

## National Rekommandationsliste

### Topikal behandling af aktinisk keratose

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af IRF i Sundhedsstyrelsen. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe.

Dette baggrundsnotat i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) vedrører topikal behandling af aktiniske keratoser i ansigt og hårbund samt på krop hos immunkompetente patienter. 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.

## Rekommandationer

### Topikal behandling af aktinisk keratose i ansigt og hårbund

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis	Kommentarer
<b>Non-steroidt antiinflammatorisk middel</b>			
<b>Rekommanderet</b>			
Diclofenac 30 mg/g (3%)	Gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.	
<b>Immunmodulerende middel</b>			
<b>Rekommanderet</b>			
Imiquimod 50 mg/g (5%)	Creme	3 gange ugentligt i 4 uger, 4 ugers pause, herefter 3 gange ugentligt i 4 uger. Maks. 1 brev per dosering svarende til et hudområde på 20 cm <sup>2</sup>	
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 <sup>2</sup>	
<b>Cytostatikum i kombination med salicylat</b>			
<b>Rekommanderet</b>			
Fluorouracil 5 mg/g (0,5%) + salicylsyre 100 mg/g (10%)	Kutanopløsning	1 gang dagligt i 12 uger	
<b>Diterpen ester</b>			
<b>Rekommanderet</b>			
Ingenolmebutat 150 µg/g (0,015%)	Gel	1 gang dagligt 3 dage i træk	

## Topikal behandling af aktinisk keratose på krop

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis	Kommentarer
<b>Non-steroidt antiinflammatorisk middel</b>			
<b>Rekommanderet</b>			
Diclofenac 30 mg/g (3%)	Gel	2 gange dagligt i 2-3 mdr.	
<b>Cytostatikum i kombination med salicylat</b>			
<b>Rekommanderet i særlige tilfælde</b>			
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
<b>Diterpen ester</b>			
<b>Rekommanderet</b>			
Ingenolmebutat 550 µg/g (0,05%)	Gel	1 gang dagligt 2 dage i træk	

## Indholdsfortegnelse

<b>Rekommandationer</b>	<b>1</b>
<b>Emneafgrænsning</b>	<b>4</b>
<b>Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund</b>	<b>4</b>
<b>Immunmodulerende midler til ansigt og hårbund</b>	<b>6</b>
<b>Cytostatika i kombination med salicylat til ansigt og hårbund</b>	<b>8</b>
<b>Diterpen ester til ansigt og hårbund</b>	<b>10</b>
<b>Non-steroidt antiinflammatoriske midler til krop</b>	<b>11</b>
<b>Cytostatika i kombination med salicylat til krop</b>	<b>13</b>
<b>Diterpen ester til krop</b>	<b>14</b>
<b>Relevante danske behandlingsvejledninger</b>	<b>16</b>
<b>Ændringslog</b>	<b>16</b>
<b>Forfattere</b>	<b>16</b>
<b>Juridiske forhold</b>	<b>16</b>
<b>Referencer</b>	<b>16</b>
<b>Ordliste</b>	<b>17</b>
<b>Bilag</b>	<b>17</b>

## Emneafgrænsning

Dette baggrundsnotat vedrører topikal behandling af aktiniske keratoser i ansigt og hårbund samt på krop hos immunkompetente patienter. Fotodynamisk behandling (PDT) og systemisk behandling er specialistopgaver og omtales derfor ikke.

## Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	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 aktinisk keratose er ikke kendt.

### Evidensgennemgang

Den systematiske litteratursøgning fandt et Cochrane-review fra 2012 (1) med fire randomiserede studier, der sammenligner diclofenac 3% med placebo. Studierne inkluderede både patienter med aktinisk keratose 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 (1) 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 for hver patient, der stopper

behandlingen på grund af en uønsket hændelse. 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

Ifølge interaktionsdatabasen er der en mulig interaktion mellem NSAID såsom diclofenac og coumariner, eksempelvis warfarin. INR bør monitoreres ved indledning og ophør af samtidig behandling med disse lægemidler.

## Graviditet og amning

Præparatet bør ikke anvendes under graviditeten, da brugen af diclofenac 3% kan øge risikoen for spontan abort og medførte misdannelser. Behandling af aktinisk keratose vil ofte være mulig at udsætte til efter graviditeten.

Præparatet kan anvendes af ammende kvinder.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## 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 balancen mellem effekten og bivirkningerne ved behandlingen jævnlige vurderes.

## Immunmodulerende midler til ansigt og hårbund

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	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 <sup>2</sup>
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 <sup>2</sup>

### Virkningsmekanisme

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

### Evidensgennemgang

Evidensgennemgangen er baseret på et Cochrane-review fra 2012 (1) 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 behandling 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.

### **Graviditet og amning**

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af præparatet under graviditet, da der er usikkerhed om skadelige virkninger under graviditeten. Behandling af aktinisk keratose vil ofte være mulig at udsætte til efter graviditeten.

Præparatet kan anvendes af ammende kvinder.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## Sammenfatning og rekommandationer

Imiquimod-creme 3,75% og 5% rekommanderes til behandling af patienter med aktinisk keratose i ansigt og hårbund, da behandlingen er betydelig mere effektiv end placebo, og da den gavnlige effekt vurderes at overstige bivirkningerne. 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.

## Cytostatika i kombination med salicylat til ansigt og hårbund

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	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 aktinisk keratose.

## 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 (2). 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.

## Graviditet og amning

5-FU+SA er kontraindiceret under graviditet, da der er risiko for en teratogen effekt. Anvendelse ved amning er ligeledes kontraindiceret, da det ikke kan udelukkes, at anvendelsen af præparatet kan udgøre risiko for det ammede barn.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## Sammenfatning og rekommandationer

5-FU+SA rekommanderes til behandling af patienter med aktinisk keratose 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 ophørte behandlingen grundet lokale bivirkninger.

## Diterpen ester til ansigt og hårbund

### Skema over vurderede lægemidler

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

### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af ingenolmebutat ved aktinisk keratose 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 (1). 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 (2). 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.

## Graviditet og amning

Præparatet bør ikke anvendes under graviditeten, da der er usikkerhed om skadelige virkninger. Behandling af aktinisk keratose vil ofte være mulig at udsætte til efter graviditeten.

Præparatet kan anvendes af ammende kvinder. Fysisk kontakt mellem barn og det behandlede område bør undgås i en periode på 6 timer efter påføring.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## Sammenfatning og rekommandationer

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

## Non-steroide antiinflammatoriske midler til krop

### Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	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 aktinisk keratose 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 (1) med fire randomiserede studier, der sammenligner diclofenac 3% med placebo. 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 hånddryg), 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 (1) 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 for hver patient, der stopper behandlingen på grund af en uønsket hændelse. 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

Ifølge interaktionsdatabasen er der en mulig interaktion mellem NSAID, såsom diclofenac, og coumariner, eksempelvis warfarin. INR bør monitoreres ved indledning og ophør af samtidig behandling med disse lægemidler.

## Graviditet og amning

Præparatet bør ikke anvendes under graviditeten, da brugen af diclofenac 3% kan øge risikoen for spontan abort og medførte misdannelser. Behandling af aktinisk keratose vil ofte være mulig at udsætte til efter graviditeten.

Præparatet kan anvendes af ammende kvinder. Gelen bør dog ikke appliceres på brystet.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## Sammenfatning og rekommandationer

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

## Cytostatika i kombination med salicylat til krop

### Skema over vurderede lægemidler

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

## Virkningsmekanisme

Det aktive stof fluoruracil (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 aktinisk keratose.

## 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

## Graviditet og amning

5-FU+SA er kontraindiceret under graviditet, da der er risiko for en teratogen effekt. Anvendelse ved amning er ligeledes kontraindiceret, da det ikke kan udelukkes, at anvendelsen af præparatet kan udgøre risiko for det ammede barn.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## Sammenfatning og rekommandationer

Der mangler studier om anvendelse af 5-FU+SA på krop. Anvendelse i ansigt og hårbund viser dog god effekt, som gennemgået under det tredje fokuserede spørgsmål 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	Formulering	Vurderet dosis
Ingenolmebutat 500 µg/g (0,05%)	Gel	1 gang dagligt 2 dage i træk

## Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af ingenolmebutat ved aktinisk keratose 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 (1) 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 aktinisk keratose 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

## Graviditet og amning

Præparatet bør ikke anvendes under graviditeten, da der er usikkerhed om skadelige virkninger. Behandling af aktinisk keratose vil ofte være mulig at udsætte til efter graviditeten.

Præparatet kan anvendes af ammende kvinder. Fysisk kontakt mellem barn og det behandlede område bør undgås i en periode på 6 timer efter påføring. Gelen bør dog ikke appliceres på brystet.

## Relevante patientværdier og patientpræference

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.

## Sammenfatning og rekommandationer

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

## Relevante danske behandlingsvejledninger

Dansk Dermatologisk Selskabs [guidelines](#) vedrørende behandling af aktiniske keratoser fra 2014 (3).

## Ændringslog

Baggrundsnotatet er publiceret den ...

## 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 på [www.sst.dk](http://www.sst.dk).

## 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. Gupta A K., Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane database Syst. Rev. 2012;12, CD00441.
2. 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.



3. Dansk Dermatologisk Selskab. Guidelines vedrørende behandling af aktiniske keratoser. 2014.

## Ordliste

5-FU	5-fluoruracil
5-FU+SA	5-fluorouracil 0,5% i kombination med salicylsyre 10%
IFN- $\alpha$	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- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha

## Bilag

Til baggrundsnotatet findes følgende bilag:

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Bilag 3: Habilitetserklæringer