



# **Behandling av aktiniska keratoser: En kartläggande litteraturöversikt över behandlingsalternativ tillgängliga inom primärvården**

Författare:  
Vassili Kalbin, ST-läkare  
Närhälsan Slottsskogen Vårdcentral

Rapport: 285296 (rapportnr FoU i VGR), 2025

## **Litteraturstudie 2025**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/285296>

Utförd under ST i allmänmedicin  
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

### **Handledare:**

Junmei Miao Jonasson, docent och universitetslektor, Göteborgs universitet

Andreas Fors, FoU-strateg och professor, FoU primär och nära vård Göteborg och Södra  
Bohuslän

### **Studierektor:**

Erik Åberg, Specialist i Allmänmedicin, ST-studierektor

# Sammanfattning

## Bakgrund

Aktiniska keratoser (AK) är vanliga, hudförändringar som förekommer på solexponerade hudområden främst hos äldre individer. De betraktas som premaligna lesioner som kan utvecklas till skivepitelcancer. Eftersom AK är vanligt förekommande inom primärvården är det viktigt med kunskap kring behandlingsalternativen och deras fördelar samt nackdelar för ett individanpassat beslut.

## Syfte

Att kartlägga och sammanställa befintlig jämförande forskning avseende de tre tillgängliga behandlingsalternativ som används i svensk primärvård vid aktiniska keratoser – imikvimod, 5-fluorouracil och kryoterapi – med fokus på klinisk effekt, histologisk utläkning samt kosmetiska resultat.

## Metod

En kartläggande litteraturöversikt genomfördes enligt Arksey och O'Malley. Databaserna PubMed och Embase användes. Inklusionskriterierna var randomiserade kontrollerade studier publicerade mellan 1990 och 2025, som jämförde minst två av behandlingarna.

## Resultat

Imikvimod och 5-fluorouracil visade högre klinisk och histologisk effekt än kryoterapi. Imikvimod bedömdes ha bäst kosmetiskt utfall medan 5-fluorouracil visade lägst risk för utveckling av skivepitelcancer fyra år efter behandling. Kryoterapi hade i dessa studier sämre effekt men är enkelt och snabbt att genomföra samt ställer inte samma krav på patientföljsamhet.

## Konklusion

De inkluderade studierna visade att Imikvimod och 5-fluorouracil uppvisar bättre resultat än kryoterapi vid behandling av AK, särskilt vid fältbehandling. Val av behandling bör individualiseras med hänsyn till patientens behov, lesionstyp, följsamhet och kosmetiska önskemål. Noggrann klinisk uppföljning rekommenderas, särskilt viktig vid högriskpatienter.

## Nyckelord

Aktiniska keratoser, imikvimod, 5-fluorouracil, kryoterapi, primärvård, skivepitelcancer, behandlingsval

# Bakgrund

En Aktinisk keratos (AK) är en ytlig solskada i hudens yttre lager epidermis och är mycket vanligt hos den vuxna befolkningen. Exakta prevalensen i Sverige är okänd men en studie i nederländerna visade att 38% av personer över 55 år gamla hade en eller flera aktiniska keratoser (1). De förekommer oftast på solexponerade hudområden och korrelerar väl med sammanlagda exponeringen för solens ultraviolettera strålning. Aktiniska keratoser kan förekomma redan vid 20 års ålder men är betydligt vanligare hos patienter som är över 50 år gamla (1).

Obehandlade aktiniska keratoser kan utvecklas till invasiv skivepitelscancer (SCC) (2). Enligt Regionala cancercentrum (3) är hudcancer (inte inkluderande malignt melanom) den näst vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor i Sverige. Över 9000 nya fall av skivepitelscancer diagnosticeras årligen, vilket är nästan dubbelt så många fall som för 10 år sedan, och gör det till en av de cancerformer vars incidens ökar snabbast i landet (3).

Olika behandlingsalternativ finns men i denna studie granskas de som är tillgängliga inom primärvården i Sverige. Läkemedelskommittén i Västra Götalands regionen publicerar ”REKlistan” (4) där de listar rekommenderade behandlingar för olika sjukdomar. De skriver (4) att ”Rekommendationerna är grundade på vetenskaplig dokumentation avseende effekt och säkerhet, farmaceutisk ändamålsenlighet, kostnadseffektivitet och miljöaspekter”. Avseende behandlingen av aktiniska keratoser rekommenderar de antingen expektans, kryoterapi vid enstaka aktiniska keratoser eller imikvimod alternativt 5-flourouracil vid fältbehandling.

Kryoterapi är en icke-specifik behandlingsmetod som använder flytande kväve för att skapa en separation mellan epidermis och dermis, vilket leder till destruktion av såväl dysplastiska som friska celler (5). 5-flourouracil är en pyrimidinanalog som utgör en antimetabolit mot tumörer. Den stör DNA-syntesen genom att blockera den tymidylatsyntetasförmedlade omvandlingen av deoxiuridylsyra till tymidylsyra (6). Imikvimod fungerar som en agonist till toll-liknande receptor 7 (TLR7). Substansen stimulerar immunsvaret till att angripa dysplastiska celler genom att inducera syntes och frisättning av cytokiner (7).

Enligt REK-listan så presenteras de som likvärdiga alternativ utan ett förstahandsalternativ eller vidare diskussion kring de olika behandlingarnas för- och nackdelar. Denna studie kartlägger och jämför befintlig jämförande forskning avseende de olika behandlingarna. Eftersom AK är vanligt förekommande inom primärvården är det viktigt med kunskap kring behandlingsalternativen och deras fördelar samt nackdelar för ett individanpassat beslut.

# Syfte/frågeställning

Syftet med denna litteraturöversikt är att kartlägga och sammanställa befintlig jämförande forskning kring de tillgängliga behandlingsalternativen för aktiniska keratoser som används inom svensk primärvård – imikvimod, 5-fluorouracil och kryoterapi – med avseende på klinisk effekt, histologiskt utläkning samt kosmetiska resultat.

## Metod

Denna kartläggande litteraturöversikt enligt Arksey & O'Malley (8) bygger på PICO-modellen (Population, Intervention, Comparison, Outcome), för att formulera fokuserade kliniska frågeställningar.

## Identifiering av forskningsfråga

En PICO enligt nedan användes för att identifiera forskningsfrågan:

P: Män och kvinnor med aktiniska keratoser

I: Behandlade med imikvimod-kräm (Aldara), 5-fluorouracil-salva (Tolak) eller kryoterapi.

C: Jämförelse mellan dessa behandlingar

O: Avseende kliniska, histologiska samt kosmetiska resultat

## Studieurval

Litteratursökningen gjordes maj 2025 i databaserna PubMed och Embase, som är två av de mest använda databaserna för biomedicinsk och klinisk forskning. Söksträngen etablerades under handledning av en vetenskaplig bibliotekarie vid Biomedicinska biblioteket på Göteborgs Universitet. Den färdiga söksträngen kombinerade söktermer kopplade till aktiniska keratoser, de utvalda behandlingsmetoderna, och utfallsmått såsom kliniska, histologiska samt kosmetiska resultat. Den söksträng som användes i databaserna var:

**((("actinic keratosis"[Title/Abstract] OR "actinic keratoses"[Title/Abstract]) AND ("cryosurgery"[Title/Abstract] OR "cryotherapy"[Title/Abstract] OR "imiquimod"[Title/Abstract] OR "5-fluorouracil"[Title/Abstract] OR "fluorouracil"[Title/Abstract])) AND ("histologic"[All Fields] OR "histological"[All Fields] OR "clinical outcome"[All Fields] OR "squamous cell carcinoma"[All Fields]))**

### ***Inklusionskriterier:***

1. Studietyper: Randomiserade, kontrollerade studier (Eng. Randomized controlled trials – RCT)
2. Jämförde effekt av minst 2 ovannämnda behandlingsalternativ mot aktiniska keratoser
3. Studier med etiskt godkännande

### ***Exklusionskriterier:***

1. Artiklar ej fritt tillgängliga i fulltext via VGRs e-bibliotek
2. Studier som behandlade andra åkommor än aktiniska keratoser, inklusive skivepitels cancer och andra sorters cancer.
3. Studier ej tillgängliga på svenska eller engelska.

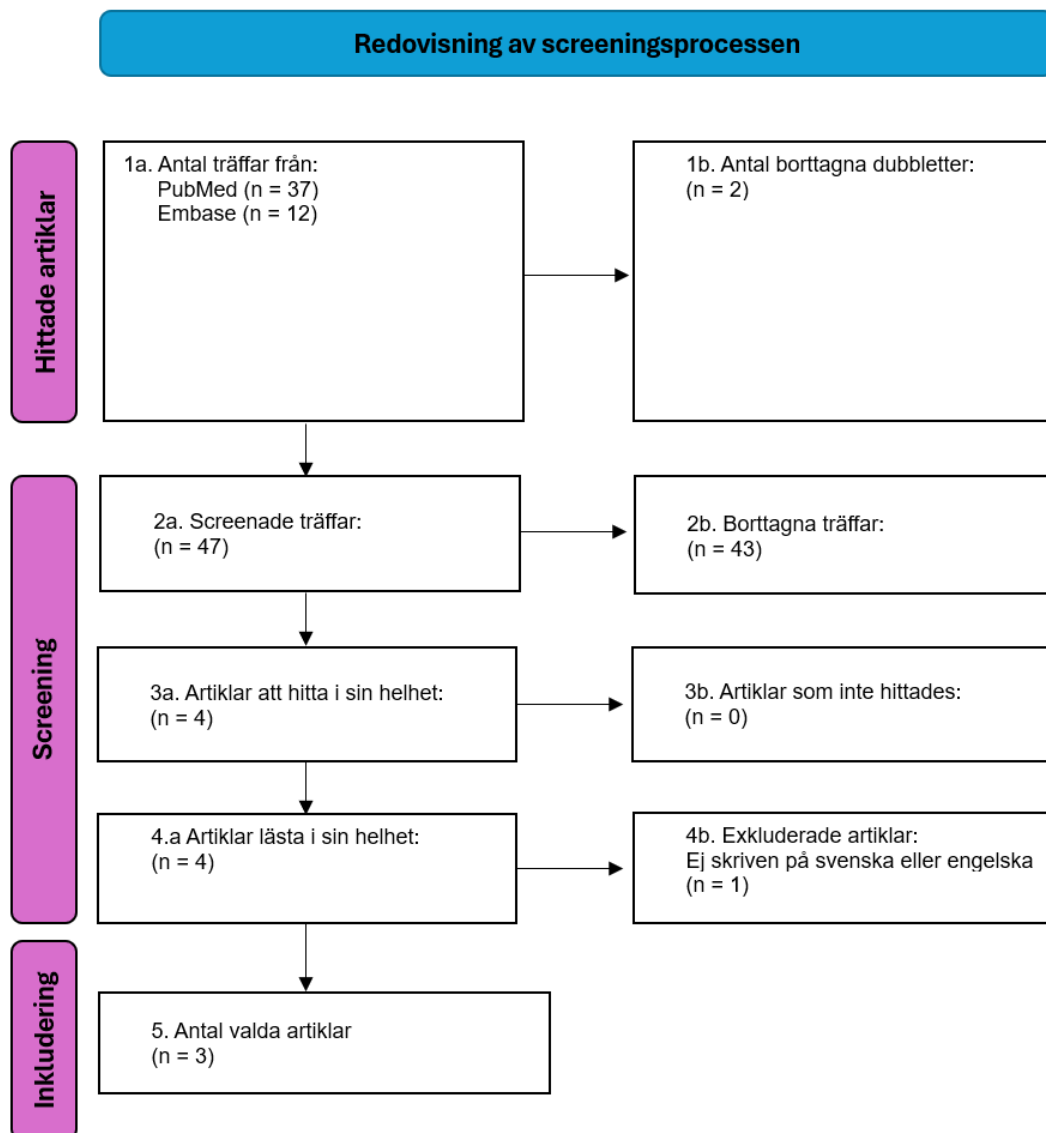
Först togs dubletter bort från det initiala resultatet. Därefter screenades artiklarnas titlar och abstrakt för relevans utifrån inklusions- och exklusionskriterier. Slutligen lästes artiklarna i helhet för att avgöra vilka som skulle inkluderas i litteraturöversikten. Endast RCT-studier valdes ut för denna studie för att minimera risken för bias genom slumpmässig fördelning av deltagare till olika behandlingsgrupper.

## **Etiska överväganden**

Då detta är en litteraturöversikt baserad på tidigare publicerade studier fanns det inget behov av att genomföra en etisk prövning. Det gjordes dock en etisk bedömning av de inkluderade artiklarna, där samtliga granskades avseende deras etiska överväganden. Att endast inkludera studier med dokumenterat etiskt godkännande var ett medvetet val för att säkerställa att forskningen bedrivits med respekt för deltagarnas integritet, säkerhet och utfördes med informerat samtycke.

# Resultat

Totalt 49 träffar hittades med denna söksträng, 37 via PubMed och 12 via Embase. Efter att ha exkluderat 2 stycken dubletter kvarstod 47 artiklar. Av dessa uppfyllde 43 inte kriterierna, i flera fall på grund av att de studerade effekten av dessa läkemedel på andra sjukdomar, eller att de jämförda andra sorters behandlingar som inte finns tillgängliga inom svenska primärvården. Totalt fyra stycken artiklar passade in både avseende inklusionskriterier och exklusionskriterier, men en utav dem var skriven på spanska. Slutligen valdes tre stycken artiklar ut för denna litteraturöversikt efter genomförd screeningprocess.



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocess enligt PRISMA (9)

## **Studiekaraktäristika**

De tre inkluderade studierna publicerades mellan år 2007 och 2022 och genomfördes i Tyskland (två studier) och USA (en studie). Totalt omfattade studierna 765 deltagare. Samtliga studier jämförde effekten av minst två av följande behandlingsalternativ: 5-fluorouracil, imikvimod och kryoterapi. Två av studierna fokuserade främst på klinisk och histologisk utläkning samt kosmetiskt resultat, medan en studie hade långtidsuppföljning med fokus på förekomst av invasiv skivepitelcancer efter behandling. Studiedeltagarna var vuxna patienter med flera AK, huvudsakligen lokaliserade till ansikte eller skalp.

### ***Krawtchenko et al. (10), Tyskland***

Denna randomiserade kontrollerade studie genomfördes i Tyskland och inkluderade totalt 75 immunokompetenta patienter med minst fem AK i ansiktet eller hårbotten. Studien jämförde tre behandlingsgrupper: 5% imikvimod applicerat tre gånger per vecka i fyra veckor, 5% 5-fluorouracil applicerat två gånger dagligen i fyra veckor, samt kryokirurgi med flytande kväve i 20–40 sekunder per lesion. Utfallsmåttin inkluderade klinisk och histologisk läkning vid kontroll, recidivfrekvens efter tolv månader samt kosmetiskt utfall. Resultaten visade att imikvimod hade den högsta hållbara behandlingsframgången och bäst kosmetiskt resultat jämfört med de övriga metoderna.

### ***Simon et al. (11), Tyskland***

Simon et al genomförde en randomiserad och explorativ fas 2-studie i Tyskland, där 66 patienter med histologiskt bekräftad hyperkeratotisk AK (grad II–III) inkluderades. Patienterna randomiserades till två grupper: den ena behandlades med en topikal lösning innehållande 0.5% 5-fluorouracil och 10% salicylsyra (5-FU/SA) dagligen i sex veckor, och den andra med kryokirurgi (en eller två behandlingar med tre veckors mellanrum). Primärt utfallsmått var histologisk läkning av lesionerna efter behandling. Sekundära mått inkluderade återfall, kosmetiskt utfall och biverkningar. Studien visade att 5-FU/SA gav signifikant bättre läkning och färre återfall jämfört med kryoterapi.

### ***Ahmady et al. (12), USA***

Ahmady et al genomförde en randomiserad klinisk prövning i USA, där 624 vuxna patienter med aktiniska keratoser randomiserades till behandling med 5% fluorouracil (5-FU), 5% imikvimod, methylaminolevulinat-baserad fotodynamisk terapi (MAL-PDT) eller 0,015% ingenolmebutat. Studien genomfördes inom Kaiser Permanente Northern California och det primära utfallet var förekomst av histologiskt bekräftad cSCC inom det behandlade området under en uppföljningstid på fyra år. Resultatet visade att risken för cSCC var lägst efter behandling med 5-FU (2,2%) och högst efter imikvimod (5,8%). Studien belyser vikten av noggrann uppföljning hos patienter med AK och behov av upprepad behandling

Tabell 1. Sammanställning av inkluderade studier

Författare, år, land	Syfte	Population, antal deltagare	Jämförda behandlingar, applikationsfrekvens, frystid	Utfallsmått	Huvudresultat	Slutsats
Krawtchenko et al. (10) 2007 Tyskland	Jämföra effekten av 5% imikvimod, 5% 5-fluorouracil och kryokirurgi för behandling av AK	75 immunokompetenta patienter med $\geq 5$ aktiniska keratoser	IMIQ: 3 ggr/v i 4v 5-FU: 2 ggr/dag i 4v Kryokirurgi: 20–40s/lesion	Klinisk och histologisk läkning efter avslutad behandling, samt recidiv efter 12 månader, kosmetiskt utfall	IMIQ hade bäst hållbar klinisk ( $p = 0,03$ ) och histologisk effekt ( $p = 0,03$ ) samt kosmetiskt resultat ( $p = 0,01$ ) (Recidiv efter 12 månader: 27% IMIQ vs 46% 5-FU vs 72% kryokirurgi ( $p = 0,0001$ ))	Imikvimod är effektivare än 5-FU och kryokirurgi, särskilt vid långtidseffekt och kosmetik
Simon et al. (11) 2015, Tyskland	Utvärdera effekt av 0.5% 5-FU + 10% salicylsyra jämfört med kryokirurgi för behandling av hyperkeratotiska AK	66 patienter med grad II–III hyperkeratotisk AK	5-FU/SA: dagligen i 6 v Kryokirurgi: upp till 2 behandlingar, 3 v mellanrum	Histologisk läkning efter 6 månader, kosmetiskt utfall, biverkningar	Histologisk läkning: 62.1% (5-FU/SA) jämfört med 41.9% (kryokirurgi). Recidiv 39.4% jämfört med 84.8% ( $p = 0,0001$ )	5-FU/SA effektivare än kryokirurgi för hyperkeratotisk AK, med färre recidiv
Ahmady et al. (12) 2022, USA	Utvärdera risken för invasiv skivepitelcancer vid olika behandling för AK	624 patienter med $\geq 5$ AK	5-FU: 2ggr/dag i 4v IMIQ: 3ggr/v i 4v MAL-PDT: en session Ingenolmebutat: 1gång/dag 3d	4-årig risk för invasiv skivepitelcancer i behandlat område	5-FU: 2,2% Imikvimod: 5,8% PDT: 3,6% Ingenolmebutat: 3,0%.	5-FU hade lägst långtidsrisk för skivepitelcancer. Noggrann uppföljning krävs.

AK = Aktinisk keratos: IMIQ = Imikvimod: 5-FU = 5-Flourouracil: 5-FU/SA = 5-Flourouracil med salicylsyra: MAL-PDT = Methyl aminolevulinat photodynamic therapy.

### ***Klinisk utvärdering***

Krawtchenko et al. (10) rapporterade att efter 14 veckor var det kliniska resultatet framgångsrikt (fullständig utläkning bedömd med dermatoskopi) i 96 % av fallen för 5-fluorouracil (23 av 24 patienter), 85 % för imikvimod (22 av 26 patienter) och 68 % för kryoterapi (17 av 25 patienter). Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant ( $p = 0,03$ ). Patienter som behandlades med 5-fluorouracil hade 41 % högre sannolikhet att uppnå klinisk utläkning jämfört med dem som fick kryoterapi. för imikvimod innebär visade studien 25 % högre sannolikhet för utläkning än kryoterapi (10).

Simon et al. (11) bekräftade att 5-fluorouracil var mer effektiv än kryoterapi för hyperkeratotiska AK. Histologisk clearance uppnåddes hos 62,1 % av patienterna med 5-fluorouracil jämfört med 41,9 % med kryoterapi. Sannolikheten för histologisk utläkning var 48 % högre i 5-fluorouracil-gruppen än i kryoterapigruppen. Recidiv vid 6-månadersuppföljning sågs hos 39,4 % i 5-fluorouracil -gruppen och 84,8 % i kryoterapigruppen (11).

Ahmady et al. (12) bidrog med långtidsdata där risken att utveckla invasiv skivepitelcancer vid 4 års kontroll var 2,2 % (95 % CI: 0,7–6,6 %) för patienter som behandlats med 5-fluorouracil och 5,8 % (95 % CI: 2,9–11,3 %) för patienter som behandlats med imikvimod (12).

### ***Histologisk utvärdering***

I studien av Krawtchenko et al. (10) utvärderades behandlingsrespons histologiskt cirka 6–8 veckor efter avslutad behandling (exakt tidpunkt varierade beroende på behandlingsgrupp). Vid denna tidpunkt hade 73 % av patienterna som behandlats med imikvimod (19 av 26), 67 % av dem som fått 5-fluorouracil (16 av 24), och 32 % av patienterna som behandlats med kryoterapi (8 av 25) uppnått fullständig histologisk remission, definierat som frånvaro av aktinisk keratos i biopsier tagna från behandlade områden. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant ( $p = 0,03$ ) (10).

### ***Kosmetiska resultat***

Imikvimod bedömdes ge det mest gynnsamma kosmetiska resultatet, vilket enligt Krawtchenko et al. (10) var signifikant bättre jämfört med både 5-fluorouracil och kryoterapi ( $p = 0,0001$ ). Även 5-fluorouracil uppvisade bättre kosmetiskt utfall än kryoterapi, som var associerad med en högre förekomst av ärrbildning och hypopigmenteringar. Dessa kosmetiska utvärderingar gjordes i direkt anslutning till behandlingsslut och vid uppföljning 12 månader efter behandlingen (10).

### ***Etiska överväganden i utvalda studier:***

Ahmady et al. (12) skriver att studien genomfördes med godkännande från Maastricht University Medical Center och dess etikkommitté. Simon et al. (11) rapporterar att studien genomfördes i enlighet med Helsingforsdeklarationen, godkändes av de regionala etikprövningsnämnderna vid respektive studiecenter, och samtliga deltagare gav sitt informerade samtycke. Krawtchenko et al. (10) skriver att studieprotokoll, patientinformation och samtyckesformulär granskades och godkändes av den oberoende etikkommittén vid Charité universitetssjukhus i Berlin, Tyskland.

## **Diskussion**

Denna litteraturöversikt visar att i inkluderade studier uppvisar både imikvimod och 5-fluorouracil bättre behandlingsresultat än kryoterapi vid aktiniska keratoser, både vad gäller klinisk och histologisk utläkning. Imikvimod framstår särskilt fördelaktigt när kosmetiskt resultat är viktigt för patienten, medan 5-fluorouracil uppnådde högst klinisk behandlingsframgång.

Kryoterapi hade sämre behandlingresultat i de granskade studierna men är samtidigt en snabb och enkel behandling som inte kräver att patienter applicerar en salva under flera veckors tid, vilket kan vara avgörande hos patienter med begränsad följsamhet, till exempel vid minnessvårigheter eller demenssjukdom (13).

Resultaten bör tolkas med viss försiktighet. Den mest omfattande studien av Krawtchenko et al (10) inkluderade en liten och homogen patientgrupp (n = 75), vilket begränsar möjligheten att generalisera resultaten. Dessutom varierade respektive metod kraftigt, vilket antyder att andra faktorer såsom behandlingsprotokoll, lesionstyp, och variation bland kliniska bedömare kan ha betydande inverkan.

Simon et al. (11), där 5-fluorouracil uppvisade bättre histologisk utläkning och lägre recidivfrekvens än kryoterapi. Ahmady et al. (12) tillför långtidsuppföljning efter 4 år, och visade att patienter med aktiniska keratoser som krävt kompletterande behandling, ha en klart ökad risk för att utveckla invasiv skivepitelcancer. Detta stödjer behovet av noggrann uppföljning hos högriskpatienter även efter behandling.

Det råder fortfarande osäkerhet kring i vilken utsträckning aktiniska keratoser övergår till skivepitelcancer. Enligt Fernández (2) saknas tillförlitliga biomarkörer som kan avgöra vilka lesioner som löper störst risk för malign transformation. Då risken ändå är relativt låg, finns

även alternativet att inte behandla, utan ha regelbundna uppföljningar och att endast behandla vid progress, även listat som ett alternativ i REK-listan (4).

I studien av Criscione et al. (14) deltog en högriskpopulation bestående av veteraner med omfattande solexponering och tidigare diagnostiserad skivepitelcancer. Under det första året efter behandling utvecklade endast 1 % av patienterna i 5-fluorouracil-gruppen invasiv skivepitelcancer, jämfört med 4 % i placebogruppern. Detta visar på en initial skyddseffekt. Dock försvann skillnaden vid fyra års uppföljning, då 11 % av patienterna i behandlingsgruppen och 12 % i placebogruppern utvecklade skivepitelcancer vilket tyder på att på att denna riskreducerande effekt kan vara övergående. Det är viktigt att betona att denna risk för utveckling av skivepitelcancer observerades i en specifik högriskgrupp (14). Patienter utan tidigare hudcancer eller med lägre solexponering har sannolikt en betydligt lägre grundrisk för progression till invasiv skivepitelcancer.

## **Tidigare angränsande forskning**

Resultaten i denna litteraturöversikt stämmer väl överens med vad som tidigare rapporterats i andra litteraturöversikter. Worley et al. (13) genomförde en omfattande systematisk översikt av behandlingar för aktiniska keratoser och fann, likt denna översikt, att både imikvimod och 5-fluorouracil är signifikant mer effektiva än kryoterapi när det gäller komplett klinisk och histologisk utläkning vid fältbehandling. De lyfter även att imikvimod generellt ger bättre kosmetiska resultat än både 5-fluorouracil och kryoterapi, vilket också överensstämmer med resultaten i Krawtchenko et al. (10).

Vidare konstaterar Del Regno et al. (15) att valet mellan topikala behandlingar och kryoterapi bör individualiseras baserat på lesionstyp, patientens följsamhet samt kosmetiska önskemål i primärvården. Detta är i linje med denna studies slutsats, att kryoterapi trots lägre effektivitet fortsatt har en roll, särskilt vid enstaka lesioner och hos patienter med nedsatt förmåga att fullfölja långvarig topikal behandling.

Båda översikterna påpekar att 5-fluorouracil kan ge starkare lokal reaktion än imikvimod, men också att detta kan korrelera med högre behandlingsrespons. I likhet med Ahmady et al. (2022) lyfter även Worley et al. att 5-fluorouracil verkar ge ett visst skydd mot framtida utveckling av invasiv skivepitelcancer, vilket ger stöd till att överväga detta alternativ för patienter med hög risk.

Del Regno et al. poängterar även vikten av att inkludera patientcentrerade utfallsmått som smärta, funktion och nöjdhet, vilket är parametrar som ofta förbises i RCT-studier men är centrala i primärvårdens kontext.

## Implikationer

Vid val av behandling bör man väga in flera faktorer som antal lesioner, om patienten har några besvär av dessa, patientens ålder, samsjuklighet, kosmetiska preferenser och följsamhet. Behandlingsstrategin bör vara individanpassad för patienten som man har framför sig.

## Generaliserbarhet

Generaliserbarheten av resultaten i denna litteraturöversikt är delvis begränsad av urvalet i de inkluderade studierna. Två av studierna (Krawtchenko et al. och Simon et al.) genomfördes i Tyskland och inkluderade relativt små och homogena patientgrupper, bestående av immunokompetenta vuxna med flera aktiniska keratoser lokaliserade till ansikte eller skalp. Patienter med samsjuklighet, olika eller lesioner på andra delar av kroppen var exkluderade. Detta kan påverka generaliserbarheten till primärvården i Sverige, där patientpopulationen är heterogen och inkluderar patienter med flertalet sjukdomar.

Studien av Ahmady et al. som inkluderade över 600 patienter i USA och har högre extern validitet tack vare fler deltagare och längre uppföljningstid. Dock är resultaten mest inriktade på långtidsrisk för skivepitelcancer, snarare än initial behandlingsrespons. Sammantaget bör resultaten tolkas med viss försiktighet, och behandlingsval i primärvården fortsatt individualiseras utifrån patientens förutsättningar.

## Styrkor och svagheter

En styrka med denna litteraturöversikt är dess tydliga fokus enligt PICO-modellen, vilket möjliggör en strukturerad analys av tre vanligt förekommande behandlingsalternativ för aktiniska keratoser i svensk primärvård. Urvalet av endast randomiserade kontrollerade studier stärker översiktens interna validitet. Genom att endast inkludera RCT-studier ökar den interna validiteten och gör det möjligt att med större säkerhet fastställa samband mellan intervention och utfall. En ytterligare styrka är att översikten inkluderar både kliniska, histologiska och kosmetiska utfall, vilket ger en helhetsbild av behandlingarnas effekt. En svaghet är det begränsade antalet inkluderade studier och deltagare, vilket påverkar resultatens generaliserbarhet. Dessutom varierar metodik och uppföljningstid mellan studierna, vilket påverkar jämförbarheten. Ett annat metodologiskt övervägande är att litteraturöversikten endast inkluderar RCT-studier. Även om detta stärker den interna validiteten, exkluderas därmed andra typer av studier som kan erbjuda viktig information om långtidseffekt, följsamhet, patientupplevelser och biverkningar i en vardagsklinik, faktorer

som ofta är bättre representerade i observationsstudier eller kohortdata. Genom att exkludera observationsstudier och andra studiedesigner kan man gå miste om värdefulla insikter från klinisk vardag, exempelvis data om långsiktig behandlingseffekt, patientupplevelser, biverkningar i större och mer heterogena populationer samt behandlingsföljsamhet i rutinmässig vård. Detta kan minska generaliserbarheten till primärvårdens verkliga kontext, där patienter ofta har samsjuklighet och varierande förutsättningar jämfört med de selekterade deltagare som vanligtvis inkluderas i RCT-studier.

## **Förslag för framtida forskning**

Det hade varit värdefullt med fler långtidsstudier (>12 månader) som belyser återfallsfrekvens och utveckling till skivepitelcancer i olika patientgrupper. För framtida forskning hade det varit intressant att komplettera RCT-studier med prospektiva kohortstudier eller registerbaserade analyser för att fånga upp effekt i verkligt kliniskt arbete. För att kunna fånga upp långtidsresultat (2-5 år) för att bättre kunna bedöma recidiv, långtidsbiverkningar och eventuell progression till skivepitelcancer. Det hade även varit intressant att ta del av patientrapporterade utfall som smärta och nöjdhet med kosmetiskt resultat. Kostnadseffektivitet och behandlingsföljsamhet är också viktiga faktorer inom primärvården man hade kunnat studera närmare.

## **Konklusion**

Dessa inkluderade studier visade att imikvimod och 5-fluorouracil uppvisar bättre kliniskt och histologiskt resultat jämfört med kryoterapi för behandling av aktiniska keratoser, med imikvimod som det mest kosmetiskt gynnsamma alternativet. Kryoterapi är fortsatt ett värdefullt alternativ vid enstaka lesioner eller där patienter inte vill, eller kan fullfölja en flera veckor lång behandlingsregim med biverkningar som rodnad, sveda och sårbildning. Val av behandling bör dock alltid anpassas efter individens behov, preferenser, och eventuell riskprofil. Man bör ha i åtanke patientens ålder, samsjuklighet, förväntad livslängd och ifall de har några besvär av aktiniska keratoserna. Med tanke på risken för återfall och potentiell progression till skivepitelcancer hos högriskpatienter, är noggrann klinisk uppföljning avgörande. Även om aktiniska keratoser sällan utvecklas till skivepitelcancer, och skivepitelcancer i de flesta fall är behandlingsbar, så kan en missad eller fördröjd upptäckt av

skivepitelcancer leda till svårläkta sår, mycket smärta och lidande för patienten, metastaser och i värsta fall ha dödligt utfall.

## Referenslista

1. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1971–8. doi:10.1038/jid.2013.133.
2. Fernández-Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: Pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):789–90. doi:10.1111/jdv.14104.
3. Regionala cancercentrum i samverkan. [Internet]. [citerad 2025 jun 15]. Tillgänglig: <https://cancercentrum.se/>
4. Västra Götalandsregionen. Reklistan [Internet]. [citerad 2025 jun 15]. Tillgänglig: <https://www.reklistan.vgregion.se/>
5. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 1):25–8.
6. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmaco-economic evaluation. *Cutis*. 2002;70(1):30–6.
7. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1498–502.
8. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616.
9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73. doi:10.7326/M18-0850.
10. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: A comparison of clinical and histological results. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:34–40. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08293.x.

- 11.** Simon JC, Spelman L, Berman B, Hofbauer GFL, Foley P, Novak B, et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% versus cryosurgery for the treatment of actinic keratosis in a Phase IV clinical setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(2):152–8. doi:10.1111/jdv.12256.
- 12.** Ahmady S, van der Pols JC, van der Leest RJT, van Asten L, Flohil SC, Reitsma JB, et al. Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(6):684–92. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0166.
- 13.** Worley B, Harikumar V, Reynolds K, Dirr MA, Christensen RE, Anvery N, et al. Treatment of actinic keratosis: A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2023;16(3):32–43.
- 14.** Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer.* 2009;115(11):2523–30. doi:10.1002/cncr.24296.
- 15:** Del Regno L, Catapano S, Di Stefani A, Cappilli S, Peris K. A review of existing therapies for actinic keratosis: Current status and future directions. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(5):1073–88. doi:10.1007/s13555-022-00761-3.