

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

## Behandling af aktiniske keratoser og almen praksis

Af Henrik F. Lorentzen<sup>1</sup>

Aktiniske keratoser (AK) optager en betydelig del af kapaciteten hos speciallæger i dermatologi og på dermatologiske afdelinger. I visse tilfælde kan behandling opstartes eller følges i almen praksis, hvis den praktiserende læge føler sig »klædt på« til dette.

AK er forårsaget af langvarig soludsættelse gennem livet. De er derfor lokaliserede på soludsatte hudområder. De viser sig ved små fastsiddende skæl på rødlig hud. Klinisk inddeles de i tre sværhedsgrader: grad 1, hvor hud palperes som ru, men hvor forandringerne knap er synlige, grad 2, hvor forandringerne er tydeligt synlige, og grad 3, hvor der er tale om forandringer med tykke skæl. Behandlingerne er godkendt til behandling af grad 1 og 2. Ved tykkere AK (grad 3) bør skællene fjernes inden behandling.

Der eksisterer en række behandlinger til AK med vidt forskellige virkningsmekanismer, bivirkninger og kontraindikationer. Behandlingerne kan derfor tilpasses den enkelte patient. Kendskab til hjemmebehandlinger for AK vil sætte den praktiserende læge bedre i stand til at rådgive sine

patienter vedr. behandlingsvalg og bivirkninger. I nogle tilfælde kan den praktiserende læge også selvstændigt gennemføre behandlingen, hvis dette ønskes.

Barrierer mod behandling af AK uden for dermatologisk specialistråde kan være bekymring for, om der kunne være tale om invasivt pladecellekarcinom i huden eller en helt anden dermatologisk diagnose. Hvis der er tvivl, eller der opstår mistanke om sygdomsprogression undervejs, kan patienten henvises til biopsitagning og vurdering med henblik på undersøgelse for planocellulært karcinom.

Ubehandlet kan AK udvikle sig til planocellulært karcinom i huden (tidligere benævnt spinocellulært karcinom). Det er ikke klarlagt, i hvor mange tilfælde en AK udvikler sig til planocellulært karcinom. En metaanalyse har anslået etårsrisikoen for malign transformation af en enkelt AK til at være under 0,075%, dog 0,53% hos patienter, der tidligere har haft hudkræft [1].

I tilfælde af malign transformation regnes risikoen for, at pladecellehudkræft metastaserer til lymfeknuder, at være 3-4% (dog omkring legemsåbninger markant højere).

Der er ikke sikre tal for patienter med multiple AK eller field canceriza-

tion (herved forstås et helt område, der er transformeret til prækankrøse celler, fx hele skalpen, som kan danne udgangspunkt for planocellulært karcinom i huden). Men ved klinisk svind af AK kan behandlingen regnes for effektiv. I modsat fald bør patienten revideres i speciallægeregi.

### Behandlingseffekt

De refererede registreringsstudier omhandler sædvanligvis AK i hoved-halsområde og hænder. I registreringsstudier for medicinsk behandling af AK er endpoint enten procentvis svind af AK eller antal af patienter, der opnår enten totalt eller næsten totalt svind af AK. Det vides således ikke, hvor mange dødsfald pga. planocellulært karcinom i huden, subsidiært hvor mange tilfælde af invasiv eller metastaserende cancer, der forebygges med de nye behandlinger.

Behandlingen af AK kan inddeles i behandling af enkeltstående AK og multiple prækankroser [2].

### Curettage og kryoterapi

Enkeltstående AK er ofte tilfredsstillende behandlet med curettage eller kryoterapi (frysning med flydende nitrogen). Dog optræder depigmentering som hyppig bivirkning, idet pigmentcellen, melanocyten, populært sagt er

<sup>1)</sup> Dermatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

den mest kuldefølsomme celle i huden. Ved multiple prækankroser er kryoterapi og curettage ofte utilstrækkelige, idet hele områder kan være præget af prækankroser i forskellige udviklingsstadier. Nogle patienter vil dog være tilfredse med at få behandlet deres AK ad hoc, som de opstår.

### Topikal behandling

Generelt: Bemærk, at nogle af de topikale behandlinger af AK kan have alvorlige bivirkninger, hvis lægemidlet kommer i kontakt med øjets slimhinde (fx uklarheder i cornea).

Behandlingsmodaliteten bør individualiseres på baggrund af alder, køn, forventet restlevetid og komorbiditet (fx psoriasis og bindevævssygdomme), desuden pris, bivirkning og behandlingsvarighed.

De topikale medicinske behandlinger har et bredt spektrum af angrebepunkter. Dette betyder, at evt. kontraindikationer for et præparat ikke nødvendigvis forekommer for et andet, og at behandlingssvigt eller intolerable bivirkninger ikke er gældende for andre præparater end det først forsøgte. Således er der vide muligheder for individualiseret behandlingsvalg/-tilpasning.

IRF i Sundhedsstyrelsen har, som en del af Den Nationale Rekommandationsliste, udarbejdet rekommandationer til valg af lægemidler til topikal behandling af AK [3]. Her inddeles lægemidlerne i tre kategorier: 1) rekommanderet, 2) rekommanderet i særlige tilfælde og 3) ikkerekommanderet og evt. ikkeundersøgt.

De topikale behandlinger til AK samt IRF's rekommandation vedr. anvendelse af de enkelte præparater fremgår af Tabel 1. IRF's baggrundsnote om rekommandationer vedr. behandling af AK findes på [www.irf.dk](http://www.irf.dk). Der foreligger ikke tilstrækkelig videnskabelig evidens for at anbefale et bestemt førstevalgspræparat, og behandlingsvalget baseres således på de ovenfor nævnte individuelle forhold. Af Tabel 1 fremgår de enkelte præparater, der omtales separat nedenfor.

**Tabel 1.** Præparater til topikal behandling af aktiniske keratoser.

Indholdsstof	Lægemiddel	Kan anvendes i almen praksis	Tilskud	IRF-rekommandation
Imiquimod 5%	Aldara	Ja	Klausuleret	Rekommanderet
Imiquimod 3,75%	Zyclara	Ja	Klausuleret	Rekommanderet
Ingenolmebutat	Picato	Ja	Klausuleret	Rekommanderet
Diclofenac 3% og hyaluronsyre 2,5%	Solaraze	Ja	Nej	Rekommanderet
Fluoruracil 0,5% + salicylsyre	Actikerall	Ja	Klausuleret	Rekommanderet i særlige tilfælde
Fluoruracil 5%	Efudix	Ej første valg	Udleveringstil-ladelse og enkelttilskud	Ikkevurderet
Methylaminolevulinat	Metvix	Nej	Ej hjemmebehandling	Ikkevurderet
Nano-5-amino-levulinsyre	Ameluz	Nej	Ej hjemmebehandling	Ikkevurderet

### Imiquimod

Imiquimod omfatter præparaterne Aldara, som er en 5% w/w creme, og Zyclara, som er en 3,75% w/w creme. Aldara udløser et immunologisk respons gennem forskellige interferoner, interleukiner, TNF-alfa og aktivering af dendritiske celler og natural killer-celler i huden. Herved øges immunsystemets evne til at eliminere celler, der ser fremmede ud. Det kan dreje sig om virusinficerede celler (fx keratinocytter inficeret med humant papillomvirus) og præmalignt transformerede keratinocytter, herunder AK. Dette forklarer, hvorfor imiquimod både har indikationen condyloma acuminatum og AK samt overfladisk basalcellehudkræft.

Effekten opgjort som andel patienter med totalt svind af AK blev i en metaanalyse af fem studier fundet at være 50%, og markant bedring (> 3/4 reduktion af AK) blev fundet hos 75% af patienterne [4].

Aldara skal appliceres på huden med AK om aftenen tre gange ugent-

ligt i fire uger. Responset vurderes otte uger efter behandlingsstart, og ved utilstrækkeligt respons gives yderligere fire ugers behandling. Bemærk, at behandlingsregimerne er anderledes for basalcellehudkræft og kondylomer.

Under behandlingen bliver huden inflammeret, og i enkelte tilfælde kan der optræde sår dannelse. Sårene heles op uden ar dannelse. Hvis sårdannelse optræder, holdes pause i en uge, og behandlingen genoptages fx to gange ugentligt i resten af behandlingsperioden. I sjældne tilfælde optræder systemiske bivirkninger i form af feber og influenzalignende symptomer. I disse tilfælde afbrydes behandlingen. Denne sjældne systemiske bivirkning gør, at imiquimod ikke bør anvendes til gravide, og at behandling af organtransplanterede kun bør foregå på dermatologiske afdelinger med regionsfunktion for behandling af organtransplanterede med AK. Der er set opblussen i psoriasis under imi-

quimodbehandling, og patienter med psoriasis bør derfor som regel ikke behandles med imiquimod. Der er også beskrevet lupus udløst af imiquimod [5].

Prisen for 12 breve imiquimod 5% er ca. kr. 500.

Behandlingsregimet for Zyklara er en applikation dagligt i to uger, to ugers pause samt to ugers behandling, og prisen for imiquimod 3,75% ca. kr. 1.000 for 28 breve.

#### *Ingenolmebutat*

Ingenolmebutat omfatter præparaterne Picato 150 µg/g og Picato 500 µg/g til behandling af henholdsvis hoved og nonhoved (krop og ekstremiteter).

Virkningsmekanismen for ingenolmebutat er ikke fuldstændigt belyst. Der er to faser. Den første fase optræder allerede 30-60 minutter efter applikationen. På dette tidspunkt kan patienterne opleve smerte i huden eller hovedpine. Histologisk ses mitokondriesvulmen og primær nekrose af prolifererende keratinocytter. Anden fase, der optræder i løbet af dage, er præget af et inflammatorisk respons med stigning i visse interleukiner, aktivering af neutrofile granulocytter og apoptose af de prolifererende keratinocytter.

Ved behandling af AK i ansigt og på skalp anvendes den lave koncentration på 150 µg/g ingenolmebutat-gel. I pakningen er der tre tuber a 0,47 g. Der anvendes en tube om aftenen tre dage i træk. Ved behandling på krop og ekstremiteter anvendes den højere koncentration på 500 µg/g. I pakningen er to tuber a 0,47 g. Ingenolmebutat-gelen anvendes to aftener i træk. Der kan optræde kraftige lokalreaktioner i form af rødme, vesikel-, blære- eller sår dannelse. Huden heler op uden at efterlade ar i løbet af 14 dage.

Den korte behandlingsperiode formodes at være gavnlige for patientens adhærens/komplians.

Der er beskrevet total clearance hos 42% af patienter med AK i hoved-

regionen og hos ca. 35% med AK på kroppen [6].

Prisen ligger på kr. 900-1.100 for hhv. tre tuber ingenolmebutat 150 µg/g og to tuber ingenolmebutat 500 µg/g.

#### *Diclofenac 3% (Solaraze)*

Virkningsmekanismen er ikke fuldstændigt klarlagt, men diclofenac er en COX-2-inhibitor og fører til fald i prostaglandin E<sub>2</sub>-niveauet i huden. *Vehiklet har stor betydning* for effekten af behandlingen, da hyaluronsyren, der indgår, »binder« diclofenac i huden, giver bedre lokal effekt, og den systemiske absorption af diclofenac er således under 10%. Solaraze kan derfor ikke erstattes af Voltaren-gel (diclofenac, smertestillende gel).

Diclofenac + hyaluronsyre-gelen appliceres to gange dagligt i 90 dage. Diclofenac + hyaluronsyre-gelen er undersøgt til behandling af AK i ansigt og på krop. Gelen anvendes, hvor lidt større hudområder ønskes behandlet, og hvor patienten ikke kan acceptere de mere udtalte hudreaktioner, der kan optræde ved imiquimod-, ingenolmebutat- og fluoruracil-behandlingerne. Ved behandling af meget store områder kan systemisk absorption få betydning.

Det er fundet varierende resultater for andelen af patienter med total svind af AK fra 14,3% [7] til 39,1% [8].

100 g Solaraze koster 938 kr.

#### **Specialistbehandling**

##### *5-fluoruracil*

5-fluoruracil omfatter cremen fluoruracil 5% (Efudix) og kutanopløsningen fluoruracil 0,5% + salicylsyre 10%. Sidstnævnte fungerer næsten som en lak, der pensles over området med AK. Fluoruracil er et klassisk kemoterapeutikum, der blokerer normalfunktionen af uracil i DNA/RNA-opbygningen. Det rammer således såvel syge som raske celler. De celler, der deler sig hastigst (de neoplastiske), rammes hårdest [9]. Hvis der under behandlingen optræder systemiske bi-

virkninger i form af diarré, influenza-lignende symptomer eller symptomer på knoglemarvshæmning, må den teoretiske risiko for den sjældne dihydrodipyrimidindehydrogenase-mangel overvejes.

Der skal søges om udleveringstilladelse til anvendelse af fluoruracil 5%-cremen, hvori det skal godtgøres, at de øvrige behandlinger enten har vist sig virkningsløse eller er kontraindicerede. Præparatet bør derfor alene anvendes af dermatologiske speciallæger og hospitalsafdelinger.

Kutanopløsning fluoruracil 0,5% + salicylsyre 10% (Actikerall) appliceres dagligt med pensel. Kutanopløsningen efterlader en film, der skal fjernes før næste applikation dagen efter. Behandlingsvarigheden er 6-12 uger. Salicylsyren bidrager til effekten af 5-fluoruracil ved at opløse hyperkeratoser. Der må maksimalt behandles et område på 5 × 5 cm ad gangen.

Behandling med fluoruracil + salicylsyre førte til totalt svind af AK hos 55,4% af patienterne med AK i ansigt og hårbund [10]. Der mangler viden om behandling med fluoruracil + salicylsyre til behandling af AK på krop.

##### *Fotodynamisk terapi*

Fotodynamisk terapi (PDT) kan ikke gennemføres i praksis. Til behandling af AK er der i Danmark indregistreret to fotosensitizers: gel med nano-5-aminolevulinsyre (ALA) (Ameluz) og creme med methyl-ALA (Metvix). Fotosensitizeren appliceres på huden og okkluderes med lystæt bandage i tre timer, hvorefter området belyses med kraftigt rødt lys. Under belysningen dannes frie iltradikaler, der fører til cellenekrose. Processen er stort set selektiv for de syge celler. Behandlingen kan anvendes på hele hudorganet, herunder øjenlåg og læber, og hos stort set alle patienter, dog med de meget sjældne porfyrier som undtagelse. Erfaring savnes for gravide.

Bivirkninger til PDT er smerter både under selve belysningen og også i dagene efter.

### Organtransplanterede

Opgørelser fra hele verden viser samstemmende, at risikoen for udvikling af planocellulært karcinom i huden er markant øget hos organtransplanterede (immunsupprimerede). I Danmark er behandling af AK hos organtransplanterede, allokeret som regionsfunktion på dermatologiske specialafdelinger, der alle tilbyder forebyggende undersøgelser. Behandlingen bør således ikke foregå i almen praksis.

Et særligt forstadie til pladecellekræft er Queyrats erythroplasi eller in situ-karcinom på penis, som viser sig som et rødt område, der kan forveksles med plasmacellebalanitis eller behandlingsrefraktær svampeinfektion. Da op imod en tredjedel kan udvikle sig til cancer på penis i løbet af et år, og da peniscancer er en overordentlig malign sygdom med en etårsdødelighed, der er 3-4 gange højere end malignt melanom og brystkræft, bør behandling kun foregå i speciallægeregi. Denne foregår på dermatologiske specialafdelinger i tæt samarbejde med en urologisk specialafdeling, der har højt specialiseret funktion for cancer på penis. Behandling af morbus Bowen, hvis oprindelige definition var in situ-karcinom i huden, der ikke var forudgået af AK, er ligeledes speciallistbehandling.

### Hudelementer tæt på legemsåbninger

Risikoen for spredning af pladecellekræft er større, hvis den er lokaliseret ved legemsåbningerne (øjne, nares, øregang, læber, genitalia og perianalt), og konsekvensen af forsinkelse af diagnosen i form af større plastikkirurgisk indgreb, der griber over flere kosmetiske enheder, gør, at behandling af AK i disse områder bør foregå i dermatologisk speciallægeregi eller på en dermatologisk specialafdeling.

## Stor prisforskel i depotformulering af $\beta$ -blokkeren metoprolol

Af Simon Tarp<sup>1</sup> og Mikkel Christensen<sup>1,2</sup>

En farmaceut fra Rudkøbing Apotek kontaktede IRF og gjorde os opmærksom på et tiltag, som kunne fremme rationel brug af lægemidler.

Handelsnavnet på den eneste depotformulering af metoprololtartrat på det danske marked, Metoprolol »GEA«, er i skrivende stund op til 12 gange dyrere end billigste depotformulering af metoprolol, som indeholder metoprololsuccinat. Der er ikke generisk substitution mellem metoprololsuccinat og Metoprolol »GEA«, hvilket betyder, at apoteket ikke kan udlevere det billigste præparat. Har

man tidligere ordineret Metoprolol »GEA«, kan man omlægge behandlingen direkte til samme styrkeangivelse af metoprololsuccinat. Siden 2007 er prisen på Metoprolol »GEA« steget til over det dobbelte, og i samme periode er prisen for depotformuleringer af metoprololsuccinat faldet markant.

Sørg derfor for at ordinere metoprololsuccinat, såfremt du skal ordinere metoprolol i depotformulering.

Fortsætter forbruget af Metoprolol »GEA« i 2017 som i 2016, kan der samlet opnås en estimeret besparelse på 22 millioner kroner ved at ordinere billigste metoprolol som depotformulering i stedet for Metoprolol »GEA«.

Læs hele nyheden på [irf.dk](http://irf.dk): [www.sst.dk/da/nyheder/2017/irf-stor-prisforskel-i-depotformulering-af-blokkeren-metoprolol](http://www.sst.dk/da/nyheder/2017/irf-stor-prisforskel-i-depotformulering-af-blokkeren-metoprolol)

1) Indsætter for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen  
2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

## Der er stadig pladser på IRFs kursus »Rationel Farmakoterapi – en update!«

IRF i Sundhedsstyrelsen udbyder hel-dagskurset »Rationel Farmakoterapi – en update!« målrettet erfarne alment praktiserende læger.

Gennem en hel dag vil du blive opdateret på den nyeste viden inden for AK-behandling, statinbehandling, behandling af type 2 diabetes, osteoporosebehandling og hjerteinsufficiens. Undervisningen veksler mellem oplæg og diskussion af cases, hvor du sammen med kolleger vil kunne bringe din kliniske erfaring i spil.

### Kursusdatoer

- 1. december 2017 kl. 9.00-16.00  
Scandic, Kolding
- 5. december 2017 kl. 9.00-16.00  
Hotel Niels Juel, Køge
- 11. december 2017 kl. 9.00-16.00  
Scandic, Aalborg
- 12. december 2017 kl. 9.00-16.00  
Scandic, Silkeborg

Tilmelding hos [evaluer.dk](http://evaluer.dk)

## Referencer

1. Werner RN, Sammain A, Erdmann R et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
2. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
3. Topikal behandling af aktiniske keratoser. National Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen, 2017.
4. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:1251-5.
5. Jimenez-Gallo D, Brandao B, Arjona-Aguilera C et al. Imiquimod-induced cutaneous lupus erythematosus showing a homogenous pattern. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:795-7.
6. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012;366:1010-9.
7. Akarsu S, Aktan S, Atahan A et al. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:479-84.
8. Pirard D, Vereecken P, Melot C et al. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res* 2005;297:185-9.
9. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:330-8.
10. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T et al. 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;165:1101-8.