

Den Nationale Rekommandationsliste

Topikal behandling af aktiniske keratoser

IRF

2017

Indhold

Indledning	3
Emneafgrænsning	4
Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund	4
Immunmodulerende midler til ansigt og hårbund	6
Cytostatika i kombination med salicylat til ansigt og hårbund	9
Diterpen ester til ansigt og hårbund	11
Non-steroide antiinflammatoriske midler til krop	13
Cytostatika i kombination med salicylat til krop	15
Diterpen ester til krop	17
Relevante danske behandlingsvejledninger	19
Ændringslog	19
Forfattere	19
Juridiske forhold	19
Referencer	19
Ordlister	20
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	21
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	25

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Udarbejdelsen af NRL bygger på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidensen for lægemidternes effekt, bivirkninger og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for de enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

Om baggrundsnotat om topikal behandling af aktiniske keratoser

Dette baggrundsnotat i NRL vedrører de lægemidler, der kan anvendes til topikal behandling i almen praksis af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund samt på krop. I baggrundsnotatet indgår fire lægemidler: diclofenac, imiquimod i to koncentrationer, fluorouracil i kombination med salicylsyre og ingenolmebutat. I nedenstående rekommandationer er lægemidlerne vurderet i forhold til placebo og ikke i forhold til hinanden, da lægemidlerne har forskellige virkningsmekanismer. Samtlige stoffer har bedre effekt end placebo, og effekten er vurderet at være større end graden og risikoen for bivirkninger. Graden af lokalirritation er proportional med effekt, da disse midler fungerer ved at fremkalde en lokal immunreaktion. Derfor afhænger valget af præparat i stor grad af, hvor meget lokalirritation patienten er villig til at acceptere. Mindre effektive midler, der giver færre lokalirritationer, er velegnede til større områder. NRL er ikke en behandlingsvejledning, og der henvises til vejledningen om behandling af aktiniske keratoser fra Dansk Dermatologisk Selskab (1).

Emneafgrænsning

Dette baggrundsnotat vedrører topikal behandling i almen praksis af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund samt på krop. Patienter med mild sygdom med få, tynde aktiniske keratoser kan med fordel behandles af alment praktiserende læger, mens patienter med talrige, tykke og/eller vanskeligt behandlelige aktiniske keratoser bør vurderes af speciallæger i dermatologi, hvor den videre behandling eventuelt kan foregå i almen praksis i samråd med dermatolog. Fotodynamisk behandling (PDT) og systemisk behandling er specialopgaver og omtales derfor ikke.

Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Diclofenac 30 mg/g (3%) gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.

Virkningsmekanisme

Diclofenac er et non-steroidt antiinflammatorisk middel (NSAID). Diclofenac virkningsmekanisme mod aktiniske keratoser er ikke kendt.

Evidensgennemgang

Den systematiske litteratursøgning fandt et Cochrane-review fra 2012 (2) med fire randomiserede studier, der sammenligner diclofenac 3% med placebo. Studierne inkluderede både patienter med aktiniske keratoser i ansigt og på krop. I samtlige studier blev patienterne behandlet 2 gange dagligt. Behandlingslængden varierede fra 56 til 168 dage.

Effekt

To studier i metaanalysen i Cochrane-reviewet undersøgte effekten af diclofenac 3%. Metaanalysen viser, at 29% (n=40/138) opnåede total fjernelse af aktiniske keratoser mod 15% (n=21/142) i gruppen behandlet med placebo (RR 1,95 [1,21;3,13]) svarende til en NNT på 7. Patienter blev evalueret 0 til 4 uger efter afsluttet behandling.

I samme Cochrane-review er det forsøgt at undersøge effekten ved behandling af forskellige kropsregioner (hårbund, pande, ansigt, arme og håndryg), men de undersøgte grupper var for små til, at der kunne opnås statistisk signifikante resultater for de forskellige kropsregioner.

Bivirkninger

En metaanalyse af fire studier i Cochrane-reviewet fra 2012 (2) undersøgte bivirkningerne af diclofenac 3%. Metaanalysen viste, at statistisk signifikant flere patienter behandlet med diclofenac end placebo måtte stoppe på grund af uønskede hændelser (adverse events). Af patienter behandlet med diclofenac ophørte 15% (n=44/293) behandlingen, mens 4% (n=12/299) i

placebogruppen stoppede behandling grundet uønskede hændelser. Metaanalysen viste en RR på 3,59 [1,92;6,70] svarende til en NNH på 10. Ved en metaanalyse baseret på 3 studier anvendt i samme Cochrane-review fik 22% (n=39/179) en hudreaktion på applikationsstedet ved brug af diclofenac mod 15% (n=27/185) i placebogruppen. Forskellen var ikke statistisk signifikant (RR 1,47 [0,73;2,96]).

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstoffer.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

Diclofenac-gel 3% rekommanderes til behandling af patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund, da behandlingen er mere effektiv end placebo. Da evidensgennemgangen viser, at en betydelig del af patienterne måtte ophøre behandlingen grundet bivirkninger, anbefales det, at der er særlig opmærksomhed på balancen mellem effekten og bivirkningerne ved behandlingen.

Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Diclofenac 30 mg/g (3%) gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.	

Immunmodulerende midler til ansigt og hårbund

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Imiquimod 50 mg/g (5%) creme	3 gange ugentligt i 4 uger, 4 ugers pause, herefter 3 gange ugentligt 4 uger Maks. 1 brev per dosering svarende til et hudområde på 20 cm ²
Imiquimod 37,5 mg/g (3,75%) creme	1 gang dagligt i 2 uger, 2 ugers pause, herefter 1 gang dagligt i 2 uger Maks. 2 breve per dosering svarende til et hudområde på 40 cm ²

Virkningsmekanisme

Imiquimod virker immunmodulerende ved at stimulere dannelsen af cytokiner, bl.a. IL-2, TNF- α og IFN- α , hvoraf sidstnævnte formentlig er den vigtigste.

Evidensgennemgang

Evidensgennemgangen er baseret på et Cochrane-review fra 2012 (2) som finder 18 studier, hvor effekten af behandling med imiquimod sammenlignes med placebo. 15 studier sammenligner imiquimod 5% med placebo, mens 3 studier sammenligner imiquimod 3,75% med placebo. Der findes ingen studier, der direkte sammenligner imiquimod 5% med imiquimod 3,75%.

Effekt

Cochrane-reviewet viste lignende effekt vurderet som fjernelse af aktiniske keratoser af imiquimod 3,75% og imiquimod 5% ved indirekte sammenligning mod placebo. Begge koncentrationer af lægemidlet fandtes statistisk signifikant mere effektive end placebo.

En metaanalyse af 3 studier i Cochrane-reviewet viste, at imiquimod 3,75% medførte total fjernelse af de aktiniske keratoser hos 34,6% (n=155/448) mod 5,3% (n=15/282) i placebogruppen (RR 6,45 [3,87;10,73]) svarende til en NNT på 3. I studierne varierede behandlingsfrekvensen mellem 3 og 7 gange om ugen og behandlingsvarigheden mellem 6 og 9 uger. Trods dette var der ingen betydelig variation blandt studierne estimater for total fjernelse af de aktiniske keratoser (inkonsistensindeks $I^2 = 0\%$).

En metaanalyse af 9 studier (n=1871) i samme Cochrane-review viser, at imiquimod 5% medførte total fjernelse af de aktiniske keratoser hos 42% (n=476/1145) mod 4,8% (n=35/726) i placebogruppen (RR 7,7 [4,63;12,79]) svarende til en NNT på 3. Studierne anvendte varierende behandlingsfrekvens mellem 2 og 7 gange om ugen og behandlingsvarighed mellem 8 og 16 uger. Trods dette var der ingen betydelig variation blandt studierne estimater for total fjernelse af de aktiniske keratoser (inkonsistensindeks $I^2 = 39\%$).

En metaanalyse af 2 studier (n=505) i Cochrane-reviewet, hvor imiquimod 5% anvendtes 3 gange ugentligt i to perioder af 4 uger med en mellemliggende behandlingsfri periode på 4 uger, viste, at imiquimod var statistisk signifikant mere effektiv end placebo. Af patienterne i behand-

ling med imiquimod 5% oplevede 54% (n=137/253) total fjernelse af aktiniske keratoser, mens tallet for placebogruppen var 8,3% (n=21/253). Dette svarede til en RR på 8,81 [1,15, 67,32] svarende til en NNT på 2.

Bivirkninger

Cochrane-reviewet fandt lignende forekomst af hudirritation på applikationsstedet mellem imiquimod 3,75% og imiquimod 5% ved indirekte sammenligning med placebo.

En metaanalyse af 2 studier (n=484) i Cochrane-reviewet viste, at imiquimod 3,75% medførte hudirritation hos 4,3% (n=14/322) mod 0,6% (n=1/162) i gruppen behandlet med placebo. Resultatet var dog ikke statistisk signifikant (RR 4,86 [0,92;25,83]). I studierne blev patienter behandlet 3-7 gange om ugen i en periode på 6-9 uger.

En metaanalyse af 3 studier (n=708) i Cochrane-reviewet viste, at imiquimod 5% medførte hudirritation hos 3,9% (n=20/509) mod 0,5% (n=1/199) for placebo. Resultatet er heller ikke statistisk signifikant (RR 3,68 [0,86;15,74]). I studierne blev patienter behandlet 2-3 gange om ugen i 16 uger.

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstoffer.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

Immunmodulerende midler til ansigt og hårbund		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Imiquimod 50 mg/g (5%) creme	3 gange ugentligt i 4 uger, 4 ugers pause, herefter 3 gange ugentligt 4 uger Maks. 1 brev per dosering svarende til et hudområde på 20 cm ²	
Imiquimod 37,5 mg/g (3,75%) creme	1 gang dagligt i 2 uger, 2 ugers pause, herefter 1 gang dagligt i 2 uger Maks. 2 breve per dosering svarende til et hudområde på 40 cm ²	

Imiquimod-creme 3,75% og 5% rekommanderes til behandling af patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund, da behandlingen er betydelig mere effektiv end placebo, og da den

gavnlig effekt vurderes at overstige bivirkningerne. Evidensgennemgangen viste ingen betydelig forskel på effekt og bivirkninger ved forskellige behandlingsregimer. Imiquimod-creme i de to koncentrationer vurderes at være ligeværdige, da de har sammenlignelige effekt- og bivirkningsprofiler. Der findes dog ingen studier, der direkte sammenligner de to koncentrationer. Valg af koncentration kan derfor afhænge af omfanget af hudområde, der ønskes behandlet, da den laveste styrke på 3,75% er bedst egnet til større hudområder.

Cytostatika i kombination med salicylat til ansigt og hårbund

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%) kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger

Virkningsmekanisme

Det aktive stof 5-fluoruracil (5-FU) er et cytostatisk middel. På grund af dets strukturelle lighed med thymin (5-methyluracil), der findes i nukleinsyrer, hæmmer 5-FU både DNA-og RNA-syntese, hvilket resulterer i væksthæmning. Topikal salicylsyre (SA) har en keratolytisk virkning og reducerer den hyperkeratose, der er forbundet med aktiniske keratoser.

Evidensgennemgang

Der fandtes kun et studie, der beskriver behandling med 5-FU 0,5% i kombination med SA 10% 1 gang dagligt over 12 uger, hvor de aktive stoffer sammenlignes med placebo. Studiet indgår i en guideline af Werner et al. fra International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum (3). Studiet er randomiseret, kontrolleret og blindet. Patienter blev vurderet ved uge 20, altså 8 uger efter afsluttet behandling. Studiet inkluderede 273 deltagere.

Effekt

I 5-FU+SA-gruppen opnåede 55% (n=98/177) total fjernelse af aktiniske keratoser i ansigt og hårbund, mens 15% (n=14/96) opnåede total fjernelse i placebogruppen. Resultatet var statistisk signifikant ($p < 0,001$) og svarede til en RR på 3,80 [2,3;6,27] med en NNT på 2.

Bivirkninger

I 5-FU+SA-gruppen oplevede 92% (n=163/177) hudreaktioner på applikationsstedet mod 76% (n=70/93) i placebogruppen. Det er usikkert, om placebo anvendt i kontrolgruppen indeholdt SA. Tilstedeværelsen af SA vil formentligt kunne forklare den høje forekomst af lokale hudreaktioner i kontrolgruppen. De fleste patienter i 5-FU+SA-gruppen oplevede hudreaktioner på applikationsstedet af mild til moderat intensitet, mens kun 7 patienter (3,7%) stoppede behandlingen på grund af lokale bivirkninger.

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstofferne.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

5-FU+SA rekommanderes til behandling af patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund, da behandlingen er betydelig mere effektiv end placebo. Den gavnlige effekt ved behandlingen vurderes at overstige bivirkningerne, da størstedelen af deltagerne i studiet kun oplever milde eller moderate hudreaktioner på applikationsstedet. Kun ganske få deltagere i studiet opførte behandlingen grundet lokale bivirkninger.

Cytostatika i kombination med salicylat til ansigt og hårbund		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%) kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger	

Diterpen ester til ansigt og hårbund

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Ingenolmebutat 150 µg/g (0,015%) gel	1 gang dagligt 3 dage i træk

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af ingenolmebutat ved aktiniske keratoser er endnu ikke fuldt kortlagt. In vivo- og in vitro-modeller har vist en dobbelt virkningsmekanisme. For det første sker en induktion af lokal læsionscelledød. For det andet fremmer ingenolmebutat et inflammatorisk respons kendetegnet ved lokal produktion af proinflammatoriske cytokiner og chemokiner samt infiltrering med immunkompetente celler.

Evidensgennemgang

Ingenolmebutat 0,015% undersøges ikke i Cochrane-reviewet fra 2012 (2). Ingenolmebutat 0,015% er blevet undersøgt i et studie, der indgår i en klinisk guideline af Werner et al. fra International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum (3). Studiet inkluderede 547 deltagere, der behandles med ingenolmebutat 0,015% 1 gang dagligt 3 dage i træk.

Effekt

Behandling med ingenolmebutat 0,015% medførte total fjernelse af de aktiniske keratoser hos 42% af deltagerne (n=117/277), mens 3,7% (n=10/270) af patienterne i placebogruppen oplevede total fjernelse. Dette svarer til en RR på 11,4 [6,11;21,28] og en NNT på 3.

Bivirkninger

Brug af ingenolmebutat-gel 0,015 % i ansigt og hårbund 3 dage i træk medførte en lokal hudreaktion (som fx erytem, skorpedannelse og hævelse) hos 19% (n=52/274) af deltagerne. I placebogruppen fik 2,6% (n=7/271) hudreaktion.

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstofferne.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

Lægemidlet rekommanderes til behandling af patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund, da behandlingen er betydelig mere effektiv end placebo, og da den gavnlige effekt vurderes at overstige bivirkningerne.

Diterpen ester til ansigt og hårbund		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingenolmebutat 150 µg/g (0,015%) gel	1 gang dagligt 3 dage i træk	

Non-steroide antiinflammatoriske midler til krop

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Diclofenac 30 mg/g (3 %) gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.

Virkningsmekanisme

Diclofenac er et non-steroidt antiinflammatorisk middel (NSAID). Diclofenacs virkemåde mod aktiniske keratoser er ikke kendt.

Evidensgennemgang

Evidensgennemgangen i dette afsnit er den samme som for afsnittet om behandling i ansigt og hårbund, da der ikke findes studier, der afgrænser behandlingen til krop. Den systematiske litteratursøgning fandt et Cochrane-review fra 2012 (2) med fire randomiserede studier, der sammenligner diclofenac 3% med placebo. Studierne inkluderede både patienter med aktiniske keratoser i ansigt og på krop. I samtlige studier blev patienterne behandlet 2 gange dagligt. Behandlingslængden varierede fra 56 til 168 dage.

Effekt

To studier i metaanalysen i Cochrane-reviewet undersøgte effekten af diclofenac 3%. Metaanalysen viser, at 29% (n=40/138) opnåede total fjernelse af aktiniske keratoser mod 15% (n=21/142) i gruppen behandlet med placebo (RR 1,95 [1,21;3,13]) svarende til en NNT på 7. I de to studier blev patienter behandlet mellem 56 og 168 dage. Patienter blev evalueret 0 til 4 uger efter afsluttet behandling.

I samme Cochrane-review er det forsøgt at undersøge effekten ved behandling af forskellige kropsregioner (hårbund, pande, ansigt, arme og håndryg), men de undersøgte grupper var for små til, at der kunne opnås statistisk signifikante resultater for de forskellige kropsregioner.

Bivirkninger

En metaanalyse af fire studier i Cochrane-reviewet fra 2012 (2) undersøgte bivirkningerne af diclofenac 3%. Metaanalysen viste, at statistisk signifikant flere patienter behandlet med diclofenac end placebo måtte stoppe på grund af uønskede hændelser (adverse events). Af patienter behandlet med diclofenac ophørte 15% (n=44/293) behandlingen, mens 4% (n=12/299) i placebogruppen stoppede behandling grundet uønskede hændelser. Metaanalysen viste en RR på 3,59 [1,92;6,70] svarende til en NNH på 10. Ved en metaanalyse baseret på 3 studier anvendt i samme Cochrane-review fik 22% (n=39/179) en hudreaktion på applikationsstedet ved brug af diclofenac mod 15% (n=27/185) i placebogruppen. Forskellen var ikke statistisk signifikant (RR 1,47 [0,73;2,96]).

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstoffer.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

Diclofenac-gel 3% rekommanderes til behandling af patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund, da behandlingen er mere effektiv end placebo. Da evidensgennemgangen viser, at en betydelig del af patienterne måtte ophøre behandlingen grundet bivirkninger, anbefales det, at der er særlig opmærksomhed på balancen mellem effekten og bivirkningerne ved behandlingen.

Non-steroide antiinflammatoriske midler til krop		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Diclofenac 30 mg/g (3 %) gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.	

Cytostatika i kombination med salicylat til krop

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%) kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger

Virkningsmekanisme

Det aktive stof fluorouracil (FU) er et cytostatisk middel. På grund af dets strukturelle lighed med thymin (5-methyluracil), der findes i nukleinsyrer, hæmmer 5-FU både DNA-og RNA-syntese, hvilket resulterer i væksthæmning. Topikal salicylsyre (SA) har en keratolytisk virkning og reducerer den hyperkeratose, der er forbundet med aktiniske keratoser.

Evidensgennemgang

Der er ved den systematiske litteratursøgning ikke fundet studier, der undersøger anvendelse af 5-FU+SA på krop.

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstofferne.

Relevante interaktioner

Ingen relevante

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

Cytostatika i kombination med salicylat til krop		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%) kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger	Anbefales kun i særlige tilfælde, da videns- og erfaringsgrundlaget er begrænset. Kan anvendes, hvor andre topikale behandlinger ikke er at foretrække

Der mangler studier om anvendelse af 5-FU+SA på krop. Anvendelse i ansigt og hårbund viser dog god effekt, som gennemgået ved behandling af ansigt og hårbund.

Specialistgruppen vurderer på baggrund heraf, at lægemidlet kan rekommanderes i særlige tilfælde. Specialistgruppens erfaring med 5-FU+SA på kroppen er begrænset. Da der er evidens for behandling i ansigt og hårbund, vurderer gruppen dog, at anvendelse på krop vil være relevant i tilfælde, hvor andre topikale behandlinger ikke er at foretrække.

Diterpen ester til krop

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Ingenolmebutat 500 µg/g (0,05%) gel	1 gang dagligt 2 dage i træk

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af ingenolmebutat ved aktiniske keratoser er endnu ikke fuldt kortlagt. In vivo- og in vitro-modeller har vist en dobbelt virkningsmekanisme. For det første sker en induktion af lokal læsionscelledød. For det andet fremmer ingenolmebutat et inflammatorisk respons kendetegnet ved lokal produktion af proinflammatoriske cytokiner og chemokiner samt infiltrering med immunkompetente celler.

Evidensgennemgang

I et Cochrane-review fra 2012 (2) indgår to studier, der undersøger ingenolmebutat-gel 0,05%.

Effekt

I Cochrane-reviewet viser en metaanalyse af 2 studier, at 38 % (n=87/229) af deltagerne behandlet en gang dagligt 2-3 dage i træk med ingenolmebutat-gel 0,05% opnåede total fjernelse af aktiniske keratoser mod 6 % (n=10/157) i placebogruppen (RR 5,14 [2,75; 9,62]) svarende til en NNT på 3.

Bivirkninger

I et studie i Cochrane-reviewet blev deltagerne behandlet 2 dage i træk med ingenolmebutat-gel 0,05%. Af deltagerne fik 12% (n=27/225) en lokal hudreaktion ved brug af ingenolmebutat på krop mod 2,6% (n=6/232) i placebogruppen.

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstofferne

Relevante interaktioner

Ingen relevante

Relevante patientværdier og patientpræferencer

For den enkelte patient vil valg af behandling afhænge af, om den forventelige effekt står mål med hvor meget lokalirritation, patienten er villig til at acceptere. Dette kan bl.a. afhænge af sygdommens sværhedsgrad samt varighed og kompleksitet af behandlingen.

Sammenfatning og rekommandationer

Ingenolmebutat-gel rekommanderes til behandling af patienter med aktiniske keratoser på krop, da det vurderes, at behandlingen er betydelig mere effektiv end placebo, og da den gavnlige effekt vurderes at overstige bivirkningerne.

Diterpen ester til krop		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet		
Ingenolmebutat 500 µg/g (0,05%) gel	1 gang dagligt 2 dage i træk	

Relevante danske behandlingsvejledninger

Dansk Dermatologisk Selskabs [guidelines](#) vedrørende behandling af aktiniske keratoser fra 2014 (1).

Ændringslog

Baggrundsnotatet er publiceret den 3. oktober 2017

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Niels Erik Møller (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Jesper Lillesø (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Lars Erik Bryld (Dansk Dermatologisk Selskab)
- Uffe Koppelhus (Dansk Dermatologisk Selskab)

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe i specifikke kliniske situationer. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Referencer

1. Dansk Dermatologisk Selskab. Guidelines vedrørende behandling af aktiniske keratoser. 2014.
2. Gupta A K., Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane database Syst. Rev. 2012;12, CD00441.
3. Werner, R N et al. Methods and Results Report - Evidence and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis -International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015;29, 1-66.

Ordliste

5-FU	5-fluoruracil
5-FU+SA	5-fluorouracil 0,5% i kombination med salicylsyre 10%
IFN- α	Interferon alpha
IL-2	Interleukin 2
INR	International Normalised Ratio
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NSAID	Non-steroidt antiinflammatorisk middel
PDT	Fotodynamisk behandling
RR	Relativ risiko
SA	Salicylsyre
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx ”Er opioider ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske smerter med indikation for behandling med opioid?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er relevante for klinikerens såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome bliver vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, patientværdier og –præferencer.

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund

- 1) Er lokalbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler rekommanderet til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Diclofenac 30 mg/g (3%) gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer
Frafald grundet bivirkninger	Under behandlingen	-

Immunmodulerende midler til ansigt og hårbund

- 2) Er lokalbehandling med immunmodulerende midler ligeværdige til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Imiquimod 50 mg/g (5%) creme	3 gange ugentligt i 4 uger, 4 ugers pause, herefter 3 gange ugentligt 4 uger Maks. 1 brev per dosering svarende til et hudområde på 20 cm ²
Imiquimod 37,5 mg/g (3,75%) creme	1 gang dagligt i 2 uger, 2 ugers pause, herefter 1 gang dagligt i 2 uger Maks. 2 breve per dosering svarende til et hudområde på 40 cm ²

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer

Cytostatika i kombination med salicylat til ansigt og hårbund

- 3) Er lokalbehandling med cytostatika i kombination med salicylat rekommanderet til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%) kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer

Diterpen ester til ansigt og hårbund

- 4) Er lokalbehandling med diterpen ester rekommanderet til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Ingenolmebutat 150 µg/g (0,015%) gel	1 gang dagligt 3 dage i træk

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer

Non-steroide antiinflammatoriske midler til krop

- 5) Er lokalbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler rekommanderet til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser på krop?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Diclofenac 30 mg/g (3 %) gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer

Cytostatika i kombination med salicylat til krop

- 6) Er lokalbehandling med cytostatika i kombination med salicylat rekommanderet til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser på krop?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%) kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer

Diterpen ester til krop

- 7) Er lokalbehandling med diterpen ester anbefaleret til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser på krop?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Ingenolmebutat 500 µg/g (0,05%) gel	1 gang dagligt 2 dage i træk

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Total fjernelse af aktiniske keratoser	8 uger efter behandling	Ingen synlige aktiniske keratoser
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

NICE:

Søgeord: solar keratosis, actinic keratosis, actinic keratoses, solar keratoses

- 1 resultat: Actinic keratosis: ingenol mebutate, NICE advice, march 2013.

Cochrane: (reviews)

Søgeord: solar keratosis, actinic keratosis, actinic keratoses, solar keratoses,

- 1 resultat: Interventions for actinic keratosis 2012

Litteratursøgning

PubMed:

Søgning: Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR “systematic review”[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR “network meta-analysis”[Title/Abstract] OR “Comparative effectiveness”[Title/Abstract] OR “Indirect comparison”[Title/Abstract] OR “mixed treatment comparison”[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]

-AND solar keratosis (last 5 years)

-AND solar keratoses (last 5 years)

-AND actinic keratosis (last 5 years)

-AND actinic keratoses (last 5 years)

- Resultat: 102

Søgningen er foretaget den 2. august 2016.

Flowdiagram

