

Guidelines vedrørende behandling af aktiniske keratoser

Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab

DDS nedsat ad hoc udvalg bestående af følgende medlemmer:

Merete Hædersdal, Bispebjerg Hospital (formand)
Anna Lamberg, Aarhus Universitetshospital
Hans Christian Wulf, Bispebjerg Hospital
Henrik Lorentzen, Aarhus Universitetshospital
Henrik Sølvsten, Speciallægepraksis Aalborg
Ida Marie Stender, Speciallægepraksis Charlottenlund
Michael Heidenheim, Roskilde Sygehus
Rikke Cvetkovski, Speciallægepraksis Hørsholm
Tine Vestergaard, Odense Universitetshospital
Ulrikke Lei, Gentofte Hospital

Korrespondance:

Merete Hædersdal mhaedersdal@dadlnet.dk

Dato for godkendelse: 22.09.2014

Indholdsfortegnelse:

- Kommissorium og formål
- Baggrund med hovedreferencer
- Relevante faktorer for valg af optimal behandling
- Behandlingsvejledning
- Kriterier for initiering, seponering og genbehandling
- Appendix 1: Habilitetserklæringer
- Appendix 2: Udvalgets arbejdsproces
- Appendix 3: Oversigt over karakteristika for behandlingsinterventioner
- Appendix 4: Skemaer med oversigt over eksisterende evidens for behandlingsinterventioner

Kommissorium og formål:

1. Udvalget skal udarbejde behandlingsvejledninger samt prioriterede rekommandationer for kirurgiske og medicinske behandlinger af aktiniske keratoser (AK).
2. Der skal udarbejdes kriterier for initiering, seponering og genbehandling af AK.
3. Særskilt skal udarbejdes vejledning for behandling af AK hos immunsupprimerende patienter.
4. Guidelines skal udarbejdes i henhold til GRADE skabelon.

Baggrund:

AK betragtes som præmaligne forandringer, der primært findes i stratum basale i epidermis og klinisk først ses som små, rødlige forandringer i solskadet hud. Der kommer tiltagende keratinisering, der føles som sandpapir og kan ses i sidelys (AK grad 1). Når keratiniseringen bliver direkte synlig taler man om AK grad 2 og når keratiniseringen bliver tyk, AK grad 3. Keratiniseringen kan blive op til 1 cm i tykkelse. Der er risiko for gennemvækst til dermis og den præmaligne tilstand er da progredieret til planocellulært karcinom (SCC). AK er primært en klinisk diagnose, hvor histologi anbefales ved atypisk klinik eller ved mistanke om invasiv vækst. Fra et tidligt stadie kan AK være let kløende, og når de bliver hyperkeratotiske kan de være både mekanisk og kosmetisk generende. Ca 80 % af AK sidder i solskadede områder på arme, i ansigt og skalp, hvor de kan blive ekstremt tykke. Størstedelen af AK forekommer i hud med field cancerization. Field cancerization er et klinisk begreb, som oprindeligt blev defineret ud fra biopsier og histologi. Begrebet beskriver klinisk aktinisk degenereret hud i et hudområde med varierende antal og grader af AK. I et prospektivt studie med 1 års observation har man fundet, at 60 % af SCC opstod i AK-læsioner. Der bør derfor ikke være diskussion om, at AK er en præmalign forandring i epidermis. Den årlige procentuelle udvikling fra AK til SCC er usikker, men opgørelser angiver konverteringsrater mellem 0.025% og 16% per år for immunkompetente personer, hvor forfatterens erfaring er i overensstemmelse med det laveste tal. Det er kendt, at konverteringsraten er signifikant højere for immunsupprimerede patienter. Således har organ transplanterede patienter (OTP) i Danmark op til 140 gange forøget risiko for at udvikle SCC i forhold til baggrundsbefolkningen. Tumorerne er mere aggressive end hos immunkompetente personer, der ses hurtigere vækst, øget risiko for metastasering, og metastaserne udvikles ofte i yngre alder. Metastasering af SCC er rapporteret at forekomme hos 8-12% af OTP i forhold til hos 0,5-4% af ikke-transplanterede personer. Ringe prognose for metastaserende SCC betyder, at hudcancer forårsager ca. 5% af den samlede mortalitet for OTP.

AK kan behandles med fysiske, destruktive behandlinger og med farmakologiske, non-destruktive behandlinger. Fysiske behandlingsformer anvendes sædvanligvis direkte mod AK læsioner, såkaldt læsions-rettet behandling, mens topikale farmakologiske behandlinger hyppigst anvendes på større hudområder, såkaldt område-behandling.

Det er primært usikkerheden om, i hvor høj grad der sker en malign udvikling, der har medført faglig diskussion og uenighed om, hvornår og hvordan man bør behandle AK. Overordnet set

vurderes det, at risikoen er lav for malign transformation. Det er dog vigtigt at være opmærksom på individuelle forskelle og risikofaktorer, ligesom AK bør opfattes som en hudlidelse med udbredt epidermal aktinisk degeneration, snarere end en isoleret lokal hudlæsion. Derfor anvendes som udgangspunkt område-behandlinger til patienter med multiple AK, field cancerization og tidligere carcinom. Det endelige behandlingsvalg bør afhænge af evidens for behandlingernes effektivitet og bivirkningsprofil, ligesom individuelle faktorer bør tages i betragtning; jvf afsnit nedenfor.

En oversigt over kvaliteten af den eksisterende evidens præsenteres i Tabel I for fysiske og farmakologiske interventioner. Evidensen anføres separat for henholdsvis immunkompetente og immunsupprimerede patienter, ligesom virkningsmekanismen for de forskellige interventioner angives. For immunkompetente patienter kan det sammenfattende konkluderes, at kvaliteten af evidens stort set er ens for topikale område-behandlinger, hvilket betyder, at andre faktorer spiller en afgørende rolle i beslutning omkring behandlingsvalg. Evidens-niveauet for curettage er noget lavere, men behandlingen er indiceret, særligt når der ønskes væv til histologisk undersøgelse.

I appendix 3 præsenteres en oversigt over karakteristika med fordele og ulemper ved de forskellige behandlingsinterventioner.

Detaljerede evidensskemaer for de individuelle behandlingsinterventioner fremgår af Appendix 4.

Væsentlige nøgle- og oversigtsreferencer

- Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR et al. Topical pharmacotherapy for skin cancer. Part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (6): 965.e1-965.e12
- Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR et al. Topical pharmacotherapy for skin cancer. Part II. Clinical applications. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (6): 979.e1-979.e12
- Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013; 169 (2): 250-9.
- Togsverd-Bo K, Sørensen SS, Haedersdal M. Organtransplanterede patienter har behov for intensiv kontrol og behandling af hudcancer. *Ugeskrift for Læger*. 2013; 175 (20): 1408-11.
- Gupta AK, Paquet M, Villaneuva E, Brintnell W. Interventions for Actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004415. doi: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (6): 651-9.
- De Berker D, McGregor JM, Hughes. Guidelines for the management of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222-30.

Tabel I: Oversigt over kvalitet af eksisterende evidens for relevante behandlinger til immunkompetente og immunsupprimerede patienter med aktiniske keratoser			
Intervention	Virkningsmekanisme	Immunkompetente patienter	Immunsupprimerede patienter
Topikale område-behandlinger			
Diclofenac	NSAID præparat. Hæmning af cyclooxygenase med hæmmed angiogenese og øget apoptose	A	A
5-Fluoruracil	DNA- og RNA syntese hæmmer via enzymatisk hæmning af dannelsen af thymidin	A	B
Imiquimod	Immunrespons modifier med stimuleret dannelse af cytokiner	A	B
Ingenol mebutat	Dobbelt virkningsmekanisme med initial cellenekrose efterfulgt af immunaktivering via protein kinase C	A	Utilstrækkelige data
PDT	Fotokemisk reaktion med dannelse af protoporfyrin IX og cytotoxiske frie iltradikaler	A	A
Retinoider topikale	Interaktion med celleproliferation og celledifferentierende effekt	B	B
Fysiske behandlinger			
CO₂ laser resurfacing	Termisk ablation	C	Utilstrækkelige data
Cryoterapi	Kulde-induceret nekrose	A	B
Curettage	Fjernelse af dysplastisk væv	D	D
Kemisk peeling	Kaustisk destruktion af epidermale celledag	C	Utilstrækkelige data
Systemiske behandlinger			
Capecitabin	Prodrug af fluoruracil. DNA- og RNA syntese hæmmer	D	C
Retinoider	Interaktion med celleproliferation og celledifferentierende	B	B

A: Høj kvalitet;

ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie

B: Moderat kvalitet;

ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper

C: Lav kvalitet;

ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier

D: Meget lav kvalitet;

ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området

Relevante faktorer for valg af optimal behandling:

Eksisterende evidensniveau er en vigtig parameter for valg af behandling. Der er imidlertid andre forhold, som må tages i betragtning for at opnå en optimal behandling til den enkelte patient.

I praksis er behandlingstiden en vigtig faktor. Denne varierer fra én enkelt behandling udført af læge/sygeplejerske til 90 dages hjemmebehandling med påsmøring x 2 daglig af patienten selv. Det er således evident, at *patient compliance* har afgørende betydning for valg af behandling. En anden overordentlig vigtig faktor for valg af behandlingsstrategi er patientens *risiko for* udvikling af hudcancer, hvor følgende faktorer nødvendiggør intensiveret område-behandling; lys hudtype, tidligere hudcancer, mange AK'er, og/eller field cancerization, der involverer større områder med mange kliniske og subkliniske forandringer. Patienter i *immunsuppressiv behandling* har en velkendt og markant øget risiko, og beskrives derfor særskilt. Andre vigtige faktorer for valg af behandling er kravet om *kosmetisk acceptabelt resultat*, grad og varighed af *behandlings-induceret inflammation og downtime*, godkendt størrelse for *behandlingsareal* samt *anatomisk lokalisation*. Sidstnævnte da det er velkendt at AK på ekstremiteter responderer dårligere på behandling og derfor medfører behov for flere behandlings-sessioner. Det kosmetiske resultat udgør en særlig vigtig problemstilling for patienter med AK, da de fleste behandlinger foretages i synlige områder som ansigt, bryst og hænder. Kryoterapi og curettage er her mindre egnede, da de kan give anledning til permanent depigmentering, og da de ikke er velegnede til område-behandling.

Opsummerende er det således væsentligt, at behandlingsvalg baseres på en overordnet vurdering ud fra flere faktorer så som evidens for en given behandling, patientens risikofaktorer og sygdommens sværhedsgrad, ligesom inter-individuelle hensyn og sociale livsbetingelser bør tages i betragtning. De følgende behandlingsvejledninger er foretaget ud fra ovenstående kriterier, mens økonomiske forhold ikke er taget i betragtning.

Behandlingsvejledning:

Behandlingsvejledninger samt prioriterede rekommandationer angives i Tabel II for hhv. immunkompetente og immunsupprimerede patienter og for forskellige typiske kliniske præsentationsformer af AK.

Det er valgt at fokusere på hovedgrupper af interventioner frem for individuelle præparater, da valg af behandling hos den enkelte patient afgøres ud fra flere overordnede faktorer end kun de enkelte behandlings effektivitet.

Eksempelvis gives således overordnede rekommandationer for hhv. i) 5-FU med og uden salicylsyre, ii) imiquimod 3,75% og 5%, iii) ingenol mebutat 150 og 500 mikrogram/g, iiiii) PDT baseret på ALA- og MAL-induceret protoporphyrin IX, forbehandling med fx laser samt lysaktivering med rødt diodelys eller dagslys. Dog kan dagslys-PDT med fordel overvejes i perioden april – oktober pga. fordelagtig ressource- og bivirkningsprofil samt sammenlignelig effekt med konventionel PDT med rødt diodelys.

Tabel II: Oversigt over anbefalede behandlinger til immunkompetente og immunsupprimerede patienter med aktiniske keratoser

Klinisk præsentation	Topikale medicinske område-behandlinger						Fysiske behandlinger				Systemiske behandlinger	
	Diclo	5-FU	Imi	Ing Meb	PDT	Reti	CO2	Cryo	Cur	Peel	Cape	Reti syst
Immunkompetente patienter												
Solitære grad 1 AK*	••	•••	•••	•••	•••	••	•	•••	••	•	--	--
Solitære grad 2, 3 AK	•	••	••	••	•••	•	•	•••	•••	•	--	--
Field cancerization og / eller konfluerende AK	••	•••	•••	•••	•••	••	•	•	•	•	--	••
Immunsupprimerede patienter												
Solitære grad 1 AK	•	••	••	•	•••	•	•	•••	••	•	•	••
Solitære grad 2,3 AK	•	••	••	•	•••	•	•	•••	•••	•	•	••
Field cancerization og / eller konfluerende AK	••	••	••	•	•••	•	•	•	•	•	•	••

Forkortelser: Diclo = Diclofenac, 5-FU = 5-Fluoruracil, Imi = Imiquimod, IngMeb = Ingenol mebutat, PDT = Photodynamisk terapi, Reti = Retinoider topikale, CO₂ = CO₂ laser resurfacing, Cryo = Cryoterapi, Cur = Curettage, Peel = Kemisk peeling, Cape = Capecitabin, Reti syst = Systemiske retinoider

Stærk rekommandation ••• De fleste patienter bør modtage interventionen

Svag rekommandation •• Patienter får mulighed for interventionen, men beslutningen tages individuelt

Ingen rekommandation • Individuel beslutning

Ingen rekommandation -- Behandling anvendes ikke

*Behandling anbefales kun hvis multiple elementer (> 5 AK indenfor et anatomisk område)

Det skal bemærkes at:

- Den enkelte patient kan have flere præsentationsformer og dermed behov for at kombinere behandlingsmodaliteter
- Alle patienter med AK bør ved første konsultation tilrådes og instrueres i anvendelse af solprofylakse
- Synlig lokalisation i fx ansigt, skalp, bryst favoriserer medicinsk behandling mhp at undgå depigmentering efter fysiske behandlinger
- Til patienter med ikke-optimal compliance kan med fordel anvendes PDT, hvor behandling udføres af læge-sygeplejerske, eller ingenol mebutat, der kun anvendes i få dage og evt appliceres af klinikpersonale
- Immunsupprimerede patienter udgør en patientgruppe med særlige problemstillinger og deraf særlige forhold for valg af behandling
- PDT indledes ved forbehandling af huden med curettage; især vigtigt ved tykke elementer
- Det er vist, at gentagne behandlinger med PDT til organtransplanterede patienter kan forebygge nye AK og bør her foretrækkes frem for læsionel behandling, f.eks. med curettage eller cryoterapi
- Diclofenac er særligt velegnet til større behandlingsområder, også hos organtransplanterede patienter

Kriterier for initiering, seponering, og genbehandling:

Immunkompetente patienter:

- Det anbefales, at behandling initieres til patienter med:
 - Multiple ru grad 1 AK (> 5 AK indenfor et anatomisk område) og/eller grad 1 AK lokaliseret på aktinisk degenereret hud med field cancerization
 - Grad 2 og 3 AK
- Der anbefales ikke behandling til få solitære grad 1 AK med mindre elementerne er lokaliseret på synlig aktinisk degenereret hud.
- AK er udtryk for grundlæggende solskadet hud med deraf følgende kronicitet og recidiv-tendens efter behandling. Genbehandling kan foretages, når ovennævnte kriterier opfyldes.
- Immunkompetente patienter med AK skal ikke følges efter endt behandling, men kan genhenvises ved recidiv eller nye elementer. For et fåtal af patienter med svært aktinisk degenereret hud eller multiple AK kan det være relevant med fast kontrol.

Immunsupprimerede patienter:

- Det anbefales, at behandling initieres for alle typer af AK, uafhængig af sværhedsgrad eller lokalisering.
- Genbehandling foretages ved recidiv af AK eller ved insufficient behandlingsrespons. Særlig vigtigt er det for OTP, at gentagne behandlinger med PDT har vist at kunne forebygge nye AK hvorfor PDT som område-behandling er særligt velegnet til denne patientgruppe
- Patienterne følges livslangt af dermatolog pga den immunsuppressive behandling

Appendix 1: Habilitetserklæringer

Navn	Virksomhed	Tilknytning
Anna Lamberg	Ingen interessekonflikter	
Hans Christian Wulf	Galderma Leo Pharma Leo Forskningsfond Novartis Novo	Undervisningshonorar, rejselegater Forskningsmidler, undervisningshonorar Forskningsmidler, undervisningshonorar Undervisningshonorar Aktionær indenfor seneste 3 år
Henrik Lorentzen	Abvie Almirall Leo Pharma Roche	Undervisningshonorar Advisory board Advisory board, undervisningshonorar Advisory board
Henrik Sølvsten	Ingen interessekonflikter	
Ida Marie Stender	Leo Pharma	Advisory board
Merete Hædersdal	Almirall Galderma Leo Pharma Procter & Gamble	Forskningsmidler, undervisningshonorar Forskningsmidler, undervisningshonorar, medforfatter Forskningsmidler, undervisningshonorar, medforfatter Forskningsmidler, undervisningshonorar, medforfatter
Michael Heidenheim	Abvie Almirall Galderma Leo Pharma Meda	Advisory board Advisory board Advisory board, undervisningshonorar Advisory board Foredragsholder
Rikke Cvetkovski	Abvie	Advisory board, undervisningshonorar
Tine Vestergaard	Leo Pharma Bristol-Myers Squibb	Undervisningshonorar Undervisningshonorar
Ulrikke Lei	Ingen interessekonflikter	

De anførte habilitetserklæringer gælder aktuelle samarbejdsrelationer per 1.6.2014 og fremgår af Sundhedsstyrelsens hjemmeside og ved personlige oplysninger fra udvalgets medlemmer.

Appendix 2: Udvalgets arbejdsproces

- Nedsættelse af udvalg januar 2014
- Initieringsmøde Munkebjerg januar 2014 med definition og fordeling af arbejdsopgaver
- Individuelle arbejdsopgaver med litteratursøgning og klassifikation af interventioners evidens
- Møde Købehavn marts 2014 med gennemgang af indhentet evidens og indledende drøftelser vedr. relevante faktorer for rekommandation og valg af behandlinger
- Individuelle arbejdsopgaver med udfærdigelse af oversigtsskemaer for tilgængelig evidens
- Møde Odense maj 2014 med opsummering over interventioners evidens og påbegyndt drøftelse af behandlingsvalg- og strategier for forskellige patientkategorier
- Skriveproces påbegyndt maj 2014
- Guideline tilrettes ved email korrespondance
- Telefonmøde ultimo juni med henblik på final gennemdrøftelse og justering af rekommandationer og rapport
- Guidelines indsendes til DDS primo juli 2014
- Høringsfase, deadline 25.8.2014 for høringssvar
- Indkomne kommentarer cirkuleret blandt udvalgets medlemmer
- Final, revideret version indsendt til DDS bestyrelsen d. 31.08.2014
- Godkendt af DDS d. 22.09.2014

Appendix 3: Oversigt over karakteristika for behandlingsinterventioner angivet ud fra forfatterens erfaringer med fordele og ulemper

Intervention	Fordele ved behandling	Ulemper ved behandling
Topikale område-behandlinger		
Diclofenac	<ul style="list-style-type: none"> • Velegnet til større områder med AK med/uden field cancerization • Minimale lokale hud-bivirkninger 	<ul style="list-style-type: none"> • Mindre god effekt end øvrige topikale farmakologiske behandlingsmidler • Langvarig behandlingstid (60-90 dage), hvilket kræver optimal patient compliance
5-Fluoruracil	<ul style="list-style-type: none"> • Velegnet til AK med/uden field cancerization • Velegnet til større områder • Excellent kosmetisk resultat • Få bivirkninger • Kort down-time 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU uden salicylsyre kræver udleveringstilladelse • Længerevarende hjemmebehandling, 2-12 uger afhængig af præparat og respons • Kræver optimal patient compliance
Imiquimod	<ul style="list-style-type: none"> • Velegnet til AK med/uden field cancerization • Excellent kosmetisk resultat • 3,75% imiquimod: Velegnet til større hudområder (ex hele ansigtet, skalp, ekstremitet) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5% imiquimod: Begrænset areal • Ofte kraftige lokalreaktioner • Langvarig down-time • Lang behandlingstid, hvilket forudsætter god patient compliance
Ingenol mebutat	<ul style="list-style-type: none"> • Velegnet til AK med/uden field cancerization • Excellent kosmetisk resultat • Kortvarig hjemmebehandling, 2-3 dage. • Kan evt. udføres af klinik personale ved ikke-optimal patient compliance. • Kortvarig down-time (1-2 uger) 	<ul style="list-style-type: none"> • Begrænset areal • Kan give kraftige lokalreaktioner

<p>Konventionel PDT med rødt diodelys</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Velegnet til AK med/uden field cancerization; også tykke AK pga indledende curettage som en del af procedure • Velegnet til større hudområder (ex hele ansigtet, skalp, ekstremitet) • Behandlingen udføres af sygeplejerske/læge • Optimal compliance • Begrænset til en behandlingsdag. • Kortvarig down-time, op til ca 1 uge • Excellent kosmetisk resultat 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressourcetung behandling • Smerteproblematik • Kræver specielt lampeudstyr
<p>Dagslys PDT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Som anført ovenfor for konventionel PDT • Ingen eller få smerter ved behandling 	<ul style="list-style-type: none"> • I DK begrænset til sæsonen: april-oktober
<p>Retinoider topikale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mest velegnet til store områder med AK. • Kun få bivirkninger 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke indregistreret i Danmark. Mindre god effekt på AK i forhold til øvrige topikale midler (som diclofenac)
<p>Fysiske behandlinger</p>		
<p>Cryoterapi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hurtig og effektiv behandling • Mest velegnet til solitære tykke men også tynde AK • Behandlingen udføres af læge • Kortvarig downtime < 1 uge • Kan med fordel anvendes som en kombinations behandling med andre behandlingsmidler mod AK 	<ul style="list-style-type: none"> • Kan medføre ubehag / smerte under selve behandlingen men kortvarig. • Bulladannelse • Risiko for varige depigmenteringer. • Anvendes ikke til område-behandling
<p>Curettage</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mest velegnet til tykke solitære AK • Behandlingen kontrolleret af læge • Tillader histologisk undersøgelse af curettagepræparat • Kortvarig down-time 1-2 uger • Kan med fordel anvendes som en kombinations behandling med andre behandlingsmidler mod AK 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko for varige depigmenteringer • Anvendes ikke til område-behandling

Appendix 4: Skemaer med oversigt over eksisterende evidens for interventionerne

Topikale feltbehandlinger:

- 4A Diclofenac
- 4B 5-Fluoruracil
- 4C Imiquimod
- 4D Ingenol mebutat
- 4E Photodynamisk terapi; PDT
- 4F Retinoider topikale

Fysiske behandlinger:

- 4G CO₂ laser resurfacing
- 4H Cryoterapi
- 4I Curettage
- 4J Kemisk peeling

Systemiske behandlinger:

- 4K Capecitabin
- 4L Retinoider

Intervention	4A: DICLOFENAC
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p>X A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<p>1: Pirard D, 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</p> <p>2: McEwans, Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses, Australas J Dermatol. 1997</p> <p>3: Wolf, Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses, Pharmacology and therapeutics, 2001</p> <p>4: River, Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel, British Journal of Dermatology; 2002</p> <p>5: Gebauer, Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of actinic keratoses, Austr. J of Derm, 2003</p>
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fleste studier med relative kort follow-up • Længste follow-up 24 uger med komplet respons hos 29% mod 17% i placebo-gruppen. (McEwans, 1997) • Metaanalyse (364 pt) viste 39.1% komplet remission efter endt behandling. • Network meta-analyse af outcome baseret på Cochrane review (Gupta 2013) konkluderer: 5-FU>ALA-PDT≈IMI≈IMB≈MAL-PDT>DCF/HA>placebo • Fordele: Generelt veltålt. Kan anvendes på større områder: Max 8 g dagligt. Forventet brug pr 5x5cm: 0.5 g (ærtestørrelse) • Bivirkninger: hudirritation, kløe, erosioner. Hyperæstesi/paræstesi sv.t behandlede område 	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p>X A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<p>1: Ulrich et al, Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses, Eur J Dermatol, 2010</p> <p>2: Ulrich et al, Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. Br. J Derm. 2007 May; 156 Suppl 3: 40-2</p>
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et CRT: Ulrich 2010: 32 organ transplanterede 24 DCF/HA, 8 vehikel. 16 ugers behandling. 4 uger efter behandling: <ul style="list-style-type: none"> - Komplet respons 41% versus 0% i vehikel gruppen. - 45% af pt med komplet respons fortsat uden recidiv efter 24 mdr. Ingen udviklede AKIII eller SCC i det behandlede område. - Sikkerhed: ingen systemiske reaktioner. 	

Intervention	4B: 5-FLUORURACIL +/- SALICYLSYRE
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens	X A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)
Væsentligste ref (max 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Rahvar M et al. Immunotherapy 2012; 4(9): 939-945. 2) Gupta AK et al. Br J Dermatol 2013; 169: 250-259. 3) Askew DA et al. Int J Dermatol 2009; 48: 453-463. 4) Krawtchenko N et al. Br J Dermatol 2007; 157 (suppl.2): 34-40. 5) Stockfleth et al. BJD 2011; 165:1101-1108
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total clearance 49-53% (op til 12 mdr.s follow-up) • Percent lesions cleared 98.0 % (4 weeks) and 93.8 % (24 weeks) <p><u>Krawtchenko et al.:</u> Sustained clearance individual lesions (12 months): Imiquimod: 73% (19/26) 5% 5-FU: 54% (13/24) Cryotherapy: 28% (7/25) Imiquimod treatment of AK resulted in superior sustained clearance and cosmetic outcomes compared with cryosurgery and 5-FU. Imiquimod should be considered first line therapy for sustained treatment of AK.</p> <p><u>Gupta et al.:</u> The interventions should be ranked as follows: 5-FU 5.0 % > 5-FU 0.5 % >ALA-PDT≈IMI≈IMB≈MAL-PDT>cryotherapy>DFS>placebo</p> <p><u>Stockfleth et al. Low-dose 5-fluoruracil in combination with salicylic acid:</u> <u>Complete response (week 20):</u> 0.5 % 5-FU/SA: 55.4 % DFS: 32.0% Vehicle: 15.1% Percentage lesions cleared: 0.5 % 5-FU: 74.5% DFS: 54.6%_Vehicle: 35.5%</p>	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens	X B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)
Væsentligste ref	Ingham AI et al.. Australas J Dermatol 2014; Marts13: Epub ahead of print
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complete clearance rate 63% (8 weeks) and 0 % (12 months) • Partial clearance 100 % (8 weeks) and 71 % (12 months) • Mean AK clearance 98 % (8 weeks) and 79 % (12 months) • 5-FU appears to be efficacious and safe treatment for AK in RTR. 	

Intervention	4C: IMIQUIMOD
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens Sæt 1 kryds	<p><input checked="" type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<p>1: <i>N Krawtchenko et al.</i> A randomized study of topical 5% imiquimod vs topical 5-FU vs cryoterapy in immunocompetent patients with AK: a comparison of clinical and histological outcomes including 1 year follow –up, BJD 2007; 157 (suppl 2): 34-40</p> <p>2: <i>A. Alomar et al .</i> Vehicle –controlled randomized , double-blind study to access safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days / week in one or two courses of treatment of actinic keratosis on the head. BJD 2007, 157, 133-141</p> <p>3: <i>J Jorizzo et al.</i> Vehicle controlled double-blind randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment of Ak on the head. JAAD, 2007; 57: 265-8</p> <p>4: <i>Lebwohl et al.</i> Imiguimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis : results from two phase III, randomized double-blind, parallel group , vehicle-controlled trials. JAAD 2004,50(5):714-21</p> <p>5: <i>CW Hanke et al:</i> Complete clearance is sustained for at least 12months after treatment of ak of the face or balding scalp via a daily dosing with imiquimod 3,75% or 2,75% cream. J Drugs Dermatol 2011,10(2): 165-170.</p>
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse af 5 randomiserede studier (n 1293) complete resolution af ak hos 50% af pt sammemlignet med 5% med control vehikel. • Network meta-analyse of outcome baseret på Cochrane review (Gupta 2013) konkluderer: 5-FU>ALA-PDT≈IMI≈IMB≈MAL-PDT>DCF/HA>placebo 	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens Sæt 1 kryds	<p><input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input checked="" type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<p>1: <i>Ulrich et al.</i> Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicenter randomized placebo controlled safety study og Imiguimod 5% cream for the treatment of AK in kidney, heart and livertransplant patients. BJD:2007: 157 suppl 2: 25-31</p> <p>2: <i>Ulrich et al.</i> Successfull treatment of multiple AK in organ transplant patients with topical 5% Imiguimod cream, a report of 6 cases. BJD 2006:155 (2): 451-4</p>
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <p>Studie 1 – Ulrich et al 2007: 43 patienter i 6 transplantationscentre: No graft rejection. Ingen påvirkede blodtal. Imiguimod 5% er et godt og sikkert alternative for multiple AK in organtransplanterede. Effekten den samme som hos immunkompetente</p> <p>Studie 2 – Ulrich et al 2006: Complete respons: 5/6, Partial Respons: 1 Lokalt appliceret imiguimod 5%: et godt behandlingsalternativ til OTR. Follow –up 14 måneder efter afsluttet behandling: ingen recidiv, ingen påvirkede blodtal</p>	

Intervention	4D: INGENOL MEBUTAT
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p><input checked="" type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<ol style="list-style-type: none"> Siller et al. Australas J Dermatol. 2009 Feb;50(1):16-22 [fase IIa] Lebwohl et. al. JAMA Dermatol. 2013;149:666-70 [12 måneders follow-up for respondere af pivotal studies. Andersen et al. JAAD;2009:60:934-43 [truncus+ekstr: complete cl.: 54,4%] pivotal studies (FASE III) <i>Clinical Review November 30, 2011.</i> Joanna Ku, MD. NDA 202833 PICATO™ (ingenol mebutate gel, PEP005 Gel) Berman et al. J Efficacy and safet of ingenol mebutate 0015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. Drugs Dermatol 2014; 13 (6): 741-7.
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsvarighed kort: 3 eller 2 dage for hhv. hoved og truncus/ekstremiteter. • Downtime 2 uger. • Respondere havde "sustained response" efter 12 måneder for 46 % (ansigt skalp) og 44 % (truncus og ekstremiteter). • Bivirkninger: Lokale. Ingen systemiske sammenlignet med placebo (Siller). • Elementer, der behandles: både grad I og II AK (hyperplastiske og hyperkeratotiske ej reg. Indikation). • 71 % af index elementer (5 pr. pt) viste complete clearance (lebwohl), field behandling krop: 54,4% total clearance (Anderson). • Efficacy i godkendelses-studier: se øverste rubrik. • Områdebehandling med Ing Meb efter cryo øger clearance af AK og reducerer fremkomst af nye læsioner (Berman) 	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p><input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	Ingen referencer identificeret
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <p>Utilstrækkelige data</p>	

Intervention	4E: PDT
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p>X A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<p>1: European Dermatology Forum; Guideline on Photodynamic therapy. In preparation</p> <p>2: Morton CA, Szeimies RM, Sideroff A et al. European guidelines for topical photodynamic therapy. Part 1. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27 (5): 536-44.</p> <p>3: Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 (6): 673-9.</p> <p>4: Szeimies RM, Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratoses: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 257-68.</p> <p>5: NICE Guidelines: PDT for NMSC including premalignant and primary non-metastatic skin lesions. 2006</p>
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • God evidens for at anvende PDT • Ansigt, skalp, tynde + moderat tykke AK: 81-92% komplet clearance, 3 mdr • 1 vs 2 tx: Tynde AK ens effekt (89 – 93%); Moderat tykke AK har fordel ved 2 beh 84% vs 70% (1tx), 3 mdr • Ansigt, skalp: PDT (87%) bedre end kryoterapi (76%) • Akrale AK responderer dårligere end AK i ansigt 	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p>X A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<p>1: Basset-Seguín et al. PDT for actinic keratosis in organ transplant patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 57-66</p> <p>2: Helsing P et al. Intensified fractional CO2 laser-assisted photodynamic therapy vs laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratosis and wart-like lesions : a randomized half-side comparative trial on dorsal hands. Br J Dermatol 2013; 169 (5): 1087-92.</p> <p>3: Wennberg AM et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. Transplantation 2008; 86(3):423-429.</p> <p>4: Piasserico S et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in organ transplant recipients. Transplant Proc 2007; 39 (6): 1847-50.</p> <p>5: Wulf HC et al. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. Acta Derm Venereol 2006; 86(1):25-28.</p>
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentagne behandlinger kan forsinke udvikling af nye AK hos organ transplanterede patienter (OTP). • OTP responderer generelt dårligere på behandling end immunkompetente ptts (48 Weeks, Immunkompetente 72% vs OTR 48% komplet respons) • Også effekt på tykke AK. Bedre respons på 2 vs 1 PDT sessioner 	

Intervention	4F: TOPIKALE RETINOIDER
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input checked="" type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1: S. Kang et al. JAAD 2003, 49, 83-90 2: Aurezai M et al, J Am acad Dermatol 1994; 30, 447-51 3: Misiewicz et al, J Am Acad Dermatol 1991; 24: 448-51 4: Kligman et al. Retinoids in Cutaneous Malignancy. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1991. Pp 66-73
Væsentligste konklusioner:	
<ul style="list-style-type: none"> • Partiel clearance 30-66% • Meget få bivirkninger (erytem, afskalning, brændende fornemmelse i huden) • Virkning sætter ind efter få ugers behandling og aftager over tid. • Højere koncentration er relateret til flere irriterende bivirkninger. 	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input checked="" type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1: Euvrad S et al, Lancet 1992; 340: 48-49
Væsentligste konklusioner:	
<ul style="list-style-type: none"> • Gennemsnitlig reduktion af total antal AK: 30% (på ekstremiteter), ingen us for ansigt og scalp • Kun få bivirkninger (som hos de immunkompetente) 	

Intervention	4G: CO2 LASER RESURFACING
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input checked="" type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1) Iyer-S et al. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. <i>Lasers Surg med</i> 2004;34(2):114-9 2) Sherry-SD et al. Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> 2007 Jun;65(6):1135-9 3) Fulton-JE et al. Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO2 lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. <i>Dermatol Surg</i> 1999 sep;25(9):729-32 4) Ostertag-JU et al. Recurrence rates and long term follow-up of laser resurfacing as a treatment for widespread actinic keratoses on the face and scalp. <i>Dermatol Surg</i> 2006 Feb;32(2):261-7
Væsentligste konklusioner:	
<p>Få små retrospektive studier. Effekten må til dels være behandler-afhængig.</p> <p>Resultater med effektivitet op til 90% et enkelt retrospektivt studie med langtidseffekt uden recidiv hos 44% efter 39 mdr., men i samme studie også 48% med hypopigmentering.</p>	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	Der er ikke fundet studier med CO2 laser resurfacing for organtransplanterede
Væsentligste konklusioner:	
Utilstrækkelige data.	

Intervention	4H: KRYOTERAPI
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p><input checked="" type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Foley P et al. J Drugs Dermatol. 2011 Dec; 10(12):1432-8. 2. Kaufmann R et al. Br J Dermatol. 2008 May; 158(5):994-9. 3. Morton C et al. Br J Dermatol. 2006 Nov; 155(5):1029-36. 4. Freeman M et al. J Dermatolog Treat. 2003 Jun; 14(2):99-106. 5. Szeimies RM et al. J Am Acad Dermatol. 2002 Aug; 47(2):258-62.
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <p>Effekten af kryoterapi er veldokumenteret. Lesion CR efter 3-12 mdr: 68-88%.</p> <p>Effekten afhænger af frysetiden. I ovennævnte studier udføres kryoterapi meget forskelligt, derfor ikke evidens for et behandlingsregime, men et kvalificeret bud er 10-20 sec x2.</p> <p>Ikke velegnet til fieldterapi.</p> <p>Dårligere kosmetisk resultat end f.eks. PDT eller imiquimod.</p>	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<p><input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie)</p> <p><input checked="" type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper)</p> <p><input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier)</p> <p><input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)</p>
Væsentligste ref (max 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wennberg AM et al. Transplantation. 2008 Aug 15; 86(3):423-9.
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <p>Der foreligger ét RCT med MAL-PDT vs. kryoterapi (eller curettage, excision, laser). Der findes ingen forskel på antallet af nye AK efter 27 mdr. i de to grupper.</p>	

Intervention	4I: CURETTAGE + EL-KAUSTIK
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input checked="" type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1. Dréno B et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar 11 (Epub)
Væsentligste konklusioner: Anvendes ofte, men dårlig evidens. Mulighed for histologi. Giver ar. Indiceret for få, hyperkeratotiske AK.	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input checked="" type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1. Ng J et al. Cancer Treat Res. 2009; 146: 447-60.
Væsentligste konklusioner: Kan anvendes, se i øvrigt for immunkompetente.	

Intervention	4J: KEMISK PEELING
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input checked="" type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1) Lawrence-N et al. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic acid vs 5% fluoracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. Arch Dermatol 1995; 131:176 2) Hantash-BM et al. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. Arch Dermatolo 2006 142(8):976-82 3) Tse-Y et al. A clinical and histological evaluation of two medium-depth peels. Glycolic acid versus Jessner's trichloroacetic acid. Dermatol Surg 1996; 22(9):781-6
Væsentligste konklusioner:	
<p>Få små studier med kort opfølgningstid og effekter, der er behandler-afhængig.</p> <p>Resultater med effektivitet på ca. 80% op til 1 år efter behandling.</p>	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	Der er ikke fundet studier med chemical peeling for organtransplanterede
Væsentligste konklusioner:	
Utilstrækkelige data.	

Intervention	4K: CAPECITABIN (XELODA®)
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input checked="" type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1) Lewis KG et al. Inflammation of actinic keratosis during capecitabine therapy. Arch Dermatol 2004; 140: 367-8.
Væsentligste konklusioner:	
<ul style="list-style-type: none"> • Effekt på aktiniske keratoser er beskrevet som bifund i forbindelse med behandling med capecitabine for intern malign sygdom. 	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input checked="" type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1) Jirakulaporn T et al. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. Clin Transplant 2011; 25: 541-548 2) Endrizzi B et al. Capecitabine to Reduce Nonmelanoma Skin Carcinoma Burden in Solid Organ Transplant Recipients. Dermatologic Surgery 2013; 39: 634-645
Væsentligste konklusioner:	
<ul style="list-style-type: none"> • Enkelte studier. Signifikant reduktion i forekomst af AK, SCC og BCC. • Cirka 1/3 af patienterne ophører behandlingen pga. bivirkninger. • Der er ikke set rebound fænomen ved ophør. • På baggrund af ovenstående case serier kan konkluderes, at capecitabin behandling kan overvejes til udvalgte patienter med flere spinocellulære karcinomer mhp. at nedbringe antallet af aktiniske keratoser og den associerede SCC udvikling. 	

Intervention	4L: SYSTEMISKE RETINOIDER
IMMUNKOMPETENTE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input checked="" type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1: Moriarty et al , the Lancet Febr 13, 1982 2: Hughes et al J Am Acad Dermatol. 1988, 18: 522-529 3: Majewski et al . The Lancet. 1994; 344: 1510-1511 4: George et al. Australas J Dermatol. 2002; 43: 269-273
<p>Ældre studier, De fleste baseret på case studies, forskellig konc. og behandlingsvarighed. Kort follow-up. Peger I retning af en samlet reduction i antal AK omkring 30-40%.</p> <p>Der er registeret en del bivirkninger (teratogenicitet, hovedpine, ledsmerter, leucopenia, anemia, cheilitis, udtørring af øjne, conjunctivitits, epistaxis, irritativ dermatitis, forhøjede leverenzymmer, forhøjede TG og kolesterol).</p> <p>Mange dropouts I studierne.</p> <p>Der er beskrevet risiko for rebound effekt ved ophør af behandling.</p>	
IMMUNSUPPRIMEREDE PATIENTER	
Kvalitet evidens <i>Sæt 1 kryds</i>	<input type="radio"/> A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie) <input checked="" type="radio"/> B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper) <input type="radio"/> C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier) <input type="radio"/> D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området)
Væsentligste ref (max 5)	1: R.G.L de Sévaux et al. JAAD 2003; 49, 407-12 2: Bavinck J Clin Oncol 1995 3: Shuttleworth et al. Q J Med. 1988; 68: 717-725 4: Rook et al. Transplantation.. 1995: 59: 714-719
<p>Væsentligste konklusioner:</p> <p>Som beskrevet ovenover ved immunkompetente. 30-40% reduktion i total antal AK. Samme bivirkningsprofil.</p>	