

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

heute will ich zu Beginn auf eine der häufigsten Hauterkrankungen bei älteren Menschen eingehen:

► **Aktinische Keratosen, AK** – durch chronische UV-Strahlung induzierte Schädigungen der verhornten Oberhaut.

Nach Angaben der 2022 aktualisierten AWMF-S3-Leitlinie (<https://t1p.de/4tbc9>) beträgt

- in Deutschland (Daten der gesetzlichen Krankenkassen 2014) die Prävalenz in der Altersgruppe der 60-70-Jährigen 11,5%.
- Für die Niederlande wird hingegen eine Prävalenz bei über 45-Jährigen von 49% für Männer und 28% für Frauen angegeben.
- In allen Ländern steigt die Prävalenz.

AK sind **fakultative Vorstufen für das Plattenepithel- bzw. Spindelzellkarzinom**. Ob die (vom RKI stammenden) Angaben in der Leitlinie über die Häufigkeit dieser Tumoren in Deutschland der Realität entsprechen, erscheint in meinen Augen alles andere als gesichert.

- So sollen in den fünf Jahren von 2014 – 2018 insgesamt 32.537 Männer und 21.228 Frauen betroffen gewesen sein.
- Die Mortalität *aller nicht-melanozytären Hauttumoren* (NMSC) ist relativ gering: Laut offizieller Todesursachenstatistik starben im Jahr 2015 464 Männer und 350 Frauen an einem NMSC - **welchen Anteil Plattenepithelkarzinome daran haben, ist jedoch unbekannt, weil sie in der ICD-10 gar nicht gelistet sind**.
- Am stärksten gefährdet sind immunsupprimierte Patientinnen und Patienten. Das Risiko von Organtransplantierten für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms soll im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mindestens 65 mal höher liegen (und 10x höher für Basaliome).

► Zur Diagnose einer AK reicht der durch klinische Erfahrung geschulte Blick (gelegentlich ergänzt durch Dermoskopie oder optische Kohärenztomographie).

► Die Prävention der AK zielt auf den konsequenten Schutz vor UV-Licht durch Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung, Tragen von bedeckender Kleidung bzw. Auftragen von Cremes mit hohem Lichtschutzfaktor (30+). Offenbar kommt es dabei auf die über viele Jahre akkumulierte Menge an Sonnenlicht an (sog. Hautgedächtnis).

- Welchen *exakten* Effekt präventive Maßnahmen auf den wichtigsten klinischen Endpunkt, das Auftreten von und die Sterblichkeit an Plattenepithelkarzinomen haben, ist leider schlecht untersucht.

► Die verfügbaren Behandlungsoptionen (Einsatz je nach Größe, Lage und Zahl der Läsionen) zeigt die folgende Tabelle aus der S3-Leitlinie

Primär läsionsgerichtete Verfahren	Primär feldgerichtete Verfahren
Kyroschirurgie	Chemoexfoliation
Kaliumhydroxid 5% Lösung	Dermabrasio
Chirurgische Verfahren	Photodynamische Therapie
Photodynamische Therapie (Pflaster-PDT, "Patch"-PDT)	Topisch arzneimittelgestützte Verfahren* Diclofenac-Natrium 3% Gel 5-Fluorouracil 5% Creme 5-Fluorouracil 4% Creme 5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% Lösung Imiquimod 5% Creme Imiquimod 3,75% Creme Tirbanibulin 1% Salbe
Topisch-medikamentöse Verfahren (5-Fluorouracil mit Salicylsäure 10% Lösung)	Laserverfahren (ablativ)
Laserverfahren (ablativ, nicht-ablativ)	

*in alphabetischer Listung

- In Bezug auf die *topischen* Behandlungsmöglichkeiten erschien im *N Engl J Med* (2019) ein RCT, bei dem sich **5% Fluorouracil-Creme** als wirksamste Option herausstellte. Nach 12 Monaten war der Behandlungserfolg aber bereits um rund 10% abgesunken (weniger als bei den anderen Substanzen).

Table 2. Cumulative Probability of Treatment Success at 3 and 12 Months after the End of Treatment and Hazard Ratios for Treatment Failure.*

Variable	Treatment Success		Cumulative Probability of Remaining Free from Treatment Failure (95% CI)†		Hazard Ratio (95% CI)	P Value‡
	3 Mo after End of Treatment	12 Mo after End of Treatment	During 3 Mo after End of Treatment	During 12 Mo after End of Treatment		
	number/total number (percent)		percent			
Modified intention-to-treat population						
Fluorouracil	135/149 (90.6)	108/131 (82.4)	90.6 (84.7–94.3)	74.7 (66.8–81.0)	1.00	
Imiquimod	113/149 (75.8)	76/107 (71.0)	75.8 (68.1–81.9)	53.9 (45.4–61.6)	2.03 (1.36–3.04)	0.001
MAL-PDT	117/154 (76.0)	57/115 (49.6)	76.0 (68.4–82.0)	37.7 (30.0–45.3)	2.73 (1.87–3.99)	<0.001
Ingenol mebutate	101/150 (67.3)	42/98 (42.9)	67.3 (59.2–74.2)	28.9 (21.8–36.3)	3.33 (2.29–4.85)	<0.001
Per-protocol population						
Fluorouracil	137/147 (93.2)	109/133 (82.0)	93.2 (87.7–96.3)	76.4 (68.6–82.5)	1.00	
Imiquimod	109/135 (80.7)	73/104 (70.2)	80.7 (73.0–86.5)	56.7 (47.7–64.7)	2.03 (1.33–3.10)	0.001
MAL-PDT	114/137 (83.2)	57/112 (50.9)	83.2 (75.8–88.5)	42.4 (33.9–50.5)	2.63 (1.76–3.94)	<0.001
Ingenol mebutate	102/136 (75.0)	42/99 (42.4)	75.0 (66.8–81.4)	31.8 (24.1–39.8)	3.33 (2.25–4.94)	<0.001

* Because the fluorouracil group had the highest rate of treatment success, it was used as the reference group, according to the statistical analysis plan. CI denotes confidence interval.

† Cumulative probabilities were based on Kaplan–Meier analysis.

‡ P values were based on Cox regression analysis.

Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis, <https://t1p.de/ufc1i>

► Die aktuelle Nummer der Schweizer *Pharmakritik* (https://www.info-med.ch/pk_index.php) beschäftigt sich mit der zugelassenen, aber hierzulande wenig bekannten 1% *Tirbanibulin-Salbe* als topischer Behandlungsoption (Klisyri®; 5x250mg 76,99 €).

- Die Salbe muss, im Gegensatz zu allen anderen Substanzen (s. folgende Tabelle) *nur 5 Tage aufgetragen* werden, was zunächst attraktiv klingt.

Kurz (<1 Woche)	Mittel (1-6 Wochen)	Lang (≥6 Wochen)
Kryochirurgie	5-Fluorouracil 5% Creme	Diclofenac-Natrium 3% Gel
Chirurgische Verfahren	5-Fluorouracil 4% Creme	5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% Lösung
Chemoexfoliation	Imiquimod 5% Creme	Kaliumhydroxid 5% Lösung
Dermabrasio	Imiquimod 3,75% Creme	
Laserverfahren	Kaliumhydroxid 5% Lösung	
Photodynamische Therapie		
Tirbanibulin 1% Salbe		

Der Verfasser des Artikels, Urspeter Masche, weist allerdings auf ein **entscheidendes Manko von Tirbanibulin** hin: „Ob sich Tirbanibulin auch in Bezug auf die Wirksamkeit hervorzuheben vermag, wissen wir leider nicht, da direkte Vergleiche fehlen“.

- Bislang noch nie wissenschaftlich untersucht, aber in Einzelfällen berichtet, könnte die *tägliche, dünn aufgetragene Applikation einer sog. Schälсалbe die Dauer des erzielten Behandlungserfolges verlängern* (das Rezept stammt von einer klinisch versierten Dermatologin, ist einfach und kostengünstig):

Urea pura 10,0g
Eucerin cum Aqua 45,0g
Vaselinum album 45,0g

Als Quintessenz aus den vielfältigen, aber im Grunde unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten der aktinischen Keratosen steht der wohl wichtigste Satz in der Arbeit von Urspeter Masche: „Auch Tirbanibulin ändert nichts am **allgemeinen Eindruck, dass die Rezidivrate von aktinischen Keratosen hoch ist und der Therapieerfolg oft nicht lange währt**“.

Den ganzen Text aus der pharma-kritik können Sie – mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers, dem Schweizer hausärztlichen Internisten Etzel Gysling - dem **Anhang** entnehmen.

► Rund 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern entwickeln im Laufe ihres Lebens ein **Prostatakarzinom (PC)** - nur ca. 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran. Das PC ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland (jährlich erkranken etwa 60.000 Männer).

- Ein **lokal begrenztes PC** ist definiert als klinisch inapparenter Tumor ohne Metastasierung. Pathologisch-anatomisch ist er auf die Prostata beschränkt, die Prostatakapsel ist intakt (TNM-Klassifikation T1/T2).
- Laut **S3-Leitlinie Prostatakarzinom** <https://t1p.de/qrrh9> (2021) werden die meisten lokalisierten PCs durch das **PSA-Screening** entdeckt:
 - ▷ Es bewahrt 12 von 10.000 Männern vor dem Tod durch PC;
 - ▷ 49 sterben trotz Screening;
 - ▷ allerdings erhalten 340 eine Prostatakrebsdiagnose, von der sie ohne Screening vermutlich nicht erfahren hätten - das erhöht das Risiko einer Überbehandlung.

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – prostate cancer mortality at 13 years of follow-up. Lancet 2014, frei unter <https://t1p.de/mz23k>.

- Im *New England Journal of Medicine* erschien soeben die **Protect Study: Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer** (<https://t1p.de/c8goj>; leider ist die Arbeit nicht frei verfügbar):
 - ▷ Zwischen 1999 und 2009 wurden an neun Zentren im UK 82.429 Männer (50-69 Jahre alt) einem PSA-Test unterzogen.
 - ▷ 2.664 Männer hatten ein lokalisiertes PC (mittleres PSA 4.6 mg/ml) und eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren. Von diesen Patienten wurden **1.643 in drei Gruppen randomisiert**:
 - ▶ Aktive Überwachung* (n=545),
 - ▶ Prostatektomie (n=553),
 - ▶ Perkutane Bestrahlung (n=545).
- * Ein PSA-Anstieg um 50% innerhalb der ersten 12 Monate veranlasste eine Überprüfung mit den Optionen Fortsetzung der aktiven Überwachung oder OP/Bestrahlung.
- ▷ Nach im Mittel 15 Jahren analysierten die AutorInnen die Effektivität der Behandlung. ▶ Primärer Endpunkt: Tod durch PC. ▶ Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Metastasierung/Krankheitsprogress, Beginn einer Hormonablation.

Table 1. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome and Trial Group	No. of Events	No. of Person-Yr	Rate per 1000 Person-Yr (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)*
Primary outcome				
Death from prostate cancer†				
Active monitoring	17	7633	2.2 (1.4–3.6)	Reference
Prostatectomy	12	7766	1.5 (0.9–2.7)	0.66 (0.31–1.39)
Radiotherapy	16	7628	2.1 (1.3–3.4)	0.88 (0.44–1.74)
Secondary outcomes				
Death from any cause				
Active monitoring	124	7633	16.2 (13.6–19.3)	Reference
Prostatectomy	117	7766	15.0 (12.5–18.0)	0.89 (0.69–1.15)
Radiotherapy	115	7628	15.0 (12.5–18.0)	0.88 (0.68–1.13)
Metastatic disease				
Active monitoring	51	7324	7.1 (5.4–9.3)	Reference
Prostatectomy	26	7594	3.5 (2.4–5.1)	0.47 (0.29–0.76)
Radiotherapy	27	7467	3.7 (2.5–5.4)	0.48 (0.30–0.77)
Androgen-deprivation therapy				
Active monitoring	69	7197	9.4 (7.4–11.9)	Reference
Prostatectomy	40	7452	5.3 (3.9–7.2)	0.54 (0.37–0.80)
Radiotherapy	42	7328	5.6 (4.2–7.6)	0.54 (0.36–0.79)
Clinical progression‡				
Active monitoring	141	6596	21.4 (18.1–25.2)	Reference
Prostatectomy	58	7258	8.0 (6.2–10.3)	0.36 (0.27–0.49)
Radiotherapy	60	7173	8.4 (6.5–10.8)	0.35 (0.26–0.48)

- Die Ergebnisse zeigen, dass nach 15 Jahren 97% der Teilnehmer an der Krankheit nicht verstorben sind (man beachte dabei, dass in der aktiven Überwachungsgruppe sich im Laufe der Jahre 61% einer Prostatektomie oder einer perkutanen Bestrahlung unterzogen).
- Prostatektomie bzw. Bestrahlung verminderten zwar (z.T. deutlich) das Auftreten einer Krankheitsprogression – allerdings auf Kosten von Problemen im Bereich von Harn-/Stuhlinkontinenz und der Sexualfunktion. **Die Resultate dieser von Patienten berichteten Symptome haben die Autoren vor wenigen Tagen publiziert ... und erfreulicherweise ist diese Veröffentlichung frei zugänglich** (Patient-Reported Outcomes 12 Years after Localized Prostate Cancer Treatment <https://t1p.de/h5npv>).

▶ Vermutlich kennen alle Hausärzte und Hausärztinnen **Patienten mit Nierensteinen. Seit Jahrzehnten ist es gängige Praxis, Rezidive durch die Gabe von Hydrochlorothiazid (HCT; senkt die renale Kalziumausscheidung) zu verhindern.** Die meisten Studien, auf denen diese Vorgehensweise beruht, sind allerdings nicht nur vor rund 40 Jahren durchgeführt worden – sie waren offenbar auch methodisch zweifelhaft.

- Autoren aus 12 Schweizer Universitätskliniken haben jetzt im *New England Journal of Medicine* einen RCT veröffentlicht, deren *Ergebnisse die präventive Wirksamkeit von HCT in Frage stellen.*
- 416 PatientInnen > 18 Jahre, die u.a. in der letzten Dekade mindestens zwei symptomatische Nierensteinepisoden durchlitten hatten, wurden im Verhältnis 1:1:1:1 vier Gruppen zugeordnet:
 - ▷ 1x12.5 mg HCT;
 - ▷ 1x25 mg HCT;
 - ▷ 1x50 mg HCT;
 - ▷ Placebo

Die Therapiedauer betrug i.d.R. drei Jahre. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus symptomatischen und radiologischen Rezidiven.

Dieser primäre Endpunkt ereignete sich

- ▷ bei 60 von 102 Patienten (59%) in der Placebogruppe;
- ▷ bei 62 von 105 Patienten (59%) in der 12.5-mg HCT-Gruppe;
- ▷ bei 61 von 108 Patienten (56%) in der 25-mg HCT-Gruppe;
- ▷ und bei 49 von 101 Patienten (49%) in der 50-mg HCT-Gruppe.

Bei keiner HCT-Dosis ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo oder untereinander ($p=0.66$).

Auch bei isolierter Betrachtung der klinischen Symptomatik änderte sich das Bild nicht. Lediglich bei nur *radiologisch sichtbaren* Steinen (sekundärer Endpunkt), waren die höheren HCT-Dosierungen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant wirksamer].

Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med* 2023; 388: 781-791 (Artikel ist nicht frei verfügbar)

▶ Vermutlich alle Hausärztinnen und Hausärzte sind immer wieder mit der **Forderung operativ tätiger KollegInnen konfrontiert, Patienten, die durch Frakturen bzw. nach arthroskopischen Eingriffen temporär immobilisiert sind, (meist) niedermolekulares Heparin zu verordnen.**

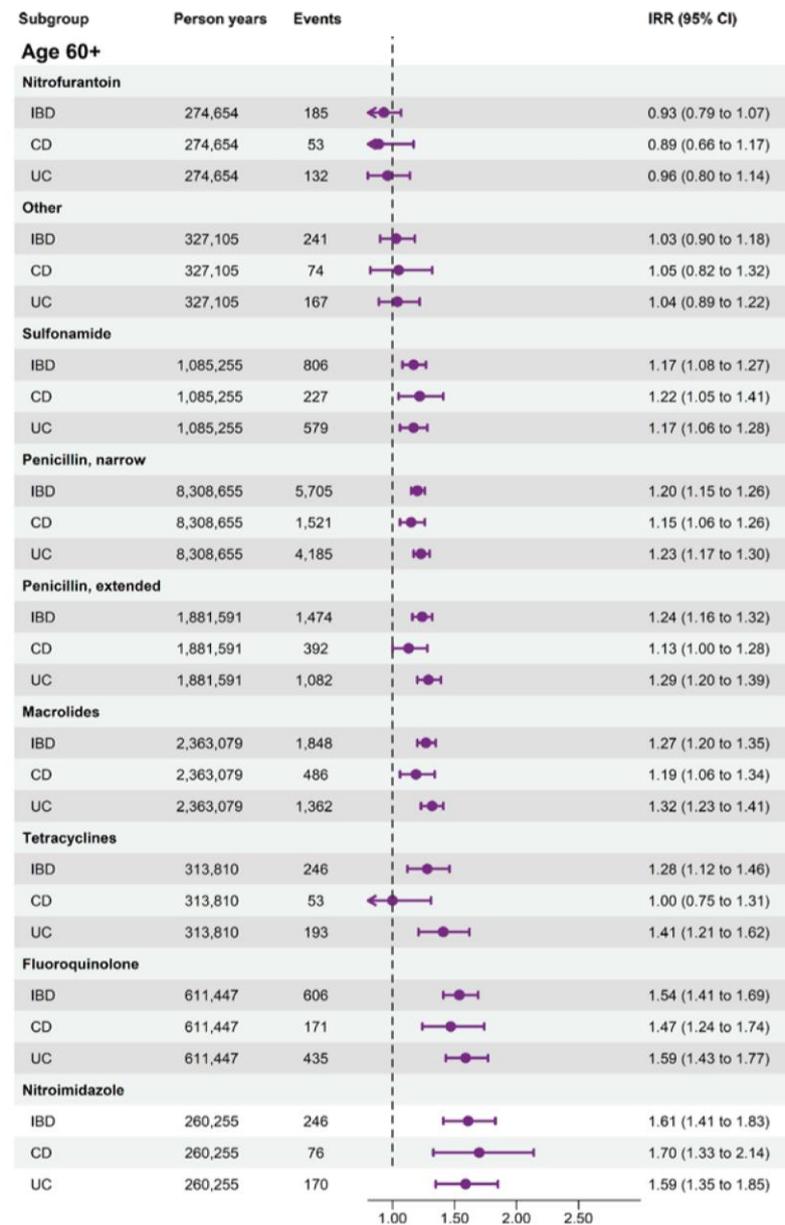
- Auf die Frage eines Lesers hat sich jetzt das *arznei-telegramm* (<https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3>) in einer ausführlichen Analyse dieses Themas angenommen.
- In den *Schlussfolgerungen des Artikels* heißt es u.a., dass „aktuelle Leitlinien und Konsensus-Statements keine *generelle* Thromboembolieprophylaxe empfehlen und es auf eine individuelle Risikoeinschätzung ankommt. Neben patientenseitigen Risiken können vor allem Belastungseinschränkungen (um 50% oder mehr) im Rahmen der Unterschenkelimmobilisierung eine Prophylaxe über bis zu sechs Wochen begründen. Meist wird niedermolekulares Heparin empfohlen, in einem Statement auch ASS, obwohl die Datenlage hierfür sehr begrenzt ist“.
- Der gesamte Text ist, mit freundlicher Genehmigung des geschäftsführenden Herausgebers des at, Wolfgang Becker-Brüser, als **Anlage** beigelegt.

▶ Aus Dänemark (dem Traumland aller Epidemiologen) kommt eine Studie zum **Zusammenhang von Antibiotika und der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IDB).**

- Die Autoren analysierten (2000 – 2018) nicht weniger als 6.104.245 Personen älter als zehn Jahre aus dem nationalen Krankheitsregister und fanden dabei 52.898 neu diagnostizierte Fälle von IDB.
- Für alle Altersgruppen, insbesondere aber für die 40-60- und die über 60-jährigen ergaben sich signifikante Häufungen bei Einnahme von Antibiotika, wobei es keinen relevanten Unterschied zwischen Colitis ulcerosa und M. Crohn gab und eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung bestand.
 - ▷ Altersgruppe 10–40: IRR 1.28, 95% KI 1.25 - 1.32;
 - ▷ Altersgruppe 40–60: IRR 1.48, 95% KI 1.43 - 1.54;
 - ▷ Altersgruppe ≥60: IRR 1.47, 95% KI 1.42 - 1.53

Das höchste Risiko trat innerhalb von 1-2 Jahren nach Antibiotikaexposition auf, *besonders ausgeprägt*

- ▷ bei Fluorchinolonen (Ciprofloxacin et al.)
- ▷ und Nitroimidazolen (Metronidazol et al.).
- ▷ Kein Risikosignal zeigte sich bei Einnahme von Nitrofurantoin (s. folgende Tabelle bei PatientInnen > 60; die Ergebnisse bei jüngeren Altersgruppen unterscheiden sich diesbezüglich nicht)



Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. Frei verfügbar unter <https://t1p.de/fi857>.

► Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat soeben einen **Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“** publiziert.

- Im Ankündigungstext heißt es:
*„Mit diesem Leitfaden möchte die AkdÄ Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen, eine gut begründete Auswahl bei Lipidsenkern zu treffen. **Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht möglich, vom Ausmaß der LDL-C-Senkung auf den klinischen Nutzen von Lipidsenkern zu schließen** (Hervorhebung durch mich, MMK). Für den Leitfaden wurde deshalb nach Studien gesucht, die direkt patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Für typische klinische Entscheidungssituationen wird geprüft, ob ausreichend durch Studiendaten belegt ist, dass die lipidsenkende Therapie die*

Sterblichkeit senkt und Myokardinfarkten sowie Schlaganfällen vorbeugt. Neben verschiedenen Indikationen der Statintherapie wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ezetimib, PCSK9-Hemmern und Bempedoinsäure diskutiert. Die wichtigsten Punkte jedes Kapitels sind als „Fazit für die Praxis“ zusammengefasst“.

- Zum Leitfaden führt der Hyperlink <https://t1p.de/uijiv>.

- ▶ Hier kommen drei neue, frei verfügbare Übersichtsarbeiten
 - « **Diagnosis and management of endometriosis** »
(*Can Med Ass J* <https://t1p.de/jqq7q>).
 - Aktualisierter „**Ratgeber Hepatitis B**“ des RKI (<https://t1p.de/xm07g>).
 - « **Withdrawing from SSRI antidepressants: advice for primary care** »
(*Br J Gen Pract* <https://t1p.de/wbh6n>).

- ▶ Der heutige Beitrag von **Günther Egidi** lautet „SGLT-2-Hemmung – das neue Zauberwort bei Herzinsuffizienz?“ und findet sich im **Anhang**.

- ▶ Die Kolumne von **Bernd Hontschik** beschäftigt sich mit dem wieder aufgenommenen Thema der *Patientenzuzahlungen* („Ein ganz großer Angriff - was bewirken Zuzahlungen?“) und ist ebenfalls als **Anhang** beigefügt.

Zu guter Letzt

▶ Bahndurchsagen auf Twitter

- Aus gut informierten Quellen verlautet, dass auch Hausärztinnen und Hausärzte Bahn fahren und wie andere Passagiere auch ... mitleiden.
- Der Berliner Journalist Marc Krueger hat auf Twitter ein Portal eröffnet, auf dem alle eingesandten **Durchsagen der ZugchefInnen** wiedergegeben werden.



BahnAnsagen | @BahnAnsagen@social.tchncs.de
@BahnAnsagen

„Für alle Lautsprecherdurchsagen, die zu schön sind, um vergessen zu werden.“ 🚆 🚊 🚝 🚇 🚨 | TikTok, Mastodon, Facebook, Instagram:
[@BahnAnsagen](#) | von: [@kollege](#)

Aus meiner Sicht erscheint die folgende Durchsage preiswürdig

**„Werte Fahrgäste, hier spricht Ihr
neuer Lokführer. Ich bin 20
Minuten zu spät. Dafür gibt es
einen Grund: Ich kam mit der Bahn.
Ich bitte um Entschuldigung.“**



Andreas Backhoff



Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP

Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen
<https://generalpractice.umg.eu/team/>

Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
<https://www.uniklinik-freiburg.de/allgemeinmedizin.html>

AG Infektiologie und Leitliniengruppe Neues Coronavirus, DEGAM

Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
<https://t1p.de/6ykb8>

Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Alle MMK-Benefits sind (auf individueller Ebene) „vogelfrei“..., jede/r kann sich selbst in den Verteiler ein- oder austragen

Anmelden im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Abmelden im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

Bei Adressänderungen:

Neue Adresse: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Alte Adresse: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

Die Wiedergabe der durch Copyright geschützten Benefits in Zeitschriften, Portalen und ähnlichen Foren (elektronisch oder Print) erfordert in jedem Falle eine vorherige schriftliche Genehmigung durch den Autor.

Hinweis gemäß Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO):

In der Verteiler-Datenbank der MMK-Benefits sind ausschließlich e-mail-Adressen (und keine weiteren persönlichen Daten) gespeichert. Sie haben das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen, dieser Speicherung zu widersprechen und die Löschung Ihrer e-mail-Adresse zu beantragen (mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de).