einen Monat an Zeit zu investieren. Weitere 27% hatten bezüglich der Therapiedauer keine Präferenz und verlauteteten, jegliche ärztlich indizierte Therapiedauer zu akzeptieren. Damit sind insgesamt 54% der Patienten für eine Zeitinvestition über einen Monat bereit; während insgesamt 86% eine Therapiedauer von einem Monat als tolerabel erachten. Lediglich bei 14% der Patienten lag die geduldete Zeitinvestition bei einer Woche oder weniger. Die Ergebnisse zeigen sich im Wesentlichen unabhängig von Geschlecht, Krankenversicherungsstatus und zuletzt erhaltener Therapiemethode. Die Bereitschaft zur Zeitinvestition ist im Patientenkollektiv also als ausgesprochen hoch zu werten. Als mögliche Einschränkung sei einmal mehr auf den fortgeschrittenen Läsionsgrad im Kollektiv mit eher prolongiertem Behandlungsverlauf im Vorfeld verwiesen. Gleichwohl legen die vorliegenden Daten nahe, dass insbesondere in diesem Falle die Behandlungsdauer der gewählten Therapieform hinsichtlich der

Therapiezufriedenheit eine untergeordnete Rolle spielt und eher nicht als kritisches Kriterium mangelnder Therapieadhärenz gelten kann. Interessanterweise waren dennoch 67,8% der Patienten bereit, zur Verkürzung der Therapiedauer eine schmerzhaftere Behandlung zu erdulden. Dies zeigt sich unabhängig von der aktuellen Lebensqualität gemäß DLQI, jedoch nicht unabhängig vom Geschlecht. Während eine deutliche Mehrheit der Männer mit 71,25% dazu bereit ist, ist das Verhältnis bei den befragten Frauen mit 52,63% Bereitschaft und 47,37% Ablehnung nahezu ausgeglichen. Hierbei ist jedoch die deutlich geringere Fallzahl weiblicher Patienten zu bedenken, die die Aussagekraft dieses Ergebnis merklich einschränkt. Nichtsdestoweniger zeigt sich im Patientenkollektiv ein hohes Maß an Bereitschaft zur Schmerzakzeptanz. Die Daten legen entsprechend nahe, dass eine schmerzhaftere Behandlung bei entsprechend abzusehendem Benefit ebenso wie die Therapiedauer kein kritisches Kriterium mangelnder Therapieadhärenz darstellt.

2.2.4 Die klinische Ambulanz als favorisierter Behandlungsort

42,27% der Patienten gaben als Behandlungsort erster Wahl die ambulante Behandlung in einer Klinik an. Die Behandlung im häuslichen Umfeld rangiert mit 25,77% nur auf dem zweiten Platz. Die Behandlung in der niedergelassenen Arztpraxis wird lediglich von 11,34% der Patienten favorisiert, 18,65% der Patienten war der Behandlungsort gar egal. Die Daten zeigen sich im Wesentlichen unabhängig vom Geschlecht. Freilich ist das Ergebnis einmal mehr im Zusammenhang mit der vorbeschriebenen Behandlung überwiegend fortgeschrittener Läsionsstadien zu sehen. Die erhobenen Daten legen dementsprechend nahe, dass insbesondere im Falle fortgeschrittener Läsionsgrade oder eines prolongierten Behandlungsverlaufs das ambulant-klinische Setting der Behandlung im niedergelassenen Bereich oder der eigenverantwortlichen Therapie im häuslichen Umfeld hinsichtlich Patientenzufriedenheit überlegen ist. Ebenso sei festgehalten, dass die selbstständige Therapie im häuslichen Umfeld eher nicht als kritisches Kriterium mangelnder Therapieadhärenz gelten kann und die klinische Behandlung zumindest im vorliegenden Fall Vertrauen zu schaffen scheint.

2.2.5 Die medikamentös-topische Therapie als Wunschtherapie

Eine deutliche Mehrheit der Patienten favorisierte mit 63,44% die Anwendung einer Creme oder Tinktur im Sinne einer medikamentös-topischen Therapieform. Lediglich

11,83% der Patienten geben eine kleine Operation als Wunschbehandlung erster Wahl an. Dies vermag zunächst angesichts des klaren Votums für die chirurgischen Methoden im Rahmen des TSQM verwundern. Da die Angabe der favorisierten Therapieart allerdings unter der Prämisse gleicher Wirksamkeit erfolgte, erscheint das Votum für die medikamentös-topischen Therapieoptionen nachvollziehbar, da es sich hier im Auge des Patienten sicherlich um die bekannteste und gleichsam probateste Therapieform handelte. Vor diesem Hintergrund erscheint wiederum die Tatsache umso bemerkenswerter, dass sich mehr als jeder zehnte Patient direkt für einen dermatochirurgischen Eingriff als Wunschtherapie entschied. Die Daten stützen also das Ergebnis chirurgischer Methoden als die Behandlungsform höchster Zufriedenheit.

2.3 Limitation der Ergebnisse

Als wesentliche Limitation der Ergebnisse muss zwingend das bereits häufig angeführte fortgeschrittene Läsionsstadium mit Feldkanzerisierung im vorliegenden klinisch-ambulantem Setting benannt werden. Wenngleich die Übertragbarkeit auf Patientenkollektive mit niedrigerem Läsionsdruck in vielerlei Aspekten gut vorstellbar erscheint, lässt sich diese nicht beweisen und muss daher in Frage gestellt werden. Es obliegt zukünftigen Studien, die Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse entsprechend nachzuweisen oder zu widerlegen. Ein Studiensetting vordringlich im niedergelassenen Bereich wäre hierzu wünschenswert.

Als weitere Limitation sei auf die niedrige Fallzahl je Behandlungsgruppe hingewiesen. Obgleich sich vielerorts Unterschiede in der Behandlungszufriedenheit andeuteten, waren diese nur in zweierlei Fällen mit statistischer Signifikanz nachzuweisen. Es muss daher die Aufgabe zukünftiger Studien mit deutlich größerer Fallzahl sein, die angedeuteten Unterschiede weiter herauszuarbeiten. Im Übrigen wurden in der vorliegenden Studie zwar die gängigsten, jedoch nicht alle möglichen evidenzbasierten Therapiemethoden abgebildet. So war beispielsweise die Laser-Ablation nicht erfasst. Auch relativ neuartige oder sich noch in der Erprobung befindliche Therapieformen, wie beispielsweise Resiquimod oder bestimmte Peelings, wurden nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Vergleichbarkeit und nicht zuletzt des Patientenwohls ist es unabdingbar, auch jene Therapiemethoden alsbald einer Untersuchung hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit zuzuführen.

Zuletzt muss festgestellt werden, dass Untersuchungen zu Behandlungszufriedenheit immer unter dem Einfluss gewisser Subjektivität seitens der befragten Patienten erhoben werden. Durch den Einsatz validierter Instrumente wie dem des TSQM ist es möglich, eben jene Subjektivität auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Eine vollständige Elimination lässt sich aber aus der Natur der Sache heraus nicht erreichen. Durch eine künftige Steigerung der Fall- und Studienzahl lässt sich diesbezüglich der Grad an Objektivität weiter steigern.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Es war erklärtes Ziel dieser Arbeit, in der Masse wirksamer Methoden zur Behandlung aktinischer Keratosen einen Unterschied hinsichtlich der Patientenzufriedenheit zu detektieren. Dieser Unterschied sollte dann dem behandelnden Arzt als zusätzliches Kriterium im Rahmen der Therapieentscheidung dienen. Zudem sollten allgemeine Behandlungspräferenzen ermittelt werden, um die bestehenden Therapiefindungsprozesse weiter zu optimieren. Hierzu wurde an 100 Patienten der Universitäts-Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz eine einmalige Querschnittsdatenerhebung in Form eines Fragebogens durchgeführt. Dabei mussten die volljährigen Patienten mit mindestens zwei unterschiedlichen Therapiemethoden behandelt worden sein und durften weder an einer genetisch dispositionierenden Erkrankung, noch an einem bereits lympho- oder hämatogen metastasierten Hautmalignom leiden. Zur Ermittlung der Zielvariablen wurde das Instrument des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) angewandt. Im Patientenkollektiv zeigte sich ein medianes Alter von 75 Jahren. 81 Patienten waren männlichen, 19 Patienten weiblichen Geschlechts. In der deutlichen Mehrheit herrschten schwergradige Befunde im Sinne einer Feldkanzerisierung sowie fortgeschrittener histologischer Graduierungen (KIN III nach Cockerell) vor. Sämtliche Ergebnisse müssen daher vor diesem Hintergrund betrachtet und interpretiert werden.

Der Nachweis eines signifikanten Unterschieds hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit zwischen den einzelnen Therapieoptionen konnte erbracht werden. Es zeigte sich, dass vordergründig konventionelle chirurgische Methoden gegenüber kryochirurgischen Methoden und dem Einsatz topischen Diclofenacs mit einem signifikant höheren Maß an Behandlungszufriedenheit einhergehen. Zwischen den übrigen Behandlungsarten war kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen. Die Ergebnisse erscheinen unabhängig von Geschlecht, Alter, Krankenversicherungsstatus und aktueller Lebensqualität. In der Gruppe chirurgischer Methoden war mit Abstand die höchste Zufriedenheit nachzuweisen, während in der Diclofenac-Gruppe die mit Abstand geringste Zufriedenheit zu detektieren war. Gleichwohl zeigt sich dabei eine hohe allgemeine Therapiezufriedenheit mit kaum vorhandener Einschränkung der Lebensqualität. Aktinische Keratosen und ihre Therapie wirkten demnach auf die überwiegende Mehrheit der Patienten kaum belastend.

Auf Basis der gewonnenen Daten erfährt die chirurgische Therapie aktinischer Keratosen vordringlich fortgeschrittenen Stadiums eine deutliche Aufwertung. Im Sinne der Patientenzufriedenheit sollte sie bei entsprechend gegebener Indikation als Methode erster Wahl in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz kryochirurgischer Methoden sowie topischen Diclofenacs sollte andererseits ebendann kritisch hinterfragt werden. Ansonsten bleibt anhand der vorliegenden Daten festzustellen, dass aus Sicht der Behandlungszufriedenheit keine direkte Diskrimination der übrigen Behandlungsmethoden möglich ist.

Hinsichtlich der allgemeinen Behandlungspräferenzen zeigt sich als dominierender Therapiegrundsatz die Wirksamkeit der Behandlung im Sinne vollständiger und nachhaltiger Entfernung. Das kosmetische Endergebnis präsentiert sich demgegenüber ebenso wie langfristige oder temporäre Nebenwirkungen deutlich niederrangiger. Schmerz und Therapiedauer erscheinen vor diesem Hintergrund nicht als kritische Kriterien der Behandlungszufriedenheit. Die selbstständige Durchführbarkeit der Therapie wird als besonders unwichtig empfunden. Im Übrigen zeigte sich eine hohe Zuzahlungsbereitschaft bis 100€. Etwa zwei Drittel der Patienten waren bereit, diesen Betrag für ein erwartet besseres kosmetisches Endergebnis oder eine erwartet angenehmere Behandlung zu investieren. Als Behandlungsort der Wahl wird das ambulant-klinische Setting genannt. Als tolerable Behandlungsdauer wird stark mehrheitlich ein Monat angegeben. Als favorisierte Behandlungsform bei erwarteter Wirksamkeit wird eine medikamentös-topische Therapie in Form einer Creme oder Tinktur benannt. Nichtsdestotrotz entschied sich etwa jeder zehnte Patient für einen dermatochirurgischen Eingriff als Therapie erster Wahl.

Die vorliegenden Daten weisen aus dem Blickwinkel der Behandlungszufriedenheit darauf hin, dass sich insbesondere bei fortgeschrittenen Läsionsgraden die ambulante Behandlung der Klinik gegenüber der ambulanten Behandlung des niedergelassenen Bereichs als überlegen zeigt.

Insbesondere aufgrund eher geringer Fallzahl und vordergründig höhergradigen Läsionsdrucks sind die Ergebnisse dieser Untersuchung limitiert. Weitere Studien mit größerer Fallzahl unter Abdeckung auch des ambulant-niedergelassenen Sektors sind notwendig, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf niedrigere Läsionsstadien zu prüfen und um bisher nur angedeutete Zufriedenheitsunterschiede weiter herauszuarbeiten.

VII LITERATURVERZEICHNIS

Nachfolgend findet sich eine Auflistung aller zitierten Literaturquellen chronologisch fortlaufend sortiert nach Zeitpunkt ihrer Anführung im Text.

1. Steinkraus V. Einleitung. In: Steinkraus V, editor. Aktinische Keratosen (carcinoma in situ). Heidelberg: Springer; 2004. p. 1.
2. Strunk T, Szeimies R-M. Aktinische Keratosen. Pathogenese, Klinik und moderne Therapieoptionen. *Der Hautarzt*. 2014;65(3):241-54.
3. Hommel T, Szeimies R-M. Aktinische Keratosen. Pathogenese, Epidemiologie und Therapie. *Der Onkologe*. 2017;23(8):681-96.
4. Rigel DS, Stein-Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(1):S20-S7.
5. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(1):S2-S9.
6. Neumann I. Über die senilen Veränderungen in der Haut des Menschen. In: *Lehrbuch der Hautkrankheiten*, editor. Sitzungsberichte der k Akademie der Wissenschaften, 59, 1Abt. Wien: Braumüller; 1869.
7. Unna P. *The histopathology of the diseases of the skin*: Clay WF, Edinburgh, Macmillan, New York; 1896.
8. Dubreuilh W. Des hyperkératoses circonscrites. *Ann Dermatol Venerol*. 1896(27):1158-204.
9. Jarisch A. Die Hautkrankheiten. In: Nothnagel H, editor. *Spezielle Pathologie und Therapie*, Bd XXIV, 1 Teil, 2 Aufl. Wien: Hölder A.; 1908. p. S 737-57.
10. Freudenthal W. Verruca senilis und Keratoma senile. *Arch f Dermat u Syph (Berlin)*. 1926(152):505-28.
11. Beck S. Geschwulste der Haut II. In: Jadassohn J, editor. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd XII, 3 Teil. Berlin: Springer J; 1933. p. 208-550.
12. Molesworth EH. *An introduction to dermatology*. London: Churchill; 1937.
13. Sutton RL, jr. *Diseases of the skin*, 11. Auflage. St. Louis: Mosby; 1938.
14. Sutton RL, jr. Early epidermal neoplasia: description and interpretation - the theory of mutation in the origin of cancer. *Arch Derm Syphil*. 1938(37):737-80.
15. Steinkraus V. Historie. In: Steinkraus V, editor. Aktinische Keratosen (carcinoma in situ). Heidelberg: Springer; 2004. p. 1-8.
16. Keining E, Braun-Falco O. *Dermatologie und Venerologie*. 2. Auflage. München: Lehmanns JF; 1969.
17. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):291-307.

18. Goodsell DS. The molecular perspective: ultraviolet light and pyrimidine dimers. *Oncologist*. 2001;6:298-9.
19. Kim SI, Jin SG, Pfeifer GP. Formation of cyclobutane pyrimidine dimers at dipyrimidines containing 5-hydroxymethylcytosine. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12:1409-15.
20. Alberts B. *Molekularbiologie der Zelle*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2017.
21. Griffiths AJF. *Introduction to Genetic Analysis*. New York: W.H. Freeman and Company; 2005. 463-8 p.
22. Vaccariello M, Javaherian A, Wang Y, Fusenig NE, Garlick JA. Cell interactions control the fate of malignant keratinocytes in an organotypic model of early neoplasia. *J Invest Dermatol*. 1999(113):384-91.
23. Steinkraus V. Molekulare Tumorgenese - ein Schlüssel zum Verständnis der Dynamik aktinischer Keratosen. In: Steinkraus V, editor. *Aktinische Keratosen (carcinoma in situ)*. Heidelberg: Springer; 2004. p. 17-9.
24. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis and tumor promotion. *J invest Dermatol Symposium Proceedings*. 1996(1):136-42.
25. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Actinic keratoses. *Der Hautarzt*. 2003;54(6):551-62.
26. Luo JL, Tong WM, Yoon JH, et al. UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot alterations in sun-exposed human skin. *Cancer Res*. 2001;61(22):8158-63.
27. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumors. *Acta Med Croatica*. 2009;63(2):53-8.
28. Hommel T, Szeimies RM. Actinic keratoses. *Der Hautarzt*. 2016;67:867-75.
29. Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122:464-72.
30. Hu B, Castillo E, Harewood L, et al. Multifocal epithelial tumors and field cancerization from loss of mesenchymal CSL signaling. *Cell*. 2012;149:1207-20.
31. Procopio M-G, Laszlo C, Labban DA, Kim DE, Bordignon P, Jo S-H, et al. Combined CSL and p53 downregulation promotes cancer-associated fibroblast activation. *Nature Cell Biology*. 2015(17):1193-204.
32. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015;348(6237):880-6.
33. Nicolas M, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*. 2003;33:416-21.
34. Lee CS, Bhaduri A, Mah A, Johnson WL, Ungewickell A, Aros CJ, et al. Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma. *Nature Genetics*. 2014(46):1060-2.
35. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Molecular Carcinogenesis*. 1991;4(3):196-202.

36. Riihilä P, Nissinen L, Farshchian M, Kivisaari A, Ala-aho R, Kallajoki M, et al. Complement Factor I Promotes Progression of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):579-88.
37. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, Martin de Lasalle E, Thomas P, Piette F, et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding p16 tumor suppressor. *Cancer Letters*. 2002(176):205-14.
38. Xu XC, Wong WY, Goldberg L, Baer SC, Wolf JE, Ramsdell WM, et al. Progressive decreases in nuclear retinoid receptors during skin squamous carcinogenesis. *Cancer Res*. 2001(61):4306-10.
39. K Takeda YU. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-1,-2,-7,-9 and -14 in actinic keratosis and squamous cell carcinoma developed from actinic keratosis. *Ann Dermatol Venerol*. 2002(129):516 f.
40. Kerkela E, Ala-Aho R, Lohi J, Grenman R, M-Kahari V, Saarialho-Kere U. Differential patterns of stromelysin-2 (MMP-10) and MT1-MMP (MMP-14) expression in epithelial skin cancers. *Br J Cancer*. 2001(84):659-69.
41. Filipowicz E, Adegboyega P, Sanchez RL, Gatalica Z. Expression of Cd95 (Fas) in sun-exposed human skin and cutaneous carcinomas. *Cancer*. 2002(94):814-9.
42. Hensen P, Müller ML, Haschemi R, et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol*. 2009;19(4):345–54.
43. Oldenburg M, Kuechmeister B, Ohnemus U, et al. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(9):787–96.
44. Ulrich C, Schmook T, Nindl I, et al. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol*. 2003;149(s66):40-2.
45. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *British Journal of Dermatology*. 2001;142(6):1154-9.
46. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;28(3):309-13.
47. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, Vries ED, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case–control study. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(s2):36-42.
48. Berg D, Otle C. Skin Cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002(47):1-17.
49. Iannacone MR, Sinnya S, Pandeya N, Isbel N, Campbell S, Fawcett J, et al. Prevalence of Skin Cancer and Related Skin Tumors in High-Risk Kidney and Liver Transplant Recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol*. 2016;136(7):1382-6.
50. Kaufmann RA, Oberholzer PA, Cazzaniga S, Hunger RE. Epithelial skin cancers after kidney transplantation: a retrospective single-centre study of 376 recipients. *Eur J Dermatol*. 2016;26(3):265–70.

51. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argenyi ZB, Raugi GJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol.* 2008;128(6):1409–17.
52. Accardi R, Gheit T. Cutaneous HPV and skin cancer. *La Presse Médicale.* 2014;43(12 (Part 2)):e435-e43.
53. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Tuttleton Arron S. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;70(4):621-9.
54. Schaefer I, Reusch M, Siebert J, Spehr C, Augustin M. Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(9):803-11.
55. Uhlenhake EE. Optimal treatment of actinic keratoses. *Clinical Interventions in Aging.* 2013;8:29-35.
56. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. *Dermatology and Therapy.* 2015;5(1):19-35.
57. vgl. BK 5103, § 9 SGB VII, Abschnitt 1
58. Diepgen TL, Brandenburg S, Aberer W, Bauer A, Drexler H, Fartasch M, et al. Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease – Requirements for its notification and recognition. *Journal of the German Society of Dermatology.* 2014;12(12):1102-6.
59. Miligi L, Benvenuti A, Legittimo P, et al. Solar ultraviolet radiation risk in outdoor workers: a specific project of Tuscany Region (Italy). *Epidemiologia e Prevenzione.* 2013;1(37):51-9.
60. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *British Journal of Dermatology.* 1986;115(8):649-55.
61. Bens G. Sunscreens. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer.* New York, NY: Springer New York; 2014. p. 429-63.
62. Krutmann J, Berking C, Berneburg M, Diepgen T, Dirschka T, Szeimies M. New Strategies in the Prevention of Actinic Keratosis: A Critical Review. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015(28):281-9
63. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24months, prospective, case–control study. *British Journal of Dermatology.* 2009;161(s3).
64. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015;2(9):29-35.
65. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE. Malignant Potential of Actinic Keratoses and the Controversy Over Treatment: A Patient-Oriented Perspective. *Arch Dermatol.* 1991;7(127):1029-31.
66. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):263-79.

67. Ulrich C, Schmook T, Nindl I, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(s66):40-2.
68. Fuchs A, Marmur E. The Kinetics of Skin Cancer: Progression of Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma. *Dermatologic surgery*. 2007;33(9):1099-101.
69. Steinkraus V. Klinisches Bild und Verlauf. In: Steinkraus V, editor. *Aktinische Keratosen (carcinoma in situ)*. Heidelberg: Springer; 2004. p. 9-13.
70. Marks R, Rennie G, Selwood T. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;331(8589):795-7.
71. Steinkraus V. Histopathologie. In: Steinkraus V, editor. *Aktinische Keratosen (carcinoma in situ)*. Heidelberg: Springer; 2004.
72. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.0, 2019, AWMF Registernummer: 032/022OL, <https://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/> [zitiert am 23.10.2019].
73. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, Andreani S, Argenziano G, Cavaller A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. 2015;172(5):1308-15.
74. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of Dermoscopy as a Real-time Noninvasive Diagnostic Imaging Technique for Actinic Keratosis. *Archives of Dermatology*. 2012;148(10):1159-64.
75. Welzel J, Ulrich M, Lange-Asschenfeld S, Stolz W, Sattler E: S1-Leitlinie Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie, 2017, AWMF-Registernummer 013/076, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-076l_S1_Konfokale_Lasermikroskopie_der_Haut_2017-08.pdf [zitiert am 09.06.2020].
76. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance Confocal Microscopy for Noninvasive Monitoring of Therapy and Detection of Subclinical Actinic Keratoses. *Dermatology*. 2010;220(1):15-24.
77. Malveyh, Josep, Roldán-Marín R, Iglesias-García P, Díaz A, Puig S. Monitoring Treatment of Field Cancerisation with 3% Diclofenac Sodium 2.5% Hyaluronic Acid by Reflectance Confocal Microscopy: A Histologic Correlation. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015;95(1):45-50.
78. Malveyh J, Alarcon I, Montoya J, Rodríguez-Azeredo R, Puig S. Treatment monitoring of 0.5% 5-fluorouracil and 10% salicylic acid in clinical and subclinical actinic keratoses with the combination of optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. 2016;30(2):258-65.
79. Ulrich M, Alarcon I, Malveyh J, Puig S. In vivo Reflectance Confocal Microscopy Characterization of Field-Directed 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in Actinic Keratosis. *Dermatology*. 2015;230(3):193-8.
80. Ulrich M, Reinhold U, Skov T, Elvang Søndergaard R, Guitera P. Histological examination confirms clinical clearance of actinic keratoses following treatment with ingenol mebutate 0.05% gel. 2017;176(1):71-80.

81. Nguyen KP, Peppelman M, Hoogedoorn L, Van Erp PEJ, Gerritsen M-JP. The current role of in vivo reflectance confocal microscopy within the continuum of actinic keratosis and squamous cell carcinoma: a systematic review. *European Journal of Dermatology*. 2016;26(6):549-65.
82. Friis KBE, Themstrup L, Jemec GBE. Optical coherence tomography in the diagnosis of actinic keratosis—A systematic review. *Photodiagn Photodyn*. 2017;18:98-104.
83. Boone MALM, Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, Alarcon I, Hofmann-Wellenhof R, et al. High-definition optical coherence tomography algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and from squamous cell carcinoma. 2015;29(8):1606-15.
84. Schuh S, Kaestle R, Sattler EC, Welzel J. Optical coherence tomography of actinic keratoses and basal cell carcinomas – differentiation by quantification of signal intensity and layer thickness. 2016;30(8):1321-6.
85. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Chatzinasiou F. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1295-302.
86. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. 2016;30(8):1303-7.
87. Olsen EA, Lisa Abernethy M, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(5):738-43.
88. Altmeyer P. Klassifikation aktinischer Keratosen [Webseite]. *Altmeyers Enzyklopädie*; 07.02.2020 [zitiert am 07.02.2021]. Verfügbar über: <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/klassifikation-aktinischer-keratosen-16742>
89. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(1, Part 2):S11-S7.
90. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18(1):3-14.
91. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. 2007;156(s3):8-12.
92. Emmett AJ, Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg*. 1987;80(1):47-54.
93. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-18.
94. Övermark M, Koskenmies S, Pitkänen S. A retrospective study of treatment of squamous cell carcinoma in situ. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:64–7.

95. Gollnik PM. Die Prävention und Therapie Aktinischer Keratosen. *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2017;159(8):60-8.
96. Hundeiker M, Sebastian G, Bassukas ID, Dirschka T, Ernst K. Qualitätssicherung "Kryochirurgie in der Dermatologie" [Webseite]. AWMF online; September 2008 [zitiert am 07.02.2021]. Verfügbar über: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Die_AWMF/Service/Gesamtarchiv/QS-Empfehlung/Kryochirurgie_in_der_Dermatologie.pdf
97. Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician*. 2004;69:2365–72.
98. Kasuya A, Ohta I, Tokura Y. Structural and immunological effects of skin cryoablation in a mouse model. *PLoS One*. 2015;10(3):p. e0123906.
99. Thai KE, Fergin P, Freeman M. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):687–92.
100. Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses-a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013;23(1):14–32.
101. Oliveira MC, Trevisan F, Pinto CAL, Xavier CA, Pinto JCCL. Histopathological analysis of the therapeutic response to cryotherapy with liquid nitrogen in patients with multiple actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):384–9.
102. Zouboulis CC, Röhrs H. Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenzbasierter Übersicht. *Der Hautarzt*. 2005;56:353–8.
103. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen’s disease, basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2012;27(5):Pages 536-44.
104. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate–photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):994-9.
105. Szeimies RM, Karrera S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zanec C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):258-62.
106. Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, Neumann MHAM, G AK. Recurrence Rates and Long-Term Follow-Up After Laser Resurfacing as a Treatment for Widespread Actinic Keratoses in the Face and on the Scalp. *DermatolSurg*. 2006;32(2):261-7.
107. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1114-21.
108. Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *JCutanLaserTher*. 2001;3(2):63–6.
109. Sierra H, Damanpour S, Hibler B, Nehal K, Rossi A, Rajadhyaksha M. Confocal imaging of carbon dioxide laser-ablated basal cell carcinomas: An ex-vivo study on the uptake of contrast agent and ablation parameters. *Lasers Surg Med*. 2015;48(2):133-9.

110. Sierra H, Yélamos O, Cordova MA, Chen C-SJ, Rajadhyaksha M. Reflectance confocal microscopy-guided laser ablation of basal cell carcinomas: initial clinical experience. *Journal of Biomedical Optics*. 2017;22(8):1-13, .
111. Vries Kd, Prens EP. Laser Treatment and Its Implications for Photodamaged Skin and Actinic Keratosis. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:129-35.
112. Khunger N. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(7):5-12.
113. O'Connor AA, Lowe PM, Shumack S, Lim AC. Chemical peels: A review of current practice. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):171-81.
114. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD. A Comparison of the Efficacy and Safety of Jessner's Solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the Treatment of Widespread Facial Actinic Keratoses. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):176-81.
115. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1155-61.
116. Sabir HJ, Ridha IM. Comparative Study of Cryotherapy versus Trichloroacetic Acid Chemical Peels in the Treatment of Actinic Keratosis UKH *Journal of Science and Engineering*. 2019;3(1):59-63.
117. Stanley MA. Imiquimod und die Imidazochinolone: Wirkmechanismus und therapeutisches Potenzial. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*. 2002(77):737-80.
118. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol*. 2016;55(8):831-44.
119. Stockfleth E. Lmax and imiquimod 3.75%: the new standard in AK management. *JEADV*. 2014;29(s1):9-14.
120. Li VW, Li WW, Talcott KE, Zhaia AW. Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol*. 2005;4:708–17.
121. Gebrauchsinformation "Aldara® 5% Creme", MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Stand 12/2016.
122. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):133-41.
123. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):265-8.
124. Stefan Vegter , 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(6):p. e96829.
125. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2007;157(s2):34-40.

126. Kose O, Koc E, Erbil AH, Caliskan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(3):159-63.
127. Akarsu S, Aktan Ş, Atahan A, Koç P, Özkan Ş. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(5):479-84.
128. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(2):144-7.
129. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, Kerkhof PCMVD, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007;157(s2):25-31.
130. Peris K, Stockfleth E, Gupta G, Aractingi S, Dakovic R, Dirschka T, et al. Efficacy of imiquimod 3.75% from Lmax according to the number of actinic keratosis lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2470-3.
131. Gebrauchsinformation "Zyklara® 3,75% Creme", MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Stand 12/2014.
132. Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I. New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):17-23.
133. Gebrauchsinformation "Efudix® 5 % Creme", MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Stand 11/2015.
134. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):952-60.
135. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2002;24(6):990-1000.
136. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis – a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):453-63.
137. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part II. Clinical applications. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):979.e1-.e12.
138. Gebrauchsinformation "Actikerall 5 mg/g + 100 mg/g, Lösung zur Anwendung auf der Haut", Almirall Hermal GmbH, Stand 08/2016.
139. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1101-8.
140. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2012;22(3):370-4.

141. Stockfleth E, Kiedrowski Rv, Dominicus R, Ryan J, Ellery A, Falqués M, 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.
142. Simon JC, Dominicus R, Rodríguez LKR, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of oncedaily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *JEADV*. 2014;29(5):881-9.
143. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):486-93.
144. Gebrauchsinformation "Picato® 150 Mikrogramm/g Gel", LEO Laboratories Ltd, Stand 06/2017.
145. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1010-9.
146. Lebwohl M, Shumack S, Gold LS, Melgaard A, Larsson T, Tyring SK. Long-term Follow-up Study of Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Actinic Keratoses. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):666-70.
147. "Picato® (Ingenolmebutat) – Ruhen der Zulassungen aufgrund des Risikos von malignen Hautveränderungen". Rote-Hand-Brief vom 27.01.2020, LEO Pharma GmbH.
148. "Picato® (Ingenolmebutat) – Vorsicht bei der Behandlung von Patienten mit Hautkrebsanamnese". Rote-Hand-Brief vom 17.09.2019, LEO Pharma GmbH.
149. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Picato® (Ingenolmebutat): Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die Risiken von Picato® zur Behandlung der aktinischen Keratose überwiegen den Nutzen [Webseite]. Internetauftritt des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte; 05.05.2020 [zitiert am 07.02.2021]. Verfügbar über: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/picato.html [
150. Maltusch A, Rówert-Huber J, Matthies C, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E. Wirkmechanismen von Diclofenac 3 %/Hyaluronsäure 2,5 % bei der Behandlung aktinischer Keratosen *JDDG*. 2011;9(12).
151. Hennequart M, Pilotte L, Cane S, Hoffmann D, Stroobant V, Plaen ED, et al. Constitutive IDO1 Expression in Human Tumors Is Driven by Cyclooxygenase-2 and Mediates Intrinsic Immune Resistance. *J Cancer Immunology Research*. 2017;5(8):695-709.
152. Singer K, Dettmer K, Unger P, Schönhammer G, Renner K, Peter K, et al. Topical Diclofenac Reprograms Metabolism and Immune Cell Infiltration in Actinic Keratosis. *Front Oncol*. 2019;9(605).
153. Gebrauchsinformation "Solaraze® 3% Gel", Almirall Hermal GmbH, Stand 03/2015.
154. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol*. 2003;44(1):40-3.

155. Wolf JE, Taylor JR, Tschien E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001;40(11):709-13.
156. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):94-100.
157. McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol.* 1997;38(4):187-9.
158. Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2010;20(4):482-8.
159. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1245-66.
160. Braathen LR, Szeimies R-M, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):125-43.
161. Gebrauchsinformation "Ameluz® 78 mg/g Gel" BBG, Stand 03/2018.
162. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):825-36.
163. Middelburg T, Nijsten T, Neumann M, Haas Ed, Robinson D. Red light ALA-PDT for large areas of actinic keratosis is limited by severe pain and patient dissatisfaction. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29(5):276-8.
164. Gebrauchsinformation "Alacare®8 mg wirkstoffhaltiges Pflaster" SPG, Stand 04/2012.
165. Hauschild A, Popp G, Stockfleth E, Meyer KG, Imberger D, Mohr P, et al. Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Experimental Dermatology.* 2009;18(2):116-21.
166. Gebrauchsinformation "Metvix® 160 mg/g Creme" GLG, Stand 12/2018.
167. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):137-46.
168. Pariser D, Loss R, Jarratt M, Abramovits W, Spencer J, Geronemus R, et al. Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):Pages 569-76.
169. Szeimies R-M, Matheson RT, Davis SA, Bhatia AC, Frambach Y, Klövekorn W, et al. Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy Using Red Light-

Emitting Diode Light for Multiple Actinic Keratoses: A Randomized Study. *Dermatologic surgery*. 2009;35(4).

170. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):87-91.

171. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):196-200.

172. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-71.

173. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Felbert VV, Basset-Seguin N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2342-8.

174. Wiegell SR, Hædersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, singleblinded study. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):740-6.

175. Neittaanmäki-Perttu N, Grönroos M, Karppinen TT, Snellman E, Rissanen P. Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses: A Randomized Prospective Non-sponsored Cost-effectiveness Study of Daylight-mediated Treatment Compared with Light-emitting Diode Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):241-4.

176. Noy N. Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochemical Journal*. 2000;348(3):481-95.

177. Dennert G. Retinoids and the Immune System: Immunostimulation by Vitamin A. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, editors. *The Retinoids*: Academic Press; 1984. p. 373-90.

178. Mayra I, Fróes FJLF, Amante MH, Edileia B. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):585-93.

179. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis: A Double-blind Crossover Study. *Lancet*. 1982;319(8268):364-5.

180. Misiewicz J, Sendagorta E, Golebiowska A, Lorenc B, Czametzki BM, Jablonska S. Topical treatment of multiple actinic keratoses of the face with arotinoid methyl sulfone (Ro 14-9706) cream versus tretinoin cream: A double-blind, comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(3):448-51.

181. Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ, et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):83-90.

182. Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, Souteyrand P, Frappaz A, et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3):447-51.
183. Szeimies R-M, Bichel J, Ortonne J-P, Stockfleth E, Lee J, Meng T-C. A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):205-10.
184. Stockfleth E, Hofbauer GFL, Reinhold U, Popp G, Hengge UR, Szeimies RM, et al. Topical resiquimod dosing regimens in patients with multiple actinic keratoses: a multicentre, partly placebo-controlled, double-blind clinical trial. 2019;180(2):297-305.
185. Rajaratnam R. Resiquimod for actinic keratosis: is this a new treatment option? 2019;180(2):254-5.
186. Alexiou GA, Lianos GD, Ragos V, Galani V, Kyritsis AP. Difluoromethylornithine in cancer: new advances. 2017;13(9):809-19.
187. Alberts DS, Dorr RT, Einspahr JG, Aickin M, Saboda K, Xu MJ, et al. Chemoprevention of Human Actinic Keratoses by Topical 2-(Difluoromethyl)-dl-ornithine. 2000;9(12):1281-6.
188. Ebeling S, Naumann K, Pollok S, Wardecki T, Vidal-y-Sy S, Nascimento JM, et al. From a Traditional Medicinal Plant to a Rational Drug: Understanding the Clinically Proven Wound Healing Efficacy of Birch Bark Extract. *PLoS One.* 2014;9(1):e86147.
189. Pflugfelder A, Andonov E, Weide B, Dirschka T, Schempp C, Stockfleth E, et al. Lack of activity of betulin-based Oleogel-S10 in the treatment of actinic keratoses: a randomized, multicentre, placebo-controlled double-blind phase II trial. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):926-32.
190. Akar A, Taştan HB, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Treat.* 2009;12(4):199-203.
191. Faghihi G, Elahipour A, Iraj F, Behfar S, Abtahi-Naeini B. Topical Colchicine Gel versus Diclofenac Sodium Gel for the Treatment of Actinic Keratoses: A Randomized, Double-Blind Study. *Advances in Medicine.* 2016;2016:5918393.
192. Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, Schmitt JV, Abbade LPF, Miot HA. Effectiveness and safety of 0-5% colchicine cream vs. photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratosis and skin field cancerization of the forearms: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1081-7.
193. Bourcier M, Stein Gold L, Guenther L, Andreassen CM, Selmer J, Goldenberg G. A dose-finding trial with a novel ingenol derivative (ingenol disoxate: LEO 43204) for field treatment of actinic keratosis on full face or 250 cm² on the chest. *Journal of Dermatological Treatment.* 2017;28(7):652-8.
194. Sinnya S, Tan JM, Prow TW, Primiero C, McEniery E, Selmer J, et al. A randomized, phase IIa exploratory trial to assess the safety and preliminary efficacy of LEO 43204 in patients with actinic keratosis. 2016;174(2):305-11.
195. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral Nicotinamide Reduces Actinic Keratoses in Phase II Double-Blinded Randomized Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1497–500.

196. Moloney F, Vestergaard M, Radojkovic B, Damian D. Randomized, double-blinded, placebo controlled study to assess the effect of topical 1% nicotinamide on actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):1138-9.
197. Naczki M, Amarowicz R, Sullivan A, Shahidic F. Current research developments on polyphenolics of rapeseed/canola: a review. *Food Chemistry.* 1998;62(4):489-502.
198. Evans M, Kalman D, Alvarez P, Paquet M, Guthrie N. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating Dermytol® cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:215–24.
199. Bashir KMI, Choi J-S. Clinical and Physiological Perspectives of β -Glucans: The Past, Present, and Future *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1906.
200. Gold MH. Dermabrasion in Dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2003;4(7):467-71.
201. Coleman WP, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for Prophylaxis and Treatment of Actinic Keratoses. 1996;22(1):17-21.
202. Revicki DA. Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut.* 2004;53:iv40-iv4.
203. Esberger-Chowdhury M. Patientenadhärenz, Compliance und Persistence - patientenorientierte Maßnahmen. *PharmAustria.* 2015;05/2015:30-3.
204. Chiolero A, Burnier M, Santschi V. Improving treatment satisfaction to increase adherence. *J Hum Hypertens.* 2016;30:295–6.
205. Barbosa CD, Balp M-M, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:39–48.
206. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Morisky DE. Relationship of treatment satisfaction to medication adherence: findings from a cross-sectional survey among hypertensive patients in Palestine. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:191.
207. Augustin M, Tu JH, Knudsen KM, Erntoft S, Larsson T, Hanke CW. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis: The link between quality of life, treatment satisfaction, and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):816-21.
208. Norrlid H, Norlin JM, Holmstrup H, Malmberg I, Sartorius K, Thormann H, et al. Patient-reported outcomes in topical field treatment of actinic keratosis in Swedish and Danish patients. *J Dermatol Treat.* 2017;29(1):68-73.
209. Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care.* 2005;17(1):10-22.
210. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2002;35(3):704-8.
211. Nunes MI. The relationship between quality of life and adherence to treatment. *Current Science Inc.* 2001;3:462–5.
212. Atkinson MJ, Kumar RN, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical Construct Validity of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM Version II) among Outpatient Pharmacy Consumers. *Value in Health.* 2005;8(1):9-24.

213. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004;12(2).
214. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
215. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermat*. 2004;9(2):169-80.
216. Steinkraus V. Risikofaktoren und Prävention. In: Steinkraus V, editor. *Aktinische Keratosen (carcinoma in situ)*. Heidelberg: Springer; 2004.
217. Verband der Ersatzkassen. Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung in Prozent und Millionen 2019. Eigene Berechnung und Darstellung nach: BMG, StBA und PKV [Webseite]. Internetauftritt des Verbands der Ersatzkassen; 09.01.2021 [zitiert am 10.01.2021]. Verfügbar über: https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html.
218. Bundesagentur für Arbeit (BA). Beschäftigte nach ausgewählten Merkmalen, Arbeitsmarkt 2013, 2015 und 2018 [Webseite]. Internetauftritt der Bundeszentrale für politische Bildung (bpb); 28.11.2020 [zitiert am 01.05.2021]. Verfügbar über: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61685/entwicklung-der-erwerbstaetigkeit>
219. Duffin KC, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):672-80.
220. Ichiyama S, Ito M, Funasaka Y, Abe M, Nishida E, Muramatsu S, et al. Assessment of medication adherence and treatment satisfaction in Japanese patients with psoriasis of various severities. *Jpn J Dermatol B*. 2018;45(6):727-31.
221. Schaarschmidt M-L, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Treatment Satisfaction of Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:572–8.
222. Schoot LSvd, Reek JMPAvd, Groenewoud JMM, Otero ME, Njoo MD, Ossenkuppele PM, et al. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(10):1913-20.
223. Kromer C, Peitsch WK, Herr R, Schmieder A, Sonntag D, Schaarschmidt ML. Behandlungspräferenzen für Biologika bei Psoriasis: erfahrene Patienten legen Wert auf Nachhaltigkeit. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(2):189-201.
224. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermannsson C, Lindberg M. Health-related Quality of Life in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis Measured with SF-36, DLQI and a Subjective Measure of Disease Activity. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:430-4.
225. Fargnoli MC, Ibbotson SH, Hunger RE, Rostain G, Gaastra MTW, Eibenschutz L, et al. Patient and physician satisfaction in an observational study with methyl aminolevulinate daylight photodynamic therapy in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp in six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):757-62.

226. See J-A, Gebauer K, Wu JK, Manoharan S, Kerrouche N, Sullivan J. High Patient Satisfaction with Daylight-Activated Methyl Aminolevulinate Cream in the Treatment of Multiple Actinic Keratoses: Results of an Observational Study in Australia. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:525–33.

227. Neri L, Peris K, Longo C, Calvieri S, Frascione P, Parodi A, et al. Physician–patient communication and patient-reported outcomes in the actinic keratosis treatment adherence initiative (AK-TRAIN): a multicenter, prospective, real-life study of treatment satisfaction, quality of life and adherence to topical field-directed therapy for the treatment of actinic keratosis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;33(1):93-107.

VIII ANHANG

Nachfolgend findet sich ein Abdruck des verwendeten Fragebogens, wobei zunächst Arztblatt, Patienteninformation und die Einwilligungserklärung abgebildet sind.



Datum:

Studienarzt/-ärztin:

„Patientenzufriedenheit bei der Behandlung aktinischer Keratosen“

Patientenaufklärung		
Schriftliche Patienteninformation in Kopie ausgegeben	<input type="checkbox"/>	ja
Einwilligungserklärung in Kopie ausgegeben	<input type="checkbox"/>	ja
Aufklärungsgespräch, Klärung offener Fragen	<input type="checkbox"/>	ja
Angemessene Bedenkzeit gewährt	<input type="checkbox"/>	ja
Ärztliche Bedenken an der Einwilligungsfähigkeit des Patienten	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja
Einwilligung erteilt:	<input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein



Einschlusskriterien		
Alter über 18 Jahre	<input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein
Mindestens zwei verschiedene Behandlungsoptionen erhalten	<input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein
Metastasiertes kutanes Malignome bekannt	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja
Genetische Erkrankung mit gehäuftem Auftreten kutane Malignome bekannt	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/> ja
Einschlusskriterien erfüllt:	<input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein



Ärztliche Befundung		
Ärztliche Befundung nach Plan durchgeführt	<input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/> nein



Pseudonym:

Pseudonym:



UNIVERSITÄTSmedizin.

Hautklinik und Poliklinik

MAINZ

Ärztliche Befundung

Erstdiagnose

Erstdiagnose _____ (Monat/Jahr)

Ausmaß des Befalls

Ausmaß des Befalls Einzelläsion(en) Feldkanzerisierung

Histologischer Schweregrad der behandelten Keratosen

Histologischer Schweregrad KIN-I KIN-II KIN-III unbekannt

Andere Hautkrebsdiagnosen in der Anamnese

Basalzellkarzinom Plattenepithelkarzinom Malignes Melanom andere

Bereits erhaltene Therapieoptionen

Medikamente	
Imiquimod (z.B. Aldara®/Zyclara®)	<input type="checkbox"/>
5-Fluoracil (z.B. Efudix®, Actikerall®)	<input type="checkbox"/>
Ingenolmebutat (z.B. Picato®)	<input type="checkbox"/>
Diclofenac (z.B. Solaraze®)	<input type="checkbox"/>

Lichttherapie	
Photodynamische Therapie mit Rotlichtbestrahlung	<input type="checkbox"/>
Photodynamische Therapie mit Tageslicht	<input type="checkbox"/>
Laser-Ablation	<input type="checkbox"/>

Chirurgische Methoden	
Exzision oder Kürettage	<input type="checkbox"/>
Kryochirurgie	<input type="checkbox"/>

Davon zuletzt erhaltene Therapieoption: _____

Pseudonym:

Patienteninformation

für das Projekt

„Patientenzufriedenheit bei der Behandlung aktinischer Keratosen“

Sehr geehrte Patientin,
Sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde eine aktinische Keratose (Lichtschaden) diagnostiziert und Sie befinden bzw. befanden sich deshalb in Behandlung hier in Mainz.

Mit ihrer Erkrankung sind Sie nicht alleine - mehr als jeder zehnte Einwohner Deutschlands über dem 60. Lebensjahr leidet bereits daran, die Tendenz ist weiter steigend. Da bei unbehandelten Keratosen die Entstehung weißen Hautkrebses droht, ist eine Behandlung unabdingbar und wird in Deutschland täglich sehr häufig durchgeführt.

Es ist unser Anliegen hier in Mainz, Ihnen die Behandlung Ihrer Krankheit so angenehm wie möglich zu machen. Dazu wollen wir Ihnen die bestmögliche Therapie anbieten können. Aus diesem Grund ist es für uns wichtig zu wissen, wie Sie Ihre bisherigen Behandlungen empfunden haben und warum dies so war.

Wir laden Sie daher herzlich ein, an unserer Befragung „Patientenzufriedenheit bei der Behandlung aktinischer Keratosen“ teilzunehmen. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, dessen Beantwortung ca. 15 Minuten in Anspruch nehmen wird. All ihre Angaben werden dabei vertraulich behandelt und im Verlauf der Auswertung vollständig pseudonymisiert, d.h. unter einem speziellen Zahlencode gespeichert, dessen Kenntnis keinen Rückschluss mehr auf Ihre Person zulässt.

Die Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig.

Haben sie Fragen? Zögern Sie nicht, sie uns zu stellen! Durch Ihre Teilnahme leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Patientenversorgung, die letztlich allen zugutekommt.

Pseudonym:



Einwilligungserklärung

für das Projekt

„Patientenzufriedenheit bei der Behandlung aktinischer Keratosen“

Hiermit erkläre ich, dass ich über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Erhebung informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu zu klären.

Ich habe die mir vorgelegte Patienteninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben sowie dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre mich dazu bereit, an der o.g. Erhebung teilzunehmen. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen kann.

Ich erkläre mich außerdem damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten bzw. Angaben erhoben und pseudonymisiert in Papierform und auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass Studienergebnisse in anonymer Form, die keinerlei Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden dürfen.

Mainz, den _____

Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

Hiermit erkläre ich, dass o.g. Teilnehmer/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Erhebung aufgeklärt wurde und ihm/ihr eine Ausfertigung der Studieninformation sowie dieser Einwilligungserklärung überlassen wurde.

Mainz, den _____

Unterschrift des/der Studienarztes/-ärztin

Pseudonym: **Patientenfragebogen**

für das Projekt

„Patientenzufriedenheit bei der Behandlung aktinischer Keratosen“

A) Allgemeiner Teil

Zunächst interessieren uns allgemeine Grundsätze, die **Sie persönlich** bei der Behandlung Ihrer Hauterkrankung für **wichtig erachten**. Kreuzen Sie dazu bitte an, wie wichtig Ihnen die folgenden Sachverhalte bei der Behandlung Ihrer Aktinischen Keratosen sind:

	Frage	sehr wichtig	←	0	→	nicht wichtig
<input type="checkbox"/>	1 Die Aktinische Keratose soll vor allem vollständig entfernt sein	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	2 Die Aktinische Keratose soll vor allem nicht wieder zurück kommen	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	3 Die behandelte Stelle soll nach der Behandlung so aussehen wie vor der Erkrankung	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	4 Die Behandlung soll keine vorübergehenden Nebenwirkungen während der Behandlung haben, z.B. auffälliges Aussehen/Rötung, Schmerzen etc.	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	5 Die Behandlung soll keine bleibenden Nebenwirkungen haben, z.B. auffälliges Aussehen/Rötung/Narben, Gefühlsstörung etc.	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	6 Die Behandlung soll zu 100% von meiner Krankenkasse übernommen werden	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	7 Der Aufwand der Behandlung soll gering sein und die Behandlung soll in erster Linie schnell gehen	<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	8 Die Behandlung soll von mir alleine zu Hause durchgeführt werden können	<input type="checkbox"/>				

Bitte kreuzen Sie hier die Aussage an, die für Sie am wichtigsten ist!

Pseudonym:



Bitte sagen Sie uns nun, ob sie folgenden Aussagen zustimmen oder nicht:

10. Welchen Geldbetrag wären Sie bereit für ein besseres **kosmetisches Endergebnis aus eigener Tasche zuzuzahlen?**

- gar nichts 1-50 € 51-100 € 101 - 200 € mehr als 200 €

11. Welchen Geldbetrag wären Sie bereit für eine **angenehmere Behandlung, d.h. weniger Schmerzen oder Irritationen, aus eigener Tasche zuzuzahlen?**

- gar nichts 1-50 € 51-100 € 101 - 200 € mehr als 200 €

12. Ich würde eine **kurze, aber schmerzhafte Behandlung **einer langen (mehrere Wochen), aber schmerzfreien** Behandlung vorziehen**

- Stimme zu Stimme nicht zu

13. Welchen **Zeitaufwand inkl. Abheilung wären Sie bereit für die Therapie Ihrer Erkrankung zu investieren?**

- spielt keine Rolle 1 Tag 1 Woche 1 Monat mehr 1 Monat

14. Welcher **Behandlungsort ist Ihnen am liebsten?**

- Arztpraxis ambulant in Krankenhaus stationär im Krankenhaus
 zuhause (Therapie von mir selbst anzuwenden) egal

15. Welche **Behandlungsart ist Ihnen am liebsten?**

- Creme/Tinktur kleine Operation (Licht-)Bestrahlung
 Kältetherapie/Vereisung Laserbehandlung andere: _____

Vielen Dank!

Bitte fahren Sie auf der nächsten Seite fort.

Pseudonym:


UNIVERSITÄTSmedizin.

Hautklinik und Poliklinik

MAINZ

B) Spezieller Teil

Im Folgenden interessieren wir uns **nur für die letzte Behandlung**, die sie erhalten haben.

Welche der folgenden Behandlungen haben Sie **beim letzten Mal** erhalten? Bitte kreuzen

Sie an:

Medikamente	
Imiquimod (z.B. Aldara®/Zyclara®)	<input type="checkbox"/>
5-Fluoracil (z.B. Efudix®, Actikerall®)	<input type="checkbox"/>
Ingenolmebutat (z.B. Picato®)	<input type="checkbox"/>
Diclofenac (z.B. Solaraze®)	<input type="checkbox"/>

Lichttherapie	
Photodynamische Therapie mit Rotlichtbestrahlung	<input type="checkbox"/>
Photodynamische Therapie mit Tageslicht	<input type="checkbox"/>
Laser-Ablation („Weglaserung“)	<input type="checkbox"/>

Chirurgische Methoden	
Exzision („Entfernung mit Skalpell“) oder Kürettage („Abschabung“)	<input type="checkbox"/>
Kryochirurgie („Vereisung“)	<input type="checkbox"/>

Wie **zufrieden** waren Sie **insgesamt** mit der Behandlung durch diese Methode?

+	sehr zufrieden	<input type="checkbox"/>	sehr unzufrieden	-					
---	----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	------------------	---

Jetzt würden wir gerne genau wissen, wie Sie die Behandlung mit der genannten Methode im Einzelnen empfunden haben. Dazu bitten wir Sie, den folgenden Fragebogen auszufüllen, der speziell für diese Fragestellung konzipiert wurde.

Pseudonym:



UNIVERSITÄTSMEDIZIN.

Hautklinik und Poliklinik

MAINZ

TSQM (Version II)**Fragebogen zur Zufriedenheit mit der medizinischen Behandlung**

Bitte nehmen Sie sich einen Moment Zeit und überlegen Sie, wie zufrieden oder unzufrieden Sie mit dem Medikament waren, welches Sie im Rahmen der Behandlung Ihrer Hauterkrankung genommen haben. Wir möchten gerne wissen, wie Sie die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des Medikaments beurteilen sowie wie einfach und bequem es zu nehmen war.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die Ihren eigenen Erfahrungen am besten entspricht.

1	Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie gut das Medikament zur Behandlung oder Vorbeugung der Erkrankung geeignet war?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Einigermaßen zufrieden <input type="checkbox"/> 4 Zufrieden <input type="checkbox"/> 5 Ziemlich zufrieden <input type="checkbox"/> 6 Sehr zufrieden <input type="checkbox"/> 7
2	Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie das Medikament die Beschwerden gelindert hat?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Einigermaßen zufrieden <input type="checkbox"/> 4 Zufrieden <input type="checkbox"/> 5 Ziemlich zufrieden <input type="checkbox"/> 6 Sehr zufrieden <input type="checkbox"/> 7
3	Verspürten Sie Nebenwirkungen , als Sie das Medikament nahmen? Bitte berücksichtigen Sie auch sehr geringe oder leichte Nebenwirkungen.	Nein <input type="checkbox"/> 0 Ja <input type="checkbox"/> 1
4	Wie unzufrieden sind Sie aufgrund von Nebenwirkungen , die sie sich auf Ihren körperlichen Gesundheitszustand auswirkten, sowie darauf, wie Sie im Alltag zurechtkamen (d.h. auf Ihre Kraft, Energie, usw.)?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Einigermaßen unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Ein bisschen unzufrieden <input type="checkbox"/> 4 Überhaupt nicht unzufrieden <input type="checkbox"/> 5 Frage nicht zutreffend <input type="checkbox"/> (5)

Copyright © 2006 Quintiles Transnational Corp. All rights reserved (Alle Rechte vorbehalten)

Pseudonym: 

UNIVERSITÄTSMEDIZIN.

Hautklinik und Poliklinik

MAINZ

5	Wie unzufrieden sind Sie aufgrund von Nebenwirkungen , die sich auf Ihre geistigen Fähigkeiten auswirkten (z.B. die Fähigkeit, klar zu denken oder wach zu bleiben)	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Einigermaßen unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Ein bisschen unzufrieden <input type="checkbox"/> 4 Überhaupt nicht unzufrieden <input type="checkbox"/> 5 Frage nicht zutreffend <input type="checkbox"/> (5)
6	Wie unzufrieden sind Sie aufgrund von Nebenwirkungen , die sich auf ihre Stimmung oder Gefühle auswirkten (z.B. Angst, Traurigkeit, Gereiztheit/Verärgerung)?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Einigermaßen unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Ein bisschen unzufrieden <input type="checkbox"/> 4 Überhaupt nicht unzufrieden <input type="checkbox"/> 5 Frage nicht zutreffend <input type="checkbox"/> (5)
7	7. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie einfach das Medikament zu benutzen war?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Einigermaßen zufrieden <input type="checkbox"/> 4 Zufrieden <input type="checkbox"/> 5 Ziemlich zufrieden <input type="checkbox"/> 6 Sehr zufrieden <input type="checkbox"/> 7
8	Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie einfach es war zu planen, wann Sie das Medikament jeweils zu nehmen hatten?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Einigermaßen zufrieden <input type="checkbox"/> 4 Zufrieden <input type="checkbox"/> 5 Ziemlich zufrieden <input type="checkbox"/> 6 Sehr zufrieden <input type="checkbox"/> 7
9	Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie oft Sie das Medikament nehmen sollten?	Sehr unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 Ziemlich unzufrieden <input type="checkbox"/> 2 Unzufrieden <input type="checkbox"/> 3 Einigermaßen zufrieden <input type="checkbox"/> 4 Zufrieden <input type="checkbox"/> 5 Ziemlich zufrieden <input type="checkbox"/> 6 Sehr zufrieden <input type="checkbox"/> 7

Copyright © 2006 Quintiles Transnational Corp. All rights reserved (Alle Rechte vorbehalten)

Pseudonym: 

UNIVERSITÄTSmedizin.

Hautklinik und Poliklinik

MAINZ

10	Wie zufrieden sind Sie damit, wie sehr die guten Seiten des Medikaments gegenüber den schlechten Seiten überwogen?	Sehr unzufrieden Ziemlich unzufrieden Unzufrieden Einigermaßen zufrieden Zufrieden Ziemlich zufrieden Sehr zufrieden	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
11	Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie insgesamt mit diesem Medikament?	Sehr unzufrieden Ziemlich unzufrieden Unzufrieden Einigermaßen zufrieden Zufrieden Ziemlich zufrieden Sehr zufrieden	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7

Copyright © 2006 Quintiles Transnational Corp. All rights reserved (Alle Rechte vorbehalten)

Vielen Dank!

Bitte fahren Sie auf der nächsten Seite fort.

Wird vom Studienarzt ausgefüllt -----	
TSQM-Score:	<input type="text"/>
Wird vom Studienarzt ausgefüllt -----	
Wird vom Studienarzt ausgefüllt -----	
Erstdiagnose	<input type="text"/>
Ausmaß des Befalls	<input type="checkbox"/> Einzelläsion(en) <input type="checkbox"/> Feldkanzerisierung
Grad der Keratosen	<input type="checkbox"/> KIN-I <input type="checkbox"/> KIN-II <input type="checkbox"/> KIN-III <input type="checkbox"/> unbekannt
Vordiagnose Hautmalignom	<input type="checkbox"/> MM <input type="checkbox"/> BCC <input type="checkbox"/> SCC <input type="checkbox"/> Anderes
Wird vom Studienarzt ausgefüllt -----	

Pseudonym:



UNIVERSITÄTSMEDIZIN.

Hautklinik und Poliklinik

MAINZ

Haben Sie neben dieser eben bewerteten Behandlungsmethode noch zusätzlich weitere verschiedene Behandlungsmethoden erhalten? Bitte benennen Sie uns diese kurz und geben Sie an, wie zufrieden Sie insgesamt damit waren:

Name der Methode:		1
<hr/>		
+	sehr zufrieden <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sehr unzufrieden	-

Name der Methode:		2
<hr/>		
+	sehr zufrieden <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sehr unzufrieden	-

Name der Methode:		3
<hr/>		
+	sehr zufrieden <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sehr unzufrieden	-

Name der Methode:		4
<hr/>		
+	sehr zufrieden <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sehr unzufrieden	-

Name der Methode:		5
<hr/>		
+	sehr zufrieden <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sehr unzufrieden	-

Vielen Dank!

Bitte fahren Sie auf der nächsten Seite fort.

Pseudonym: 

C) Persönlicher Teil

Zum Abschluss interessiert uns noch, welchen Einfluss verschiedene persönliche Faktoren auf Ihre Behandlungswünsche ausüben.

Dazu bitten wir Sie zunächst, uns ein paar Fragen zu Ihrer Person zu beantworten, um den Fragebogen dann mit einer kurzen Erhebung Ihrer aktuellen Lebensqualität abzuschließen.

Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Alter	_____ Jahre
Familienstatus	<input type="checkbox"/> ledig <input type="checkbox"/> verheiratet <input type="checkbox"/> geschieden <input type="checkbox"/> in Partnerschaft <input type="checkbox"/> verwitwet
Krankenkasse	<input type="checkbox"/> gesetzlich versichert <input type="checkbox"/> privat versichert
Höchster Schulabschluss	<input type="checkbox"/> Hauptschule/Volksschule <input type="checkbox"/> kein Abschluss <input type="checkbox"/> Realschule/POS <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____ <input type="checkbox"/> Abitur/Fachabitur
Sind Sie aktuell erwerbstätig?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
wenn NEIN	<input type="checkbox"/> berentet <input type="checkbox"/> arbeitslos <input type="checkbox"/> Hausfrau/Hausmann <input type="checkbox"/> pensioniert <input type="checkbox"/> erwerbsunfähig <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____
Wo waren bzw. sind Sie in ihrem Beruf tätig?	<input type="checkbox"/> mehr als 50% der Arbeitszeit im Freien („draußen“) <input type="checkbox"/> mehr als 50% der Arbeitszeit in geschlossenen Räumen („drinnen“) <input type="checkbox"/> nicht zutreffend, da nie berufstätig Überwiegend ausgeübter Beruf: _____
Gehen/Gingen Sie besonders häufig bestimmten Hobbies nach?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, überwiegend im Freien („draußen“), z.B. _____ <input type="checkbox"/> ja, überwiegend in geschlossenen Räumen („drinnen“)
Nettoeinkommen aller Haushaltsmitglieder (zusammengezählt) im Monat	<input type="checkbox"/> weniger 1000€ <input type="checkbox"/> 2001 - 3000€ <input type="checkbox"/> 4001 - 5000€ <input type="checkbox"/> 1001 - 2000€ <input type="checkbox"/> 3001 - 4000€ <input type="checkbox"/> größer 5000€ <input type="checkbox"/> keine Angabe

Pseudonym: 
Dermatology Life Quality Index (DLQI)*
Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben **IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN** beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an:

1	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
7	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls „NEIN“, wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Copyright © A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992

Pseudonym: 

8	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen Tagen ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden? (z.B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder ihr Haushalt unsauber wurde...)	sehr ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Copyright © A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992

*Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16

Wird vom Studienarzt ausgefüllt -----
DLQI-Score: <input type="text"/>
Wird vom Studienarzt ausgefüllt -----

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Nur dank dem Engagement freiwilliger Teilnehmer wie Ihnen ist es uns möglich, unsere Arbeit stetig zu verbessern und den Bedürfnissen unserer Patienten anzupassen.

Bitte übergeben Sie den Fragebogen Ihrem Studienarzt.

Haben Sie selbst noch Fragen? Gerne stehen wir Ihnen für deren Beantwortung zur Verfügung.

IX DANKSAGUNG

Ich bedanke mich für die Betreuung wie Unterstützung durch die Mitarbeiter und ärztlichen Kollegen der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, hierbei insbesondere des Clinical Research Centers (CRC). Besonderer Dank gilt in diesem Sinne meiner Doktormutter und meiner Betreuerin.

Für die Beratung in statistischen Fragen danke ich den Mitarbeitern aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Zuletzt will ich mich bei meinen Eltern und meiner Ehefrau bedanken, auf deren immerwährender Unterstützung mein gesamter bisheriger Lebensweg fußt.

X TABELLARISCHER LEBENS LAUF

[Tabellarischer Lebenslauf nur in der Druckversion einsehbar]

[Tabellarischer Lebenslauf nur in der Druckversion einsehbar]

ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt wurde. Alle von mir benutzten Veröffentlichungen, ungedruckten Materialien, sonstige Hilfsmittel sowie Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich aus gedruckten oder ungedruckten Arbeiten übernommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet und mit den erforderlichen bibliographischen Angaben nachgewiesen. Unterstützungsleistungen, die ich von anderen Personen erhalten habe, wurden in der Dissertationsschrift als solche benannt.

Die Dissertation wurde bei keiner anderen Fakultät oder einem anderen Fachbereich vorgelegt, weder im In- noch im Ausland.

Überdies bin ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades.

Ich habe bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet.

Mir ist bekannt, dass die Zulassung zur Promotion zu versagen ist, wenn die Unterlagen unvollständig oder die Angaben unrichtig sind. Ich bin darüber informiert, dass ich zur Führung des Dokortitels erst mit Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Ulm, 18.11.2021

Sebastian Zielbauer