

Richtlijn actinische keratose (modulaire update 2017)



Colofon

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2823180
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Samenstelling van de werkgroep

| Werkgroepleden - modulaire herziening 2017 | Vereniging |
|--------------------------------------------|-----------------------|
| Dr. R.C. Beljaards (voorzitter) | NVDV |
| Dr. J.J.E. van Everdingen | NVDV |
| Dr. A.M.W. van Marion | NVVP |
| Dr. S. van der Geer-Rutten | NVDV |
| Dr. V. Sigurdsson | NVDV |
| Dr. R.J.T. van der Leest | NVDV |
| Dr. P.A.J. Buis | NHG |
| Mw. M. van Bekkum | HPN |
| Drs. S.A.T. Karsch | Arts-onderzoeker NVDV |
| Drs. A. Lamberts | Arts-onderzoeker NVDV |
| Drs. A.A.J. van der Sande | Arts-onderzoeker NVDV |

| Werkgroepleden - versie 2010 | |
|---------------------------------|-----------------------|
| Dr. R.C. Beljaards (voorzitter) | NVDV |
| Drs. R.J. Borgonjen | Arts-onderzoeker NVDV |
| Drs. J.W.M. Engelen | NVDV |
| Dr. J.J.E. van Everdingen | NVDV |
| Dr. A.M.W. van Marion | NVVP |
| Dr. K. Munte | NVDV |
| Dr. P.J.F. Quaedvlieg | NVDV |
| Dr. M.E.J.M. Verhaegh | NVDV |

HOOFDSTUKINDELING

| | |
|-------------------------------------------------|----|
| SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP..... | 2 |
| ALGEMENE INTRODUCTIE..... | 5 |
| AANLEIDING | 5 |
| DOELSTELLING | 5 |
| DOELGROEP..... | 5 |
| SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP | 5 |
| WERKWIJZE VAN DE WERKGROEP..... | 5 |
| WETENSCHAPPELIJKE BEWIJSVOERING..... | 6 |
| TOTSTANDKOMING VAN DE AANBEVELINGEN..... | 7 |
| IMPLEMENTATIE EN EVALUATIE | 7 |
| JURIDISCHE BETEKENIS VAN RICHTLIJNEN | 7 |
| AUTORISATIE | 8 |
| HERZIENING..... | 8 |
| AFKORTINGENLIJST..... | 8 |
| BESTAANDE RICHTLIJNEN..... | 9 |
| REFERENTIES..... | 9 |
| UITGANGSVRAGEN | 10 |
| AANBEVELINGEN..... | 11 |
| INLEIDING (VERSIE 2017)..... | 15 |
| DEFINITIE | 15 |
| ETIOLOGIE (VERSIE 2010) | 15 |
| EPIDEMIOLOGIE..... | 15 |
| KLINISCHE ASPECTEN (VERSIE 2017)..... | 17 |
| PATHOLOGIE (VERSIE 2017) | 20 |
| THERAPIE (VERSIE 2017)..... | 22 |
| GELOKALISEERDE THERAPIE, INTRAMURAAL..... | 24 |
| <i>Curettage, (shave)excisie</i> | 24 |
| <i>Cryotherapie</i> | 25 |
| VELDBEHANDELINGEN, INTRAMURAAL | 28 |
| <i>Conventionele PDT</i> | 28 |
| <i>Laserablatie</i> | 31 |
| <i>Chemische peeling</i> | 32 |
| VELDBEHANDELINGEN, EXTRAMURAAL | 33 |
| <i>Daglicht PDT</i> | 33 |
| <i>5-Fluorouracil crème</i> | 36 |
| <i>Imiquimod crème</i> | 38 |
| <i>Ingenolmebutaat crème</i> | 41 |
| OVERIGE THERAPIËN (VERSIE 2010)..... | 42 |
| <i>Diclofenac</i> | 42 |
| <i>Retinoïden</i> | 44 |
| <i>Colchicine</i> | 46 |
| <i>Masoprocol</i> | 46 |
| <i>T4 endonuclease V</i> | 46 |
| <i>Difluoromethyl-DL-ornithine (DFMO)</i> | 46 |
| KEUZE VOOR EEN BEHANDELING (VERSIE 2017) | 48 |
| PREVENTIE (VERSIE 2017) | 53 |
| CONTROLE/FOLLOW-UP (VERSIE 2017)..... | 55 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| SAMENVATTING EN MATRIX THERAPIEKEUZE (VERSIE 2017) | 58 |
| ROL VAN DE HUISARTS (VERSIE 2017) | 60 |
| BIJLAGEN | 62 |
| BIJLAGE 1A: AANVULLENDE ZOEKACTIE | 62 |
| BIJLAGE 1B: ZOEKSTRATEGIE PER UITGANGSVRAAG HERZIENING 2015 | 65 |
| BIJLAGE 2 KIRBY (2015): BEOORDELING BESTAANDE RICHTLIJNEN MET AGREE II | 71 |
| BIJLAGE 3: EVIDENCETABELLEN..... | 73 |
| BIJLAGE 4: OVERZICHT BELANGENVERKLARINGEN..... | 113 |

Algemene introductie

Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is de richtlijn in 2015-2016 herzien. Er is gekozen voor een gedeeltelijke herziening in de wetenschap dat er enkele nieuwe bevindingen in de literatuur waren verschenen (expert knowledge). Deze herziening werd noodzakelijk geacht, omdat de richtlijn uit 2010 op onderdelen was verouderd. Alle uitgangsvragen werden herzien en er werden twee nieuwe uitgangsvragen toegevoegd. De andere delen van de richtlijntekst zijn ongewijzigd gebleven. Waar de gedeeltelijke aanpassingen gevolgen hebben voor de rest van de tekst is daar zoveel mogelijk rekening mee gehouden.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Afbakening onderwerp

Deze richtlijn probeert adviezen te geven voor de diagnostiek en behandeling van actinische keratose (AK) en dient als leidraad voor de dermatoloog. In de richtlijn wordt morbus Bowen summier behandeld, mogelijk dat hier in een toekomstige herziening nader op wordt ingegaan. Patiënten met immuunsuppressieve medicatie zijn meegenomen in de richtlijn, evenals de controle en de (secundaire) preventie van AK's. Buiten het bestek van deze richtlijn valt de combinatiebehandeling van AK's. Voor plaveiselcelcarcinoom (PCC), melanoom en basaalcelcarcinoom (BCC) wordt verwezen naar de respectievelijke gelijknamige richtlijnen (beschikbaar op www.oncoline.nl en www.huidarts.info).

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep, waartoe behoren: dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten en huidverpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen en pathologen. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Naast de afgevaardigden van de verschillende beroepsgroepen is er ook een patiëntenvertegenwoordiger betrokken geweest bij de ontwikkeling van de richtlijn. Omdat er geen vereniging voor patiënten met AK bestaat is via Huidpatiënten Nederland (HPN) een huidpatiënt betrokken geweest bij het ontwikkelproces, die de patiëntenbelangen in acht heeft genomen.

Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 1,5 jaar aan een conceptrichtlijntekst. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntanalyse uitgevoerd en werden uitgangsvragen geformuleerd. Deze uitgangsvragen werden onder de werkgroepleden verdeeld. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden samenvattingen van de literatuur, formuleerden conclusies hieruit en schreven aanbevelingen met motivatie vanuit de literatuurconclusie en andere overwegingen. De teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in april 2010 aan alle betrokken instanties werd aangeboden. Tevens werd men in staat

gesteld om via websites van de desbetreffende instanties commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt. In 2015 werd de richtlijn herzien aan de hand van de geformuleerde uitgangsvragen weergegeven in het hoofdstuk *Uitgangsvragen*.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Daarbij ligt de nadruk op de behandeling. De diagnostiek van AK levert zelden problemen op.

Alle gepubliceerde literatuur in de elektronische databases Medline, Embase en Cochrane Central zijn van juli 1986 tot juli 2005 bij een systematische review doorzocht middels de volgende zoekstrategie:

'treatment' en een van de volgende sleutelwoorden: 'actinic keratosis', 'aktinic keratosis', 'actinic keratoses', 'aktinic keratoses', 'solar keratosis', 'solar keratoses', 'senile keratosis', 'senile keratoses', 'actinic cheilitis', 'pre-malignant skin disease'.

De resultaten hiervan werden aangevuld met een literatuurzoekactie door een informatiedeskundige van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie bijlage 1 voor de volledige zoekactie). Dit voor de periode 2005-september 2008. De resultaten van deze beide zoekacties zijn vergeleken, waar nodig samengevoegd en referenties werden nagegaan voor andere mogelijk te includeren artikelen. Daarnaast werd er ten behoeve van de secties epidemiologie, risicofactoren en etiologie onderstaande zoekactie uitgevoerd. Eveneens naar analogie van een zoekactie bij een systematische review. [Quaedvlieg 2016]

'actinic keratosis', 'aktinic keratosis', 'actinic keratoses', 'aktinic keratoses', 'solar keratosis', 'solar keratoses' in combinatie met 'squamous cell carcinoma', 'skin', 'risk factor', 'risk factors', 'etiology', 'development', 'carcinogenesis', 'precancerous', 'pre-cancerous', 'epidemiology', 'pre-malignant skin lesions'.

Bij de modulaire herziening in 2017 is de zoekopdracht geüpdate. Aan de hand van opgestelde uitgangsvragen zijn er zoekopdrachten verricht in de Medline, Embase en Cochrane databases naar nieuwe evidence. De zoektermen zijn bijgevoegd in bijlage 1b.

De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper' (c) studietype. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs volgens de EBRO methodiek. Zie tabel 1 voor de indeling.

Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond

van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;

B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

1 1 systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2

2 ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

3 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje "samenvatting van de literatuur". De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, en er zal in de specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter

beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (initiatiefnemer)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlands Huisarts Genootschap (NHG)

Van Huidpatiënten Nederland (HPN) hebben we nog geen officiële reactie ontvangen. Geleverd commentaar werd puntsgewijs beoordeeld en besproken door de werkgroep waarna aanpassingen in de richtlijn werden doorgevoerd. Er werd teruggekoppeld aan de werkvereniging hoe het commentaar verwerkt werd.

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken één keer per jaar de literatuur te bekijken om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de beroepsgroep(en) te verspreiden.

Afkortingenlijst

| | |
|-------|----------------------------------------------------------|
| 5-FU | 5-fluorouracil |
| AGREE | Appraisal of Guidelines Research & Evaluation |
| AK | actinische keratose |
| ALA | aminolevulaanzuur |
| BCC | basaalcelcarcinoom |
| CFH | Commissie Farmaceutische Hulp |
| CR | Complete remissie |
| DFMO | difluoromethyl-dl-ornithine |
| DSAP | Disseminated superficial actinic porokeratosis |
| EDF | European Dermatology Forum |
| EMA | European Medicines Agency |
| GA | glycolic acid |
| HPN | Huidpatiënten Nederland |
| HPV | humaan papillomavirus |
| MAL | methyl aminolevulinaat |
| NHG | Nederlands Huisartsen Genootschap |
| NMSC | non-melanoma skin cancer |
| NSAID | non-steroidal anti inflammatoiry drugs |
| NVDV | Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie |
| NVVP | Nederlandse Vereniging voor Pathologie |
| PCC | plaveiselcelcarcinoom |
| PDT | fotodynamische therapie |
| PICO | patiënt intervention comparison outcome |
| PR | partiële remissie |
| RCT | randomized controlled trial |
| RR | relatief risico |
| SPF | sun protection factor |
| TCA | trichloorazijnzuur |
| TLR | Toll-like receptor |
| UV | Ultra violet |
| UV-A | ultraviolet-A |

Bestaande richtlijnen

In bijlage 2 wordt een overzicht gegeven van drie bestaande richtlijnen, die in de studie van Kirby et al. uit 2015 met behulp van het Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II)-instrument zijn beoordeeld. De richtlijn 'Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia' uit 2008 scoorde het hoogst. [The AGREE Enterprise 2013, Basal cell carcinoma 2008, Kirby 2015]

Referenties

- The AGREE Enterprise. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II) Instrument 2013. www.agreetrust.org.
- Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. Sydney: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, 2008.
- Kirby JS, Scharnitz T, Seiverling EV, Ahrns H, Ferguson S. Actinic Keratosis Clinical Practice Guidelines: An Appraisal of Quality. Hindawi Publishing Corporation. Dermatol Res Prac. Volume 2015, Article ID 456071, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/456071>
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? Eur J Dermatol 2006;16;335-9.

Uitgangsvragen

Klinische aspecten

Uitgangsvragen:

- Zijn er hoogrisicolaesies te identificeren en wat zijn de consequenties voor de behandeling?
- Zijn er hoogrisicopatiënten te identificeren en wat zijn de consequenties voor de behandeling?

Pathologie

Uitgangsvraag: Welke vorm van diagnostiek is nodig?

Therapie

Uitgangsvragen:

- Is het noodzakelijk/wenselijk om actinische keratose (AK) te behandelen?
- Wat is de effectiviteit van de verschillende behandelingen voor AK, mede in relatie tot de bijwerkingen en kosten?

Keuze van behandeling

Uitgangsvraag: Wat is de voorkeursbehandeling, en is daar een volgorde in aan te geven?

Preventie

Uitgangsvraag: Welke vormen van preventie zijn zinvol?

Controle/follow-up

Uitgangsvragen:

- Is nacontrole bij patiënten met behandelde AK zinvol?
- Zo ja, welke vorm en frequentie van nacontrole wordt geadviseerd?

Rol van de huisarts

Uitgangsvraag: Wat is de rol van de huisarts bij de behandeling van AK?

Aanbevelingen

Klinische aspecten (versie 2017)

De term “field cancerization” is niet van toepassing op actinische keratosen (AK's). Een betere term is “actinische veldveranderingen”.

Indien een AK-inflammatie/induratie, een diameter > 1 cm, snelle toename omvang, bloed, erytheem, spontane pijn of ulceratie toont die duiden op een verhoogd risico op ontwikkeling tot een plaveiselcelcarcinoom (PCC) is behandeling geïndiceerd, bij voorkeur door middel van chirurgische verwijdering i.v.m. mogelijkheid tot histologisch onderzoek.

Patiënten die immuungecompromitteerd zijn, verdienen bijzondere aandacht, vanwege een verhoogde kans op het ontwikkelen van AK's en PCC's.

Patiënten met multipale AK hebben een hogere kans op het ontwikkelen van non-melanoma huidkanker.

Pathologie (versie 2017)

Bij klinische twijfel over de differentiële diagnose AK of PCC is een weefselonderzoek met onderliggend stroma, dus een biopsie met voldoende diepte of chirurgische excisie, noodzakelijk.

Therapie – algemeen (versie 2017)

Ofschoon het om oncologische redenen niet noodzakelijk is solitaire AK's vroegtijdig te behandelen, beveelt de werkgroep aan dit wel te doen indien de patiënt dit wenst op basis van de informatie die de arts verschaft over de voor- en nadelen van de behandeling.

Therapie – gelokaliseerd, intramuraal (versie 2017)

Curettage, (shave) excisie

De werkgroep is van mening dat excisie geen plaats heeft in de behandeling van AK's, tenzij er twijfel bestaat over de diagnose (uitsluiten PCC) en histologische bevestiging wenselijk is.

Curettage en shave excisie kunnen aangewend worden voor de behandeling van solitaire hyperkeratotische AK's. Bij grotere lichaamsoppervlakken verdienen niet-chirurgische behandelmodaliteiten de voorkeur.

Cryotherapie

De werkgroep is van mening dat wanneer AK's met cryotherapie behandeld worden, behandeling door middel van cryospray de voorkeur verdient. De adviescontacttijd is afhankelijk van de grootte en diepte van de laesie.

Cryotherapie is een effectieve behandeling voor solitaire AK's. Wanneer er sprake is van actinische veldveranderingen, dus een regio met zonneshade, kan cryopeeling een alternatief zijn.

Vanwege de vertraagde wondgenezing op de onderbenen, is het behandelen van AK's op die lokalisatie met cryotherapie af te raden.

Therapie – veldbehandelingen, intramuraal

Conventionele fotodynamische therapie (PDT) (versie 2017)

PDT is een effectieve behandeling voor AK's. PDT is inzetbaar als behandeling bij AK in geval van uitgebreide afwijkingen over een groot huidareaal. De meerwaarde ten opzichte van eenvoudiger en goedkopere behandelingen bij solitaire afwijkingen is niet aangetoond.

De inzetbaarheid van PDT wordt beperkt door pijn. Voor bestrijding van de pijn zijn geen eenduidige behandelingschema's voorhanden.

Laserablatie (versie 2017)

De mening van de werkgroep is dat er in ervaren handen een plaats is voor de CO₂/Erbium-YAG laser bij de behandeling van AK en actinische cheilitis. Echter, er zijn voldoende andere behandelmodaliteiten beschikbaar die minder belastend zijn voor de patiënt, bewezen effectief zijn, en bovendien minder kostbaar zijn: de aanschaf en afschrijving van laserapparatuur is immers aanzienlijk.

Bij patiënten met uitgebreide AK's op een atrofische kale schedel bij wie het gehele gebied is behandeld, is vanwege de vertraagde wondgenezing voorzichtigheid geboden. Dit is onafhankelijk van de gebruikte therapie.

Chemische peeling (versie 2017)

Chemische peeling met eenmalige Jessner/TCA 35% is een effectieve behandeling voor uitgebreide en multipole AK's in het gelaat. De behandeling wordt dan ook aanbevolen als een goed alternatief voor 5-FU-behandeling, vooral bij patiënten die een eenmalige behandeling wensen en patiënten bij wie de therapietrouw als laag wordt ingeschat.

Therapie – veldbehandelingen extramuraal

Daglicht PDT (versie 2017)

Daglicht PDT is een effectieve behandeling als behandeling bij AK, maar is slechts inzetbaar in geval van a) dunne laesies (type I-AK's) en b) bij uitgebreide afwijkingen over een groot huidareaal.

De applicatie vooraf van een chemische sunblocker strekt tot de aanbeveling

De behandeling dient te worden beperkt tot dagen met voldoende daglicht in de atmosfeer (maart-oktober)

5-Fluorouracil (versie 2017)

Voor grote aangedane lichaamsoppervlakten is behandeling met 5% 5-FU 2dd gedurende 4 weken een goede therapiekeuze. Nacontrole na 3 maanden wordt aanbevolen. Bij incomplete respons volgt nabehandeling.

Het is van belang de patiënt voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.

Imiquimod (versie 2017)

Imiquimod 5% is een effectief therapeutisch middel voor de behandeling van grotere huidarealen met AK's (geregistreerd tot maximaal 20 cm²).

De aan te bevelen behandelingsduur is 4 weken met een frequentie van 3 keer per week. Therapie-evaluatie vindt plaats na beëindiging van de behandeling waarna besloten kan worden de behandeling zo nodig nog eens te herhalen gedurende 4 weken met een frequentie van 3 keer per week.

Het is van belang de patiënt voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.

Ingenolmebutaat (versie 2017)

Ingenolmebutaat is een effectief therapeutikum met name voor de behandeling van huidarealen (geregistreerd tot maximaal 25 cm²) en dunne AK's.

De aan te bevelen behandelingsduur is 3 opeenvolgende nachten voor het gelaat (0,015% dosis) en 2 opeenvolgende nachten voor romp/extremiteten (0,05% dosis). Therapie-evaluatie vindt plaats na ongeveer 8 weken waarna besloten kan worden de behandeling zo nodig nog eens te herhalen.

Het is van belang de patiënt voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.

Therapie - overige therapieën (versie 2010)

Diclofenac

Behandeling van AK's met diclofenacgel wordt niet aanbevolen.

Retinoïden

Retinoïden zijn bij de behandeling van AK's onvoldoende effectief. Primaire behandeling van AK's door middel van retinoïden wordt daarom niet aanbevolen.

Colchicine, masoprocol, T4 endonuclease V, Difluoromethyl-dl-ornithine

De diverse overige therapieën worden vanwege het ontbreken van eenduidige studies en wisselende effectiviteitscijfers niet aanbevolen voor de behandeling van AK's. Nader gerandomiseerd en prospectief onderzoek is wenselijk om uitspraken in de toekomst mogelijk te maken.

Keuze voor een behandeling (versie 2017)

De werkgroep heeft aanbevelingen ten aanzien van voorkeursbehandeling aangegeven in tabel 10 (zie hoofdstuk *Samenvatting en matrix therapiekeuze*).

Preventie (versie 2017)

Van de behandelend arts mag in het kader van preventie worden verwacht dat advies wordt gegeven ter preventie van het ontstaan van AK's door patiënten te wijzen op beperking zonexpositie en het gebruik van zonprotectie.

Controle/follow-up (versie 2017)

Het is van belang de patiënt met AK er op te wijzen dat er een verhoogd risico is op NMSC en dat men om die reden de huid moet controleren op verdachte huidafwijkingen

Het is wenselijk patiënten te instrueren zelfonderzoek van de huid te verrichten en daarbij aan te geven wat ze moeten doen als ze een recidief of een nieuwe laesie vermoeden.

De controle bestaat uit inspectie van de gehele huid.

De werkgroep vindt het niet zinvol alle patiënten met AK's te vervolgen. Follow-up kan beperkt worden tot patiënten met hoogrisicolaesies, actinische veldveranderingen en non-melanoma huidkanker in de voorgeschiedenis en/of gecompromitteerde immuunstatus bijvoorbeeld 1 keer per 6 tot 12 maanden.

Inleiding (versie 2017)

Definitie

Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende potentieel premaligne huidafwijking. Premaligne wil zeggen dat zich hieruit na verloop van tijd een plaveiselcelcarcinoom (PCC) kan ontwikkelen. Omdat slechts de minderheid van AK-laesies daadwerkelijk maligne ontaardt, kiest de werkgroep ervoor om de term “potentieel premaligne” te gebruiken, of zoals in de literatuur wordt geopperd; “indolent lesions of epithelial origin” (IDLE). AK's kunnen als individuele of als multipiele laesies voorkomen, gekenmerkt door gevarieerd erytheem en irregulaire, ruw aanvoelende verhoorning. [Holmes 2007, Lebwohl 2003]

Etiologie (versie 2010)

AK's worden hoofdzakelijk veroorzaakt door niet-ioniserende straling, vooral door ultraviolet licht geassocieerd met chronische zonexpositie. [Green 1990, Kennedy 2003] Ultraviolet licht resulteert in DNA-mutaties, waaronder formatie van cyclobutaan (thymidine) dimeren en C-T- of CC-TT-transities in het DNA en RNA. In afwezigheid van de juiste reparatiemechanismen, vertegenwoordigen deze DNA-veranderingen de initiatie van keratinocytmutaties die kunnen leiden tot de ontwikkeling van AK's. [Brash 1996] De getransformeerde keratinocyten laten een hoge mutatiegraad van het tumorsuppressorgen p53 en de expressie van telomerase zien. [Callen 1997, Mittelbronn 1998] Toegenomen telomerase vertraagt de apoptose. De mutatie maakt het P53 onmogelijk om ernstig beschadigde cellen apoptose te laten ondergaan. Deze gemuteerde DNA-cellen zijn resistent tegen apoptotische dood en zorgen voor verdergaande genetische schade. [Fu 2003] Deze chromosomale afwijkingen komen niet alleen bij AK's voor, maar ook bij invasieve PCC's. [Ashton 2003, Babilas 2003, Leffel 2000]

Andere factoren zoals herhaaldelijke iatrogene expositie aan UV-A met of zonder psoralenen, röntgenstraling of radio-isotopen kunnen eveneens AK's induceren. Humane papillomavirussen (HPV) spelen een rol als cocarcinogeen in de ontstaanswijze van AK's. [Lober 2000, Stockfleth 2004a] De associatie tussen cutane HPV-types en carcinogenese in de huid is welbekend sinds 1978 bij patiënten met epidermoplasia verruciformis. [Orth 1978] In AK's zijn regelmatig cutane HPV-types en zelden genitale HPV-types gedetecteerd. [Harwood 2002] Tumorinducerende effecten zijn ook aangetoond voor het virale E6-eiwit van cutane HPV. E6 heeft een interactie met het pro-apoptotische Bak-eiwit en remt daardoor de apoptose. [Jackson 2000a, Jackson 2000b] Andere factoren die een rol spelen zijn het huidtype, de leeftijd, het beroep (boeren, zeelui), de vrijetijdsbesteding (golfen, zeilen, skiën) en eventuele jeugdige kaalheid van een individu, genetische factoren, chronische immunosuppressie en een voorgeschiedenis met arseenblootstelling.

Epidemiologie

Flohil et al. stellen dat de AK-prevalentie binnen de Rotterdam Study (2061 deelnemers van 45 jaar en ouder werden onderzocht in een population-based cohort) 49% (95% BI 46%-52%) was voor mannen en 28% (26%-31%) voor vrouwen. Extrapolatie van deze data toonde aan dat bijna 1,4 van de 16 miljoen Nederlanders AK's heeft. [Flohil 2013] De Nederlandse cijfers komen overeen met data uit buitenlandse studies. Was voorheen AK een diagnose van het oude deel van de populatie, door de veranderde vrijetijdsbesteding en door zonzakanties en zonnebanken worden AK's steeds vaker ook op jongere leeftijd waargenomen. AK kan zich op drie manieren ontwikkelen: a) regressie, b) persisterende afwijking(en) of c) transformatie naar een PCC. Het is niet aangetoond dat de kans op maligne ontaarding groter is wanneer IDLE-laesies onbehandeld blijven. [Esserman 2014] Anderzijds is het aangetoond dat ongeveer 10% van de patiënten met AK's een PCC ontwikkelt. Ook neemt het relatieve risico op een PCC toe met het aantal aanwezige AK's van 1% in geval van minder dan vijf AK's tot 20% in geval van meer dan twintig. [Feldman

2011] AK's moeten dus zeker als een biomarker worden beschouwd. Het hebben van deze afwijkingen geeft aan dat een huid "at risk" is om een PCC te ontwikkelen.

Referenties

- Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, Griffiths LR. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol* 2003;139:876-82.
- Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Actinic keratoses. *Hautarzt*. 2003;54:551-60; quiz 561-2.
- Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:136-42.
- Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650-3.
- Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, Nelson P, Ransohoff DF, Welch HG, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol* 2014;15:e234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70598-9.
- Feldman SR, Fleischer AB. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited; clinical and treatment implications. *Cutis* 2011;87:201-7.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlathshahi 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;133:1971-8. doi: 10.1038/jid.2013.134
- Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
- Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990;46:356-61.
- Harwood CA, Proby M. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:101-14.
- Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol* 2007;48:67-74.
- Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 2000a;19:592-8.
- Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes & Dev* 2000b;14:3065-73.
- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003;120:1087-93.
- Lebowitz M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003;149:31-3.
- Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:18-22.
- Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Klowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998;37:677-81.
- Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000;93:650-5.
- Orth G, Jablonska S, Favre M, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1978;75:1537-41.
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004a;30:604-9.

KLINISCHE ASPECTEN (versie 2017)

Uitgangsvragen:

- Zijn er hoogrisicolesies te identificeren en wat zijn de consequenties voor de behandeling?
- Zijn er hoogrisicopatiënten te identificeren en wat zijn de consequenties voor de behandeling?

Klinische subtypes

Actinische keratosen (AK's) presenteren zich over het algemeen als huidkleurige tot roodbruine verhevenheden met een ruw keratotisch oppervlak, voorkomend in de chronisch aan zon blootgestelde gebieden, waaronder op het aangezicht en voorhoofd, onbehaarde scalp bij mannen, oren, hals en decolleté, onderarmen en onderbenen, handruggen en onderlip. De grootte van de laesies varieert van een aantal millimeters tot meer dan 2 cm in diameter. [Callen 2000] AK's kunnen zich presenteren als verschillende klinische subtypes, die elkaar kunnen overlappen (tabel 2). Een tweede veel gebruikte indeling van AK is de Olsen-gradatie (tabel 3).

Tabel 2. Klinische subtypes van actinische keratose

| Klinische subtypes | |
|--------------------|----------------------------------|
| -keratotisch | - hypertrofisch (cornu-cutaneum) |
| -atrofisch | - verruceus |
| -gepigmenteerd | - lichenoid |

Tabel 3. Olsen-gradatie van actinische keratose

| Olsen-gradatie | |
|----------------|------------------------------|
| Graad I | Licht palpabel |
| Graad II | Middelmatig dik en zichtbaar |
| Graad III | Erg dik en hyperkeratotisch |

Het aantal laesies varieert sterk per individu. AK's ontwikkelen zich zelden als solitaire laesies; meestal is sprake van multipele laesies met daartussen ogenschijnlijk onaangetaste huid ("foto-induced field carcinogenesis"). [Moy 2000] AK's gaan vaak gepaard met een schrijnend of branderig gevoel. Klinisch is de grens tussen AK en PCC een geleidelijke overgang en dus moeilijk te trekken, vooral bij de hypertrofische laesies. De diagnose AK kent daardoor een brede differentiële diagnose (tabel 4). De enige manier om een onderscheid te maken tussen AK en een PCC is het nemen van een biopt. Dit is vooral geïndiceerd bij palpabele infiltratie onder en rond een AK. Als een AK overgaat in een invasief PCC, dan is deze vaak eerst ontstoken en pijnlijk. [Berhane 2002]

Tabel 4. Differentiële diagnose actinische keratose

| Differentiële diagnose | |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| - plaveiselcelcarcinoom | - verruca seborrhoeica |
| - benigne lichenoïde keratose | - stuccokeratose |
| - porokeratose (gedissemineerde superficiele actinische porokeratose (DSAP)) | - basaalcelcarcinoom |
| - lentigo solaris | |

De term "field cancerization"

Voor patiënten met uitgebreide AK's in een groot huidareaal wordt in de dermatologische literatuur vaak de term "field cancerization" gebruikt. "Field cancerization" werd in 1953 voor het eerst gebruikt door Slaughter et al. [Slaughter 1953] en later uitgewerkt door Braakhuis et al. [Braakhuis 2003] In die definitie wordt een aaneengesloten gebied van precancerous weefsel beschreven. Kenmerkend voor het veld is dat er sprake is van een monocultuur van

atypische cellen waaruit zich een tumor ontwikkelt. Bij AK's is echter sprake van separate laesies met normale tussenliggende huid. Bovendien gaat het veld niet onherroepelijk over in maligne transformatie. De term "field cancerization" is dan ook niet van toepassing op een gebied van individuele AK's en zou vermeden moeten worden. In deze richtlijn wordt daarom gesproken van "actinische veldveranderingen". Veldveranderingen vereisen een op dat veld toegespitste veldbehandeling.

Hoogrisicolaesies

Dat AK's zich kunnen ontwikkelen tot PCC's is evident, maar welke laesies een hoger risico lopen op maligne ontaarding is onbekend. Quaedvlieg et al. onderzochten in een systematische review de klinische aspecten van AK's die zich ontwikkelen tot een PCC. Er werden 15 studies geïnccludeerd (9 reviews, 4 RCT's, 2 retrospectieve studies). De volgende klinische parameters voor maligne transformatie werden gevonden: inflammatie/induratie, diameter > 1 cm, snelle toename omvang, bloed, erytheem en ulceratie. De studies die Quaedvlieg et al. includeerden geven veel verschillende percentages, wat het lastig maakt om op basis hiervan het risico in een getal uit te drukken. [Quaedvlieg 2006]

Hoogrisicopatiënten

Patiënten die immuun gecompromitteerd zijn, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van AK's en PCC's. [Bouwes Bavinck 2007, Euvrard 2003, Wallingford 2015] Een verminderde immuunstatus kan door verschillende factoren ontstaan, bijvoorbeeld in het kader van een virusziekte, leukemieën of lymfomen. Daarnaast kennen we ook de iatrogene immuunsuppressie bij transplantatiepatiënten en patiënten met auto-immuunziekten. Verschillende onderzoekers hebben aangetoond dat het aantal AK's sterk geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PCC's. In een case-control studie van Bouwes Bavinck et al. uit 2007 werd een viervoudig risico gevonden in transplantatiepatiënten met ≤ 49 laesies en een twaalfvoudig verhoogd risico in transplantatiepatiënten met ≥ 50 laesies. [Bouwes Bavinck 2007]

Wallingford et al. onderzochten in een prospectieve studie de relatie tussen actinische veldveranderingen en PCC's in patiënten met een niertransplantatie. In totaal werden 452 patiënten geïnccludeerd. 130 patiënten (29%) ontwikkelden AK. Van de 60 patiënten met discrete AK, ontwikkelden 4 patiënten (7%) een PCC. Van de 70 patiënten met AK met veldveranderingen ontwikkelden maar liefst 15 patiënten (21%) een PCC. Van deze PCC's ontwikkelden zich 73% binnen het veranderde veldgebied. De kans op PCC bij niertransplantatiepatiënten werd bij discrete AK vertwintigvoudigd en bij AK met veldveranderingen vernegentigvoudigd. [Wallingford 2015]

In een systematische review van Werner et al. uit 2013 werden 24 studies geselecteerd, waarin de overgang van AK naar PCC werd beschreven. [Werner 2013] In deze review bevindt zich 1 artikel waarbij een cohort van patiënten met minimaal twee non-melanoom huidkankers in de periode vijf jaar voor inclusie wordt gevolgd. Hieruit bleek voor deze groep een kans op progressie naar een PCC van 0,53% per laesie per jaar. [Criscione 2009]

Een cross-sectionele studie in meer dan 2061 oudere Nederlanders uit de algemene populatie laat zien dat het risico op een voorgeschiedenis van PCC of basaalcelcarcinoom (BCC), toeneemt met het aantal AK's. Deelnemers zonder AK hadden in 1,2% een voorgeschiedenis van een PCC, terwijl dit voor personen met 1-9 AK's opliep naar 4% en bij patiënten met ≥10 AK's had 13,6% een PCC in de voorgaande jaren gehad (en 26,5% een BCC). [Flohil 2013]

Conclusies

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | AK-laesies met inflammatie/induratie, diameter > 1 cm, snelle toename omvang, bloed, erytheem of ulceratie hebben een hogere kans op ontwikkeling tot PCC's. <i>A1 Quaedvlieg et al. 2006</i> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Immuungecompromitteerde transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op het krijgen van AK's en het ontwikkelen van PCC's. <i>A2 Wallingford et al. 2015, B Bouwes Bavinck et al. 2007</i> |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | De relatie tussen het hebben van AK en PCC neemt toe bij het aantal AK's dat een patiënt heeft. <i>B Flohil et al. 2013</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Aanbevelingen

De term “field cancerization” is niet van toepassing op AK's. Een betere term is “actinische veldveranderingen”.

Indien een AK-inflammatie/induratie, een diameter > 1 cm, snelle toename omvang, bloed, erytheem, spontane pijn of ulceratie toont die duiden op een verhoogd risico op ontwikkeling tot een PCC is behandeling geïndiceerd, bij voorkeur door middel van een excisie of een biopsie i.v.m. mogelijkheid tot histologisch onderzoek.

Patiënten die immuungecompromitteerd zijn, verdienen bijzondere aandacht, vanwege een verhoogde kans op het ontwikkelen van AK's en PCC's.

Patiënten met multipale AK's hebben een hogere kans op het ontwikkelen van non-melanoma huidkanker.

Referenties

- Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol* 2002;146:810-5.
- Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, et al. Keratotic Skin Lesions and Other Risk Factors Are Associated with Skin Cancer in Organ-Transplant Recipients: A Case Control Study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol* 2007;127:1647-56 doi:10.1038/sj.jid.5700776.
- Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer A, Leeman CR, Braknhof RH. A further explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727-30.
- Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650-3.
- Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF; Department of Veteran Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009;115:2523-30.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Review article: Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population; the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971-8.
- Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:8-10.
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006;16:335-9.
- Slaughter DP, Soutwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:963-8.
- Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol* 2015;95:830-4 doi: 10.2340/00015555-2098.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18 doi: 10.1111/bjd.12420.

PATHOLOGIE (versie 2017)

Uitgangsvraag: Welke vorm van diagnostiek is nodig?

De diagnose actinische keratose (AK) kan klinisch worden gesteld, wanneer de laesie bijvoorbeeld groot is, jeukt, ulcereert, erythemateus of geïndureerd is. Indien er klinisch geen onderscheid gemaakt kan worden tussen een AK of morbus Bowen of plaveiselcelcarcinoom (PCC), of indien een speciale vorm van behandeling wordt overwogen, kan aanvullend histologisch onderzoek worden verricht. [Callen 1997, Fu 2003]

Hoewel er verschillende histologische varianten van AK zijn beschreven, worden zij alle gekenmerkt door solaire elastose in de dermis en hyperkeratose en parakeratose in het stratum corneum van de epidermis en atypie, hyperchromasie en dysplasie (opvallende nucleoli) in de basale laag van de epidermis. [Guenthner 1999] Er kan sprake zijn van een vroege (beginnende) AK, of van een verder ontwikkelde (prolifererende) AK indien de basale laag van de epidermis onregelmatig proliferereert, maar er nog geen sprake is van loslatende atypische nesten / invasieve groei. Er bestaat geen literatuur over het behandelbeleid, echter de ervaring leert dat het niet nodig is dergelijke laesies te benaderen als een PCC.

In deze classificatie van AK's zouden (prolifererende) AK's beschouwd kunnen worden als een vroeg stadium van een PCC. In een studie van meer dan 1000 PCC's op zonbeschadigde huid laat bijna 100% van deze laesies perifeer de histologische veranderingen van AK's zien. [Guenthner 1999] Ook moleculaire analyse toont aan dat dezelfde UV geïnduceerde stralingsmutaties en veranderingen in genexpressie aanwezig zijn bij AK en PCC's. [Mentor 2015, Rigel 2013] Vele moleculaire mechanismen en markers zijn inmiddels verondersteld als mogelijke trigger voor de progressie van AK naar een PCC. Dit alles ondersteunt het idee dat AK's een vroeg stadium van een (in situ) PCC kunnen zijn in zonbeschadigde huid. Het is echter nog niet mogelijk prospectief te voorspellen welke AK zich ontwikkelt tot een PCC. [Feldman 2011]

Een biopsie dat voldoende dermis bevat is de enige histologische parameter om onderscheid te maken tussen AK en PCC, omdat op histologische gronden van de epidermis alleen, of op basis van cytologisch celmateriaal, verkregen via een cytologische punctie, de AK's en PCC's niet van elkaar te onderscheiden zijn. [Babilas 2003] De aanwezigheid van dermale invasieve groei is cruciaal voor het onderscheid tussen een AK of een PCC. De diagnostische concordantie bij gebruik van het tweescoringsysteem (AK en prolifererende AK) onder dermatopathologen in deze differentiële diagnose is hoog. [Davis 2005] De interobserver overeenkomst bij gebruik van een driescoringsysteem (intra-epitheliale neoplasie, KIN1-3) is lager en is alleen bruikbaar bij ervaren dermatopathologen. [Ramos-Ceballos 2008] Er zijn ook klinische graderingssystemen. Deze tonen echter geen accurate overeenkomst met de histologische gradering. [Schmitz 2016] Ook de differentiële diagnose tussen een gepigmenteerde AK en een lentigo maligna of gepigmenteerd superficiaal (BCC) kan een biopsie vereisen. [Akay 2010, Uhlenhake 2010]

Andere technieken, inclusief confocale laserscanningmicroscopie en het gebruik van fluorescerende spray ter opsporing van AK, zijn gebruikt in seriële klinische onderzoeken maar hebben geen toegevoegde waarde voor de praktijk. [Chung 2004]

Conclusies

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | De diagnose AK wordt klinisch gesteld; bij klinische twijfel dient een excisie of een diep stansbiopsie (met voldoende dermis) verricht te worden ter uitsluiting van een PCC. <i>C Babilas et al. 2003</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | Het tweescoringssysteem (AK vs prolifererende AK) is beter reproduceerbaar dan een driescoresysteem bij histologisch onderzoek van AK's. <i>C Davis 2005, C Ramos-Ceballos 2008</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Aanbeveling

Bij klinische twijfel over de differentiële diagnose AK of PCC is een weefselonderzoek met onderliggend stroma, dus een biopsie met voldoende diepte of chirurgische excisie, noodzakelijk.

Referenties

- Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2010;163:1212-7.
- Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Actinic keratoses. *Hautarzt* 2003;54:551-60; quiz 561-2.
- Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650-3.
- Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, RajadhyAKsha M, Menaker GM, Charles C, et al. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2004;30:1470-8.
- Davis DA, Donahue JP, Bost JE, Horn TD. The diagnostic concordance of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2005;32:546-51.
- Feldman SR, Fleischer AB Jr. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment options. *Cutis* 2011;87:201-7.
- Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
- Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:443-8.
- Mentor JM, Etemadi A, Patta AM, Scheinfeld N. Topical AC-11 abates actinic keratoses and early squamous cell cancers in hairless mice exposed to Ultraviolet A (UVA) radiation. *Dermatol Online J* 2015;21(4).
- Ramos-Ceballos FI, Ounpraseuth ST, Horn TD. Diagnostic concordance among dermatopathologists using a three-tiered keratinocytic intraepithelial neoplasia grading system. *J Cutan Pathol* 2008;35:386-91.
- Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1 suppl1): S20-7.
- Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1303-7 doi: 10.1111/jdv.13626.
- Uhlenhake EE, Sanguenza OP, Lee AD, Jorizzo JL. Spreading pigmented actinic keratosis: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:499-506.

THERAPIE (versie 2017)

Uitgangsvragen:

- Is het noodzakelijk/wenselijk om actinische keratose (AK) te behandelen?
- Wat is de effectiviteit van de verschillende behandelingen voor AK, mede in relatie tot de bijwerkingen en kosten?

Om de vraag of AK's altijd moeten worden behandeld te kunnen beantwoorden, is meer informatie over het natuurlijk beloop van AK gewenst. Onderstaande studies doen hierover een uitspraak.

Holmes et al. vatten de discussie over de kans op maligne transformatie kort samen. Zij stelden dat niet goed bekend is hoe vaak AK overgaat in een plaveiselcelcarcinoom (PCC), maar dat de meerderheid van de PCC's wel ooit is ontstaan uit een AK. Zodoende is het gebruikelijk om AK's te behandelen, zeker gezien het feit dat er verschillende therapeutische opties zijn die een goed resultaat opleveren. [Holmes 2007]

In de eerder besproken systematische review van Werner et al. werd gekeken naar het natuurlijk beloop van AK en de frequentie van het daadwerkelijk ontstaan van een PCC. [Werner 2013] In hun artikel werden 24 gerandomiseerde studies geïnccludeerd. Zij rapporteren een progressiepercentages van 0,075% per laesie per jaar, maar die conclusie is slechts gebaseerd op 1 bruikbaar artikel. [Marks, 1988] Inzake regressie van AK's zijn in de systematische review van Werner vijf bruikbare artikelen voorhanden. De kans op regressie van een AK varieert daarin van 15-63% per laesie per jaar. De auteurs komen tot de conclusie dat de geïnccludeerde studies belangrijke methodologische beperkingen hebben en dat er eigenlijk geen betrouwbare schattingen kunnen worden gemaakt. [Werner 2013] In een eerdere review beschrijft Glogau over de periode van 1988-1998 5 bruikbare artikelen met progressiepercentages variërend van 0,025% - 16%, maar ook in dat artikel wordt gewezen op beperkingen in de gebruikte studies qua methodologie en omvang. [Glogau 2000]

Stockfleth et al. schatten een 10-jarig cumulatief risico op progressie van AK's naar PCC van ongeveer 10% (range 6-16%). Het relatief risico (RR) op progressie naar PCC neemt daarnaast toe met het aantal laesies. Patiënten met minder dan 5 AK's hebben een RR van ongeveer 1%. Bij patiënten met meer dan twintig AK's loopt het risico op het ontstaan van PCC op tot 20%. [Stockfleth 2008]

Ofschoon is aangetoond dat AK's in een klein percentage van de gevallen kunnen overgaan in een PCC en dat de kans daarop toeneemt met het aantal AK's, is niet bewezen dat vroegtijdige behandeling van AK's dit risico vermindert, maar dat lijkt zeker in het geval van actinische veld dysplasie (= uitgebreide velden van AK's) wel aannemelijk.

Conclusies

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | Er is een relatie tussen AK's en het ontstaan van PCC. De grootte van de gevonden relatie varieert sterk tussen verschillende studies. Een hoog aantal AK's kan gezien worden als een indicator voor het ontwikkelen van een PCC of BCC. <i>A1 Werner et al. 2013, C Stockfleth et al. 2008</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 4 | <p>Het is om oncologische redenen niet noodzakelijk solitaire AK's te behandelen indien het risico op maligne transformatie niet hoog wordt geschat en de patiënt zelf kan controleren. Gezien het feit dat AK's ook klachten geven, is het aan de patiënt of hij/zij zich laat behandelen. Er zijn meerdere factoren die de oncologische noodzaak tot behandeling doen toenemen: a) meerdere laesies/actinische veldveranderingen b) hoogrisicopatiënten c) hoogrisicolaesies (zie hoofdstuk <i>Klinische aspecten</i>).</p> <p><i>D Expert opinion</i></p> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overige overwegingen

Dat behandeling van individuele AK's om oncologische redenen mogelijk niet noodzakelijk is, betekent niet dat behandeling niet wenselijk is. Er is namelijk wel aangetoond dat de aanwezigheid van AK's in een huidareaal aangeeft dat de huid "at risk" is om non-melanoma huidkanker te ontwikkelen, wat goede beoordeling en soms ook behandeling van dit areaal wenselijk maakt, vooral als sprake is van veel zonschade. Daarnaast kunnen AK's diverse subjectieve klachten geven. [Stockfleth 2008] Deze klachten zijn deels ontsierend van aard, vooral omdat ze op zichtbare lichaamsdelen (handruggen, coeur, gelaat) voorkomen, maar AK's kunnen ook irritatie, een branderig gevoel of pijn bij aanraking veroorzaken. Dit kan invloed hebben op de kwaliteit van leven. Ook is het onderscheid tussen een AK en een beginnend PCC niet altijd even helder. Ook dat kan een goede reden zijn dat besloten wordt om de AK liever weg te halen. De keuze om al dan niet te behandelen wordt derhalve beïnvloed door verschillende klinische parameters, waaronder de duur van bestaan, de leeftijd en comorbiditeit, klachten, mate van uitbreiding van zonschade, tolerantie van de behandeling, en de anamnese op eerder huidkanker. [Dreno 2014]

Aanbeveling

Ofschoon het om oncologische redenen niet noodzakelijk is solitaire AK's vroegtijdig te behandelen, beveelt de werkgroep aan dit wel te doen indien de patiënt dit wenst op basis van de informatie die de arts verschaft over de voor- en nadelen van de behandeling.

Referenties

- Dreno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of the actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1141-9.
- Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1Pt2):23-4.
- Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol* 2007;48:67-74.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of actinic keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;1:795-7.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. 10 Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008;18:651-9.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18 doi: 10.1111/bjd.12420.

Effectiviteit behandeling

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de verschillende behandelingen, die daarna een voor een worden besproken.

Tabel 5. Overzicht van de verschillende behandelmogelijkheden

| | Gelokaliseerde therapie | | Veldbehandelingen | |
|----------------------------------|------------------------------|-------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | Intramuraal | Thuis | Intramuraal | Thuis |
| Chirurgische technieken | Curettage (shave) Excisie | | Dermabrasie | |
| Fysische technieken | Cryotherapie | | Laserablatie Conventionele PDT | Daglicht PDT |
| Chemische technieken | | | Chemische peeling | |
| Medicamenteuze technieken | | | | Ingenolmebutaat Diclofenac Imiquimod 5-Fluorouracil |

Voor het beoordelen van de effectiviteit wordt gebruikgemaakt van een aantal effectmaten. De meest gebruikte effectmaat is "complete clearance" van AK, dat wil zeggen geen aantoonbaar histologisch en klinisch bewijs van AK's. [Gupta 2013] In sommige gevallen wordt ook de "partial clearance rate" gepresenteerd. Deze effectmaat wordt gedefinieerd als het aantal patiënten dat 75% reductie heeft behaald in het aantal waargenomen AK's in het behandelde gebied. Ook wordt het effect van een AK-behandeling weergegeven als de mate van klaring van individuele AK's (= "laesiegerelateerde respons"). Bij een complete respons is klinisch de laesie geheel verdwenen, bij een partiële respons is er sprake van een afname van de laesieomvang met minimaal 25%.

Naast de kortetermijn "clearance" worden normaliter ook de langetermijneffecten van een AK-behandeling bepaald. Veel gebruikte effectmaten hierbij zijn de "sustained clearance rate" en "recurrence rate". Deze maten geven aan welk deel van de populatie na verloop van tijd nog steeds vrij van AK is en in welk percentage van patiënten AK is teruggekeerd in het behandelde gebied. Het cosmetische resultaat wordt in sommige studies gerapporteerd door zowel de onderzoeker als de patiënt op een 4-puntsschaal (1 = excellent, 2 = goed, 3 = matig en 4 = slecht). Voor meer informatie op individueel studieniveau wordt verwezen naar de evidencetabellen in bijlage 3.

Gelokaliseerde therapie, intramuraal

Curettage, (shave)excisie

Samenvatting van de literatuur

Er wordt niet routinematig gekozen voor excisie van AK's, alleen als er een verdenking bestaat op een invasief PCC of bij recidieven. Shave excisie kan gebruikt worden voor AK's, maar goede methodologische studies ontbreken. Hechtingen zijn hierbij niet nodig en een histologische diagnose is mogelijk. [Emmett 1987] Ook curettage kan gebruikt worden, alleen of in combinatie met cryochirurgie of elektrodissectie, en laat zeer goede genezingscijfers zien. [Dinehart 2000] Net als bij andere chirurgische technieken en cryotherapie, is het behandelingsresultaat waarschijnlijk afhankelijk van behandelingsregime en ervaring van de operateur. [Coleman 1996, Jeffes 2000, McIntyre 2007] Onderbehandeling zal, behalve een goed cosmetisch resultaat, eerder aanleiding geven tot recidieven. Overbehandeling geeft een laag recidiefpercentage, maar een potentieel slechter cosmetisch resultaat.

Conclusie

Niveau 3

Uit de spaarzame literatuur kan geen eenduidige conclusie wat betreft de effectiviteit van chirurgische technieken worden getrokken.

C Emmet et al. 1987, Coleman et al. 1996, D Dinehart et al. 2000, Jeffes et al. 2000

Overwegingen

- Een voordeel van excisie is het verkrijgen van een definitieve histologische diagnose gepaard gaande met hoge genezingscijfers.
- Als nadelen worden mogelijke wondgenezingsstoornissen en littekenvorming ervaren. Excisie is alleen bij een beperkt aantal AK's geschikt.
- Een voordeel van curettage is dat een histologische diagnose mogelijk is. Curettage is echter minder geschikt voor het differentiëren tussen AK en PCC. Voorts is de behandeling goedkoop en de uitvoering ongecompliceerd.
- De nadelen van curettage zijn wondgenezingsstoornissen, littekenvorming en pigmentverschuiving. Tevens is de uitvoering alleen bij een beperkt aantal AK's geschikt.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat excisie geen plaats heeft in de behandeling van AK's, tenzij er twijfel bestaat over de diagnose (uitsluiten PCC) en histologische bevestiging wenselijk is.

Curettage en shave excisie kunnen aangewend worden voor de behandeling van solitaire hyperkeratotische AK's. Bij grotere lichaamsoppervlakken verdienen niet-chirurgische behandelmodaliteiten de voorkeur.

Referenties

- Coleman III WP, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Surg* 1996;22:17-21.
- Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:25-8.
- Emmett AJ, Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg* 1987;80:47-54.
- 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;169:250-9 doi:10.1111/bjd.12343.
- Jeffes EW 3rd, Tang EH. Actinic keratosis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:167-79.
- McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician* 2007;76:667-71.

Cryotherapie

Samenvatting van de literatuur

Er zijn vijf studies geïncludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. Cryotherapie is een veelgebruikte behandeling voor individuele en uitgebreide verspreide AK's. Cryotherapie is een specifieke techniek, wat wil zeggen dat cryotherapie zowel atypische als normale cellen vernietigt door disruptie en scheiding van de epidermis van de dermis. Debulking van de laesies door middel van curettage of tangentiële shave voorafgaande aan cryotherapie zorgt voor een grotere penetratie en effectiviteit. [Dinehart 2000, Drake 1995, Zouboulis 1999] Soms wordt cryotherapie onderscheiden van cryochirurgie. De term cryochirurgie wordt dan gereserveerd voor de vriesbehandeling van huidkanker. Cryotherapie is beschikbaar in technieken die vloeibare stikstof, spray of contactcryotherapie gebruiken. Meestal wordt vloeibare stikstof gebruikt (kookpunt -196° C). Dit wordt op de huid

aangebracht met een wattenstok of speciale spuitbus. Het verdampen van de stikstof koelt de huid af. Vaak wordt 2x bevroren, met tussentijds ontdooien. Ook bestaan er “closed probe” systemen, waarbij stikstof door een metalen probe wordt geleid; de afgekoelde probe wordt dan op de te behandelen huid gebracht. “Actinische veldveranderingen”, een term die een regio met chronische zonschade beschrijft, kan behandeld worden met cryopeeling (= uitgebreide cryotherapie). [Chiarello 2000] Cryotherapie is niet gestandaardiseerd wat betreft frequentie, duur, intensiteit en specificatie van de temperatuur in het bevroren weefsel. In een prospectieve studie zijn bij 90 patiënten in totaal 421 AK's behandeld met cryotherapie, waarbij gekeken werd naar de effectiviteit van cryotherapie en de vriesduur. Een vriesduur van minder dan 5 seconden resulteerde in een complete respons bij 39%, oplopend tot 83% bij een vriestijd van meer dan 20 seconden. [Thai 2004]

Pijn, roodheid, oedeem en blaarvorming kan optreden tijdens en na de behandeling. Littekenvorming en hypo- en hyperpigmentatie worden regelmatig gezien. De resultaten van de therapie zijn afhankelijk van de behandelend arts en de contacttijd van de cryo. Advies is tussen 10-45 seconden en afhankelijk van de grootte en diepte van de laesie.

Complete remissies verschillen van 75% tot 98%. [Graham 1993, Szeimies 2000] Recidiefcijfers van AK's zijn geschat op 1,2% tot 12% na een follow-upperiode van 1 jaar. [Lubritz 1982, Thai 2004]

Szeimies et al. vergeleken cryotherapie met methylaminolevulinaat-fotodynamische therapie (MAL-PDT) bij 193 patiënten, die in totaal 699 graad I- en graad II-AK's hadden. Uitkomstmaten waren responscijfers, cosmetisch resultaat en patiënttevredenheid. Complete responscijfers na 3 maanden waren 69% voor MAL-PDT en 75% voor cryotherapie. Deze resultaten waren niet statistisch significant verschillend. Beide behandelingen waren effectiever voor dunne laesies. [Szeimies 2002]

Freeman et al. vergeleken PDT (met topicaal methylaminolevulinaat of een placebo) met cryotherapie bij 204 patiënten met AK, waarbij gekeken werd naar de laesierespons, het cosmetisch resultaat, de patiënttevredenheid en tolerantie. De responscijfers na 3 maanden waren als volgt: 91% in de MAL-PDT-groep, 68% in de cryotherapiegroep en 30% in de placebo-PDT-groep. [Freeman 2003]

Zouboulis et al. onderzochten 99 patiënten met AK's die gedurende 2 maanden met vloeibare stikstof werden behandeld en vergeleken de resultaten met cijfers bekend uit de literatuur. [Zouboulis 2005] Hierbij werd er geen therapeutisch of cosmetisch verschil gezien tussen deze therapieën. Bij cryotherapie kan tijdens en kort na de behandeling lokale pijn optreden. Pigmentverschil is de meest voorkomende bijwerking. Recidieven werden bij 2,1% van de laesies beschreven en na 3 jaar bij 11,5%. Dit is enigszins afwijkend van 2 andere studies waarbij 1,2-9,0% recidiefpercentages werden genoemd na 1 jaar en 30% na 3 jaar. Ongeveer 17% van de patiënten had last van acute bijwerkingen, zoals pijn en wondinfecties. Bij 5% van de patiënten was er sprake van blijvende pigmentstoornissen. Morton et al. vergeleken cryotherapie met MAL-PDT na 24 weken behandeling bij 119 patiënten met 1501 laesies. Cryotherapie toonde een percentage genezen laesies van 86,1% versus 89,1% voor MAL-PDT. [Morton 2006] PDT laat in vergelijking met cryotherapie een significant beter cosmetisch resultaat zien (ingeschat door artsen en patiënten). [Morton 2002, Szeimies 2000, Szeimies 2002]

Krawchencko et al. vergeleken cryotherapie (vriestijd van 20-40 seconden, twee cycli) met imiquimod (3x/week, 4 weken) en 5-fluorouracilcrème (2dd, 4 weken). Na behandeling met cryotherapie werd een complete respons in 32% gezien na 6 weken, ten opzichte van 73% voor imiquimod na 8 weken en 67% voor 5-fluorouracil na 4 weken. [Krawtchenko 2007]

Conclusies

| | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Cryotherapie is een weinig gestandaardiseerde behandeling. De effectiviteit is sterk afhankelijk van de duur en frequentie van de vriescyclus. <i>B Thai et al. 2004</i> |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Cryotherapie is een effectieve behandeling bij AK's. Cryotherapie gaat in 5-20% van de patiënten gepaard met blijvende bijwerkingen als hypopigmentatie en littekenvorming. <i>B Freeman et al. 2003, Krawtchenko et al. 2007, Morton et al. 2006, Szeimies et al. 2002</i> <i>C Zouboulis et al. 2005</i> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Door de onvoldoende mate van standaardisatie van cryotherapie zijn er geen eenduidige conclusies te trekken wat betreft de complete remissiecijfers (variërend van 68% tot 98%). <i>B Freeman et al. 2003, Szeimies et al. 2000, Szeimies et al. 2002, Morton et al. 2006</i> |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Voordelen: cryotherapie is eenvoudig toe te passen, is goedkoop, er bestaat een hoge therapietrouw bij patiënten, de therapie is goed verdraagbaar en kent hoge genezingscijfers.
- Nadelen: er bestaat variabiliteit in behandeltechniek, kans op littekenvorming en pigmentverschuivingen, pijn tijdens en na behandeling, alleen geschikt voor solitaire keratosen, genezing "per secundam".
- Cryostaat/wattenstok: de cryostaat is beter te doseren dan de wattenstok, maar er is geen literatuur waarin die twee behandelingsvormen bij AK's met elkaar worden vergeleken. Indien men een wattenstok gebruikt, zorg er dan voor dat bij ieder huidcontact een nieuwe wattenstok wordt gebruikt.
- Let ook op de lokalisatie van de AK's; de wondgenezing is bijvoorbeeld vertraagd op de onderbenen. De behandeling met cryotherapie op deze plaats is hierdoor niet aan te raden.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat wanneer AK's met cryotherapie behandeld worden, behandeling door middel van cryospray de voorkeur verdient. De adviescontacttijd is afhankelijk van de grootte en diepte van de laesie.

Cryotherapie is een effectieve behandeling voor solitaire AK's. Wanneer er sprake is van actinische veldveranderingen, dus een regio met zonneschade, kan cryopeeling (= uitgebreide cryotherapie) een alternatief zijn.

Vanwege de vertraagde wondgenezing op de onderbenen, is het behandelen van AK's op die lokalisatie met cryotherapie af te raden.

Referenties

- Chiarello SE: Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: An update and comparison. *Dermatol Surg* 2000;26:728-32.
- Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:25-8.

- Drake LA, Ceiley R, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz W, et al. Guidelines of care for actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:95-8.
- Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat (Metvix) with single cycle cryotherapy in patiënts with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003;14:99-106.
- Graham GF. Advances in cryosurgery during the past decade. *Cutis* 1993;52:365-72.
- Krawtchenko N, Roewert HJ, Ulrich M, Mann I, Sterry W, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patiënts with actinic keratoses: A comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl.):34-40.
- Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:631-2.
- Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-67.
- Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinat-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:1029-36.
- Szeimies RM, Radakovic S, Calzavara-Pinton PG, et al: A prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix ® to cryotherapy in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:235.
- Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinat compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62.
- Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004;43:697-2.
- Zouboulis ChC. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology* 1999;198:111-7.
- Zouboulis CC, Röhrs H. Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenz-basierter Übersicht. *Hautarzt* 2005;56:353-8.

Veldbehandelingen, intramuraal

Conventionele PDT

Samenvatting van de literatuur

Er zijn 11 studies geïnccludeerd van voldoende methodologische kwaliteit (zie voor details per studie de evidencetabel in bijlage 3). [Dragieva 2004, Freeman 2003, Jeffes 2001, Morton 2006, Pariser 2003, Pariser 2009, Piacquadio 2004, Smith 2003, Szeimies 2002, Szeimies 2009, Sotirou 2012] Topicale PDT werkt door selectieve destructie van atypische keratinocyten (penetratiediepte 3-4 mm) door lichtactivatie van een fotosensitizer in de aanwezigheid van zuurstof. De neoplastische cellen nemen meer fotosensitizer op dan normale cellen. De fotosensitizer maakt zuurstofradicalen bij belichting, wat resulteert in selectieve fotochemische en fothermale effecten in het bestraalde weefsel. De meest gebruikte voorlopers van protoporfyrine IX zijn 5-aminolevulaanzuur (5-ALA) en derivaten daarvan als het lipofiele MAL. MAL-PDT wordt toegepast als crème onder 3 uur durende occlusie voordat belicht wordt met rood licht. Voor Europa is MAL door de EMA (European Medicines Agency) gelabeld met AK als indicatie. Een RCT naar de effectiviteit van 2 cycli versus 1 cyclus MAL-PDT uitgevoerd door Tarstedt et al. laat zien dat 1 cyclus net zo effectief is (93 versus 89% respons). Alleen dikkere en "non-responding"-laesies laten een verbeterd resultaat zien na 2 cycli (70% na 1 cyclus, 88% na 2). [Tarstedt 2005]

Er zijn met name placebogecontroleerde gerandomiseerde studies met MAL als fotosensitizer voorhanden. [Dragieva 2004, Freeman 2003, Morton 2006, Pariser 2003, Pariser 2009, Smith 2003, Szeimies 2009] Deze studies laten complete responscijfers

variërend van 69% [Smith 2003] tot 91% [Freeman 2003] zien na 3 maanden follow-up (tweevoudige behandelingsessies).

Er zijn minder studies met 5-ALA als fotosensitizer en het schema dat hierbij wordt gebruikt toont ook minder standaardisatie. [Dragieva 2004, Jeffes 2001, Piacquadio 2004, Sotirou 2012] De studie van Sotirou et al. wordt hier beschreven, omdat deze niet alleen een complete respons meet na 12 maanden in plaats van slechts na 3 maanden, maar bovendien het effect van eenmalige belichting versus een gefractioneerd schema vergelijkt. In deze links-rechtsstudie kregen patiënten gerandomiseerd op de ene gelaatshelft een belichting van 75 J/cm² na 4 uur, en op de andere gelaatshelft gefractioneerd 20 J/cm² na 4 uur en 80 J/cm² na 6 uur. Beide procedures werden na een week herhaald. Na 3 maanden werd een complete respons van 89,05% gezien in de met de enkelvoudige belichting versus 96,12% in de gefractioneerde. De resultaten na 12 maanden waren 85,4% versus 93,79%.

Negatieve effecten van PDT zijn lokale pijn, erytheem, crustaevorming, risico op fotosensitiviteit (vooral voor ALA) en de wachttijd tussen applicatie van de crème en de behandeling. PDT laat in vergelijking met cryotherapie een significant beter cosmetisch resultaat zien (ingeschat door artsen en patiënten). [Morton 2006, Morton 2008, Pariser 2003, Smith 2003] Voordelen van PDT zijn de selectieve absorptie, de behandeling van subklinische laesies en de mogelijkheid om vooraf de fluorescentie van de fotosensitizer te bekijken met een Woods lamp. [Freeman 2003] Van de andere kant zijn de behandelkosten fors hoger vergeleken met cryotherapie.

Tabel 6. Voorbeeld behandelingschema PDT

| Sensitizer | Applicatietijd | Belichting | Sequentie |
|-----------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| MAL (methylaminolevulinaat) | 3 uur | 75J/cm ² | Eenmalig |
| 5-ALA (5-aminolevulaanzuur) | 4 uur | 1 ^e keer: 20J/cm ² 2 ^e keer: 80J/cm ² | Herhalen belichting na 2 uur donker interval |

Conclusies

| | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | PDT is een effectieve behandeling voor AK's (complete remissie 69-91%), qua effectiviteit te vergelijken met cryotherapie. <i>B Szeimies et al. 2002, Morton et al. 2006</i> |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | De meerwaarde van inzetbaarheid van PDT in de behandeling voor AK's bevindt zich in de mogelijkheid om grote huidgebieden te behandelen (actinische veldveranderingen). <i>A2 Pariser et al. 2003; B Szeimies et al. 2002, Morton et al. 2006</i> |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | PDT is in vergelijking met andere behandelingen voor AK een therapeutikum met een zeer hoog cosmetisch eindresultaat. <i>A2 Pariser et al. 2003; B Szeimies et al. 2002, Morton et al. 2006</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | De inzetbaarheid van PDT in de behandeling voor AK wordt beperkt door de pijnlijkheid van de procedure. <i>A2 Pariser et al. 2003; B Jeffes et al. 2001</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Voordelen: hoge genezingscijfers, geen littekens, behandeling groter aantal AK's mogelijk, behandeling van nog niet klinisch zichtbare AK's, excellente cosmetische resultaten, intramurale behandeling dus geen therapietrouw noodzakelijk, eenmalige behandeling (eventueel herhaling na 1 week).
- Nadelen: vaak pijnlijk en soms zelfs extreem pijnlijk, erytheem en crustae gedurende 10 tot 14 dagen, belichtingssysteem moet beschikbaar zijn, relatief kostbare behandeling.

Aanbevelingen

PDT is een effectieve behandeling voor AK. PDT is inzetbaar als behandeling bij AK in geval van uitgebreide afwijkingen over een groot huidareaal. De meerwaarde ten opzichte van eenvoudiger en goedkopere behandelingen bij solitaire afwijkingen is niet aangetoond

De inzetbaarheid van PDT wordt beperkt door pijn tijdens de belichting. Voor bestrijding van de pijn zijn geen eenduidige behandelingschema's voorhanden.

Referenties

- Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004;151:196-200.
- Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003;14:99-106.
- Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Kaplan R, Glazer SD, Taylor JR. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:96-104.
- Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:1029-36.
- Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008;159:1245-66.
- Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:227-32.
- Pariser D, Loss R, Jarratt M, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2009;59: 569-76.
- Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF Jr, Glazer SD, Goodman JJ, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004;140:41-6.
- Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2003;2:629-35.
- Sotirou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, et al. Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratosis: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:36-40.
- Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62.
- Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Derm Surg* 2009;35:586-92.

- Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005;85:424-8.

Laserablatie

Samenvatting van de literatuur

Er zijn vier studies geïnccludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. De bijna infrarode lasersystemen, zoals de CO₂ of Erbium-YAG lasers, zijn in speciale gevallen geïndiceerd voor AK. Beide lasers zijn ablatieve lasersystemen en kunnen gebruikt worden voor zowel solitaire laesies als voor behandeling van het volledige gezichtsoppervlak. Hierbij wordt de huid laag voor laag verdampt totdat de papillaire dermis bereikt is. Volledige gezichtsoppervlakbehandeling werkt als effectieve langetermijnprohylaxe tegen AK en kan mogelijk de incidentie van PCC's gerelateerd aan AK verminderen. [Iyer 2004] Bijwerkingen zijn pijn, ontsteking, pigmentveranderingen en littekenvorming, alsmede vertraagde genezing en postinflammatoir erytheem. Hoewel complete remissie in 90 tot 91% wordt beschreven, liggen de recidiefcijfers voor individuele laesies tussen de 10 en 15% binnen 3 tot 6 maanden. Wollina 2001, Yu 2003] Tegenvallende resultaten, eerder gerapporteerd in de literatuur, kunnen gerelateerd zijn aan technische aspecten, aangezien de uitkomsten van volledige gezichtsoppervlakbehandeling sterk gebruikerafhankelijk zijn. [Fulton 1999]

Er werd één prospectieve gerandomiseerde studie gevonden waarbij 55 patiënten met multipale AK's in het gelaat of op de schedel behandeld werden met ER:YAG laser versus 5-fluorouracil. [Ostertag 2006] Na 3, 6 en 12 maanden waren er beduidend minder recidieven in de lasergroep in vergelijking met de patiënten behandeld met 5-FU (respectievelijk 14% versus 48%, p = 0,026). De verbetering van het aantal laesies in de lasergroep was 94% versus 83% in de 5-FU-groep na 1 jaar. Ook de verbetering van de Glogau-score na 1 jaar was groter in de lasergroep, echter niet significant (74% versus 43% voor 5-FU (p = 0,07)). Bijwerkingen zoals erytheem en hypopigmentatie traden vaker op in de lasergroep.

Tevens werd een drietal niet vergelijkende onderzoeken beschreven waarbij hoge responsrates (89,7-93%) werden genoemd. [Iyer 2004, Jiang 2000, Wollina 2001] Follow-up varieerde van 12-104 weken en de studiegroep was klein.

Conclusie

| | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | <p>Behandeling van AK in het gelaat of op de schedel met Er:YAG laser biedt vergelijkbare verbetering van de laesies (89-94%) als na behandeling met 5-FU (83%). Het aantal recidieven is beduidend minder (10-15% versus 48%).</p> <p><i>B Ostertag et al. 2006</i> <i>C Wollina et al. 2001, Jiang et al. 2000, Iyer et al. 2004</i></p> |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Voordelen: ongecompliceerde uitvoering, hoge genezingscijfers, geschikt voor uitgebreide AK.
- Nadelen: anaesthesie noodzakelijk, pijnlijk, risico op wondhelingsstoornissen, littekenvorming, pigmentverschuivingen, beschikbaarheid apparatuur, relatief kostbare behandeling.

Aanbevelingen

De mening van de werkgroep is dat er in ervaren handen een plaats is voor de CO₂/Erbium-YAG laser bij de behandeling van AK en actinische cheilitis. Echter, er zijn voldoende andere behandelmodaliteiten beschikbaar die minder belastend zijn voor de patiënt, bewezen effectief zijn, en bovendien minder kostbaar zijn: de aanschaf en afschrijving van laserapparatuur is immers aanzienlijk.

Bij patiënten met uitgebreide AK op een atrofische kale schedel bij wie het gehele gebied is behandeld, is vanwege de vertraagde wondgenezing voorzichtigheid geboden (dit geldt ook voor de onderbenen). Dit is onafhankelijk van de gebruikte therapie.

Referenties

- Fulton JE, Rahimi AD, Helton P, Dahlberg K, Kelly AG. Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO₂ lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. *Dermatol Surg* 1999;25:729-32.
- Iyer S, Friedli A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick RE. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med* 2004;34:114-9.
- Jiang SB, Levine VJ, Nehal KS, Baldassano M, Kamino H, Ashinoff RA. Er:YAG laser for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 2000;26:437-40.
- Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, Nelemans P, Christianen M, Neuman MH, et al. A clinical comparison and long term follow up of topical 5-FU versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Surg Med* 2006;38:731-9.
- Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by ER: YAG laser. *Journal of Cutaneous Laser Therapy* 2001;3:63-6.
- Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis* 2003;71:381-4.

Chemische peeling

Samenvatting van de literatuur

Er zijn twee studies geïncludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. [Lawrence 1995, Witheiler 1997] Chemische peeling is een destructieve methode door middel van een etsende stof als trichloroacetaat, alfa-hydroxyzuren, zinkchloride of fenolzuur. Het gebruikte chemische medium is bepalend voor de diepte van de peeling en dus voor het effect. De meest gebruikte chemische peeling voor AK in het aangezicht is een gecombineerde Jessner/TCA 35% peeling. In een links-rechtsvergelijking lijkt een eenmalige Jessner/TCA 35% peeling even effectief te zijn als 5-fluorouracilcrème gedurende 3 weken 2dd, met een reductie van het aantal AK's van 75% en een nagenoeg gelijk percentage recidieven. [Lawrence 1995] Patiënten gaven daarbij aan een voorkeur te hebben voor de chemische peeling boven de 5-FU-crème, vanwege de eenmaligheid van de behandeling. Bijwerkingen van chemische peelings zijn pijn tijdens de behandeling, kans op secundaire infectie en kans op pigmentveranderingen. [Lawrence 1995, Otley 1996, Stone 1998]

Conclusies

Niveau 2

Chemische peeling is een effectieve behandeling met effectiviteit van 75%; recidiefkans 25-35% in 1 jaar.

B Lawrence et al. 1995, Witheiler et al. 1997

| | |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Chemische peeling is in effectiviteit te vergelijken met 5-fluorouracil crème, 2dd gedurende 3 weken. <i>B Lawrence et al. 1995, Witheiler et al. 1997</i> |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Voordelen: goedkoop, grote gebieden te behandelen, “indoor treatment” en dus hogere therapietrouw.
- Nadelen: effect afhankelijk van ervaring behandelaar, pijnlijk (acuut), vertraagde genezing, kans op hyper- en hypopigmentatie.

Aanbeveling

Chemische peeling met eenmalige Jessner/TCA 35% is een effectieve behandeling voor uitgebreide en multipole AK's in het gelaat. De behandeling wordt dan ook aanbevolen als een goed alternatief voor 5-FU-behandeling, vooral bij patiënten die een eenmalige behandeling wensen en patiënten bij wie de therapietrouw als laag wordt ingeschat.

Referenties

- Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1995;131:176-81.
- Otley CC, Roenigk RK. Medium-depth chemical peeling. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:145-54.
- Stone PA. The use of modified phenol for chemical face peeling. *Clin Plast Surg* 1998;25:21-44.
- Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997;23:191-6.

Veldbehandelingen, extramuraal
Daglicht PDT

Samenvatting van de literatuur

Er werden vier artikelen geïnccludeerd van voldoende methodologische kwaliteit en die betrekking hadden op de uitgangsvraag (zie voor details per studie de evidencetabel in bijlage 3). [Fagnoli 2015, Rubel 2014, Wiegel 2008, Wiegel 2012] Ofschoon PDT zelf al een relatief jonge behandeling is voor AK, zijn de laatste paar jaar diverse studies gepubliceerd specifiek over daglicht als lichtbron bij deze behandeling. Omdat deze modificatie afwijkt van het normale behandelprotocol is in deze richtlijn de daglicht-PDT (D-PDT) voor het overzicht apart gezet. Aanleiding voor de modificatie is de beperking van inzet van conventionele PDT door de pijnlijkheid van de behandeling. De pijn ontstaat tijdens de belichting. Door het meer verspreid en minder intens activeren van de fotosensitizer (voor D-PDT is MAL-Metvix® geregistreerd als fotosensitizer, de registratie van aminolevulinezuur-Ameluz® voor D-PDT volgt waarschijnlijk najaar 2017) gedurende enkele uren belichting (daglicht) in plaats van het kortdurend belichten na 3 uur, is de pijnsensatie voor de patiënt veel dragelijker. Wiegel et al. toonden in 2008 in hun “proof of concept”-studie de effectiviteit van belichting met daglicht aan. In hun studie werden bij patiënten met AK de linker- of de rechterhelft van het gelaat/scalp gerandomiseerd tot 2,5 uur daglicht in de tuin van het ziekenhuis (na 30 minuten incubatie) versus conventionele belichting met rood licht (37 J/cm²) na 3 uur incubatie onder occlusie. In de daglichtgroep leidde dit tot een complete remissie van 79% na 3 maanden, afgezet tegen 71% met de conventionele belichting. Opvallend was het verschil in pijnscore, respectievelijk 2 in de daglichtgroep versus 6,7 in de groep met conventionele belichting. Wel waren er meer lokale bijwerkingen in het aan daglicht blootgestelde gebied (roodheid, schilfering). [Wiegel 2008] In hun vervolgstudie uit 2012 vergeleken Wiegel et al. van 145 patiënten in 9 centra in Scandinavië het verschil in de

tijdsduur van blootstelling aan daglicht. Hiertoe werden de patiënten met AK in gelaat en op de scalp in twee groepen gerandomiseerd, voor respectievelijk 1,5 uur en 2,5 uur blootstelling. Gelet op de bevindingen uit de studie uit 2008, werd voorafgaand aan de applicatie van de fotosensitizer, tevens een “sunblocker” geapliceerd. In de conclusie blijkt geen verschil aanwezig te zijn tussen beide groepen qua tijd van blootstelling aan daglicht (complete remissie 68%). Tevens is gekeken naar het verschil in effectiviteit per klinische gradatie van de AK's (graad I 57%, graad II 35%, graad III 8%). [Wiegel 2012]

Rubel et al. vergeleken in een Australische multicenterstudie bij 100 patiënten ook het verschil in daglicht-PDT (2,5-3 uur) en conventionele PDT (na 3 uur incubatietijd), resulterend in een complete remissie van respectievelijk 89,2% versus 92,8%. De pijnscore was in de daglichtgroep 0,8, versus 5,7 in de groep met de conventionele belichting. [Rubel 2014]

Fagnoli et al. vergeleken in een gerandomiseerde links-rechtsstudie het verschil tussen daglicht en de conventionele belichting bij 35 patiënten, resulterend in een complete respons van 87% versus 91% voor graad I-AK's. Voor graad II-AK's bedroeg dit 36% versus 61% en voor graad III-AK's 25% versus 46%. Het recidiefpercentage na 6 maanden verschilde niet significant tussen beide groepen. [Fagnoli 2015]

Tabel 7. Voorstel behandelingsprotocol daglicht-PDT

| | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Goede patiëntselectie: Alleen patiënten includeren met de laaggradige stadium I en II AK's, met name diegenen met uitgebreide velden van dit type AK's. |
| 2. | Zonnebrandcrème: Applicatie van een zonnebrandcrème over het hele huidoppervlak dat aan daglicht wordt blootgesteld, inclusief het te behandelen gebied. Geadviseerd wordt om een zonnebrandcrème te gebruiken met SPF 30. Doel is om zonverbranding te voorkomen tijdens de behandelperiode. Maar ook om de patiënt die gewend is om zijn/ haar zonbeschadigde huid uit de zon te houden, gerust te stellen. |
| 3. | Curettage: Curettage van de hyperkeratotische laesies dient altijd plaats te vinden voor het opbrengen van de sunblocker en de fotosensitizer. Dit dient voorzichtig te gebeuren om bloeden te voorkomen. |
| 4. | Applicatie fotosensitizer: Na het intrekken van de sunblocker in de huid, grofweg na een kwartier, dient applicatie van de fotosensitizer in een dunne, zichtbare, licht glanzende laag (dus niet mesdik zoals bij conventionele PDT) aangebracht te worden. Na aanbrengen hoeft deze niet te worden afgedekt. |
| 5. | Adviezen na applicatie: Patiënten worden aansluitend geïnstrueerd om een half uur na applicatie naar buiten te gaan en zich bloot te stellen aan daglicht. Patiënten moet worden uitgelegd dat dit niet perse in het zonlicht hoeft te zijn; uitgelegd moet worden dat ze niet in de volle zon (verhoogd risico op verbranden) moeten gaan zitten maar dat buiten in het daglicht voldoende effect geeft. Indien de patiënt in huisomgeving de behandeling wil ondergaan, moet hij/zij direct in de auto/fiets naar huis; indien de behandeling in ziekenhuisomgeving wordt ondergaan, dan moet de patiënt na een half uur naar buiten. |

Bron: [Beljaards et al. 2012, SmPC Metvix 2016]

Conclusies

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | Daglicht als lichtbron bij PDT kent een goede effectiviteit. Dit geldt voornamelijk voor graad I- en in mindere mate voor graad II-AK's. Behandeling van graad III-AK's met daglicht-PDT is aantoonbaar minder effectief. <i>B Wiegel et al. 2008 ; A2 Wiegel et al. 2012 ; Rubel et al. 2014 ; Fagnoli et al. 2015</i> |
| Niveau 2 | Daglicht PDT wordt door de patiënt beter verdragen dan de conventionele PDT, omdat het nagenoeg pijnvrij is uit te voeren. <i>B Wiegel et al. 2008 ; A2 Rubel et al. 2014</i> |

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Om lokale huidreacties te voorkomen is een zonnebrandcrème nodig zonder fysische filters. <i>B Wiegel et al. 2008 ; A2 Wiegel et al. 2012</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Omdat daglicht-PDT een eenvoudigere (grotendeels extramuraal) procedure is dan conventionele PDT is deze beter inzetbaar met minder belasting voor de kliniek. <i>A2 Wiegel et al. 2012</i> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | Zeer bewolkte dagen en koude dagen moeten worden vermeden voor daglicht-PDT wegens de negatieve rol hiervan op de effectiviteit. <i>A2 Wiegel et al. 2012; Fagnoli et al. 2015</i> |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Voordelen: hoge genezingscijfers voor graad I-AK's, behandeling groter aantal AK's mogelijk, behandeling van nog niet klinische zichtbare AK's, nagenoeg pijnloos, excellente cosmetische resultaten, eenmalige behandeling.
- Nadelen: alleen dunne AK's (graad I en II), alleen onderzocht op gelaat en scalp, afhankelijkheid van weer en seizoen, relatief kostbare behandeling.

Aanbevelingen

Daglicht-PDT is een effectieve behandeling voor AK's, maar is slechts inzetbaar in geval van a) dunne laesies (type I-AK's) en b) bij uitgebreide afwijkingen over een groot huidareaal.

De applicatie vooraf van een chemische sunblocker (SPF \geq 30) strekt tot de aanbeveling.

De behandeling dient te worden beperkt tot dagen met voldoende daglicht in de atmosfeer (maart-oktober).

Referenties

- Beljaards RC, Venema AW, de Gruijter FR. Daglicht als alternatieve lichtbron bij fotodynamische therapie voor uitgebreide actinische keratosen (velddysplasie). *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:407-10.
- Fagnoli MC, Piccioni A, Neri L, Tambone S, Pellegrini C, Peris K. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1926-32.
- Rubel DM, Spelman L, Murrell DF. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment; a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;171:1164-71.
- SmPC Metvix NL v50-07/2016.
- Wiegel SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses.: a randomized controlled single blinded study. *Br J Dermatol* 2008;158:740-6.
- Wiegel SR, Fabricius S, Gnaidecka M. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp; a randomized multicentre study. *Br J Dermatol* 2012;166:327-32.

Samenvatting van de literatuur

Er werden vijf studies geïncludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. Het betreffen studies met relatief kleine patiëntenaantallen (15-36) op niveau 2. [Krawtchenko 2007, Lawrence 1995, Loven 2002, Pomeranz 2015, Smith 2003] Daarnaast werd er een meta-analyse verricht waar deze studies ook in zijn opgenomen. [Askew 2009]

5-fluorouracil (5-FU) is een topicaal chemotherapeutisch antimetabool dat klinische laesies vernietigt door blokkering van de methylatiereactie van deoxyuridinezuur naar thymidinezuur in de RNA- en DNA-synthese. 5-FU kan gebruikt worden voor de behandeling van multipole laesies en wordt 2dd gedurende 4 weken aangebracht. Alle studies beschreven lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, erosies, crustae, pijn en branderigheid. Bij gelokaliseerde ziekten werden er klinische reductiepercentages van 47-78% en klinische complete remissiepercentages van 43-96% gerapporteerd. [Krawtchenko 2007, Lawrence 1995, Loven 2002, Smith 2003] De beschreven recidiefpercentages na 12-36 maanden bedragen 43-44%. [Lawrence 1995, Smith 2003, Witheiler 1997] Inmiddels zijn er nieuwe concentraties (0,5% 5-FU), aangepaste doseerschema's (intermitterend) en combinatiebehandelingen (5-FU met glycerolzuur en 5-FU met PDT-ALA) onderzocht. [Epstein 1998, Gilbert 2005, Jorizzo 2002, Marrero 1998, Weiss 2002]

Askew et al. publiceerden in 2009 een systematische review van 13 gerandomiseerde gecontroleerde trials. [Askew 2009] Helaas zijn de meeste studies klein, slechts 2 hebben voldoende omvang. Askew et al. rapporteerden op basis van de meta-analyse een gemiddelde reductie van 79,5% van het aantal AK's na behandeling met 5% 5-FU-crème en gemiddeld bereikte 49,0% van de patiënten een complete remissie.

In een gerandomiseerde studie behandelden Pomeranz et al. een grote groep patiënten (n=468) gedurende 4 weken met 5-FU, tweemaal, afgezet tegen een even grote groep met een placebo. [Pomeranz 2012] De complete remissie was na 6 maanden nog 38% in de 5-FU-groep, afgezet tegen 17% voor de placebogroep. In geval van een recidief na 6 maanden was het aantal laesies in de 5-FU-groep lager (gemiddeld 3,0 laesies) dan in de placebogroep (gemiddeld 8,1 laesies).

In 2002 verscheen het artikel van Loven et al., waarin verschillende doseringen 5-FU met elkaar vergeleken werden qua effectiviteit en tolerantie voor de behandeling van AK. Patiënten werden gerandomiseerd en werden geïnstrueerd de ene helft van het gezicht en/of de scalp in te smeren eenmaal daags met 0,5% 5-FU-crème en tweemaal daags de andere helft van het gezicht en/of de scalp met 5% 5-FU-crème. De duur van de behandeling was 4 weken, waarna 4 weken follow-up volgde. Op dat moment werd het aantal laesies bepaald en werd geanalyseerd in hoeverre er sprake was van complete respons. De onderzoeker was blind voor de randomisatie. In totaal werden 21 patiënten geïncludeerd, van wie er 1 voortijdig de studie verliet (geen selectieve uitval). 18 patiënten stopten voor het einde van de behandelperiode met de behandeling, het meest vanwege irritatie van de crèmes. Het aantal laesies was door de behandeling sterk gedaald bij beide behandelingen (67% bij 0,5% 5-FU en 47% bij 5% 5-FU); de reductie was met 0,5% 5-FU significant groter dan met 5% 5-FU ($p = 0,044$). Complete respons werd bereikt bij 43% bij beide behandelingen. Alle patiënten hadden last van irritatie van de huid. Overige bijwerkingen kwamen meer voor in de 5% FU-groep, maar dit verschil was niet significant. De patiënttevredenheid was groter bij de behandeling met 0,5% 5-FU vanwege de mindere bijwerkingen en de eenvoudigere applicatie (eenmaal daags). [Loven 2002]

Conclusies

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | 5-FU 5% is een effectieve behandeling voor AK. Complete remissie is gemiddeld 49% bij een behandelduur van 4 weken 2dd. <i>A1 Askew et al. 2009</i> |
| Niveau 1 | Behandeling met 5-FU 5% leidt tot een excellent cosmetisch resultaat indien het in het gelaat gebruikt wordt. <i>A1 Askew et al. 2009</i> |
| Niveau 2 | Behandeling met 5-FU gaat gepaard met erytheem, desquamatie, erosies en crustae. <i>B Lawrence et al. 1995, Loven et al. 2002, Smith et al. 2003, Krawtchenko et al. 2007</i> |
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat 5-FU dat eenmaal daags wordt gegeven in een dosering van 0,5% een vergelijkbare effectiviteit heeft als 5-FU dat tweemaal daags wordt gegeven in een dosering van 5%, met daarbij minder bijwerkingen en een grotere patiënttevredenheid. <i>B Loven et al. 2002</i> |

Overwegingen

- Voordelen: goedkoop, geen littekens, behandeling groot veld met AK's mogelijk (geregistreerd tot maximaal 500 cm²), behandeling van nog niet klinische zichtbare AK's. Een belangrijk voordeel is dat de patiënt zelf thuis de behandeling kan uitvoeren.
- Nadelen: hoge therapietrouw noodzakelijk, sterk irriterend, allergische reacties, deels pijnlijk, lange behandelduur, effect afhankelijk van penetratie. Dit kan voor korte duur de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

Aanbevelingen

Voor grote aangedane lichaamsoppervlakten is behandeling met 5% 5-FU 2dd gedurende 4 weken een goede therapiekeuze. Nacontrole na 3 maanden wordt aanbevolen. Bij incomplete respons volgt nabehandeling.

Het is van belang de patiënt voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.

Referenties

- Askew D, Mickan S, Soyer P, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis. A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol* 2009;48:453-63.
- Epstein E. Does intermittent "pulse" topical 5-FU therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998;38:77-80.
- Gilbert DJ. Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-FU and photodynamic therapy. *J of Drugs in Dermatology* 2005;4:161-3.
- Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis SA, Espy P, Hine P, et al. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4- week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 2002;70:335-9.
- Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth. 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 outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl. 2):34-40.

- Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz Jr PD. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1995;131:176-81.
- Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% Fluorouracil cream and 5% Fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clini Ther* 2002;24:990-1000.
- Marrero G, Katz B. The new fluor-hydroxy pulse peel. A combination of 5-FU and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1998;24:973-78.
- Pomeranz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;151:952-60.
- Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2003;2:6:629-35.
- Weiss J, Menter A, Hevia O, Jones T, Ling M, Rist T, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002;70:23-9.
- Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-Term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997;23:191-6.

Imiquimod crème

In deze richtlijn beperken we ons tot behandeling met imiquimod 5% en zullen we niet verder ingaan op behandeling met imiquimod 3,75%, omdat deze middelen een vergelijkbare effectiviteit tonen.

Samenvatting van de literatuur

Imiquimod 5% is een toll-like receptor (TLR) 7-agonist en stimuleert de immuunrespons door inductie, synthese en het vrij laten komen van cytokines. Deze cytokines verhogen de cellulaire immuniteit. Daarom heeft imiquimod een indirecte antivirale en antitumorale potentie. [Hemmi 2002, Miller 1999] Er werden 11 studies geïnccludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. [Alomar 2007, Chen 2003, Gebauer 2009, Gupta 2005, Hadley 2006, Korman 2005, Kose 2008, Krawtchenko 2007, Lebwohl 2004, Stockfleth 2002, Stockfleth 2006, Strohal 2012, Szeimies 2004, Torres 2007] Hiervan was een viertal dubbelblind gerandomiseerd, placebogecontroleerd en van voldoende omvang (totaal 1473 patiënten). Deze lieten een complete remissie van alle AK's zien in 45-57% van de patiënten en een partiële reductie (> 75%) in 59 -72% na een behandelperiode van 4-16 weken (twee- tot driemaal per week). [Chen 2003, Korman 2005, Lebwohl 2004, Szeimies 2004] Bij een drietal studies werd de klinische diagnose ook histologisch bevestigd. [Alomar 2007, Stockfleth 2002, Szeimies 2004] De imiquimod werd in de thuissituatie aangebracht op specifieke zongeëxposeerde gedeelten van de huid. Het ging om 3-15 AK's binnen een gebied van 20-25 cm² in het gelaat of op de scalp. Een kleine studie rekruteerde ook patiënten met AK's ter plaatse van de nek, onderarmen en handruggen. [Stockfleth 2002] De follow-up varieerde van 4 weken tot 1 jaar. Het recidiefpercentage na 1 jaar follow-up liep uiteen van 0-10%. [Krawtchenko 2007, Stockfleth 2002] Praktisch alle studies rapporteerden lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, crustae, oedeem, erosies, schilfering, xerosis, pijn en branderigheid. In een observationele studie werd het percentage patiënten met bijwerkingen berekend op 6,9%, voor een groot deel gerapporteerd als systemische bijwerkingen (rillingen, malaise en hoofdpijn). [Strohal 2012] De uitval van patiënten tijdens een studie varieerde van 0-30%. Over het algemeen is deze toe te schrijven aan lokale bijwerkingen, non-compliance of, in het geval van de 30% uitval, om een onjuist gestelde klinische diagnose van een AK die histologisch niet bevestigd werd. [Stockfleth 2002]

In een studie van Gebauer et al. naar AK's op onderarmen en handen werd aangetoond dat applicatie van imiquimod 5% crème vaker dan 3 keer per week (8 weken lang) niet goed verdragen werd door de patiënt vanwege de bijwerkingen. Het percentage complete

remissie is bij deze frequentie van appliceren laag te noemen (6,9%). De partiele remissie bedroeg 24,1%. [Gebauer 2009]

Krawtchenko et al. publiceerden in 2007 de resultaten van een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van 5% imiquimod crème in vergelijking met 5-FU en cryochirurgie. In dit onderzoek werden 75 patiënten met minimaal vijf AK's op het hoofd, de nek of op de borst gerandomiseerd naar één van de drie behandelgroepen. Cryochirurgie werd eenmalig uitgevoerd en na 2 weken herhaald indien er onvoldoende effect was. 5% 5-FU werd 2dd gegeven gedurende 4 weken. 5% imiquimod werd driemaal per week gedurende 4 weken gegeven, gevolgd door een rustperiode van 4 weken. Bij niet-complete respons werd de behandeling nog 4 weken herhaald. De follow-upperiode was 12 maanden na het einde van de behandeling. Aan het eind van de behandeling was er complete respons bereikt in 68% van de patiënten in de cryochirurgiegroep, in 96% van de patiënten in de 5-FU-groep en in 85% van de patiënten in de imiquimod-groep ($p = 0,03$). Van alle patiënten was 28% in de cryochirurgiegroep na een jaar nog recidievrij, in vergelijking met 54% in de 5-FU-groep en 73% in de imiquimod-groep ($p < 0,01$). Er werden geen significante cosmetische verschillen gezien. Een patiënt in de imiquimod-groep weigerde een tweede behandeling vanwege de bijwerkingen. Hyper- of hypopigmentatie kwam meer voor bij 5-FU en cryochirurgie dan bij imiquimod. Dit artikel wordt niet opnieuw besproken bij de teksten over 5-FU en cryochirurgie. [Krawtchenko 2007]

Immuungecompromitteerde patiënten (versie 2010)

In de studie van Ulrich et al. uit 2007 werd de effectiviteit en veiligheid van imiquimod 5% crème voor de behandeling van AK's bij patiënten met nier-, hart- en levertransplantaties onderzocht. 43 patiënten smeerden 16 weken 2 sachets imiquimod 3 keer per week op een gebied van 100 cm². Er werd geen transplantaatafstoting of verslechtering van transplantaatfunctie gezien. Ook laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. In 18/29 (62,1%) patiënten met imiquimod was de AK compleet geklaard versus 0/14 patiënten in de controlegroep. Geconcludeerd werd dat imiquimod een veilige en effectieve methode is in de behandeling van AK voor patiënten met een orgaantransplantaat. [Ulrich 2007]

Conclusies

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | <p>Imiquimod crème is effectief ten opzichte van placebo bij de behandeling van AK. Een complete reductie werd bij 6,9-57% van de patiënten bereikt na een behandelperiode van 4-16 weken, met een recidiefkans van 10% na 1 jaar.</p> <p><i>A2 Szeimies et al. 2004, Korman et al. 2005, Lebwohl et al. 2004, Alomar et al. 2006, Gebauer et al. 2009</i></p> |
| Niveau 1 | <p>Imiquimod crème geeft in vergelijking met placebo meer lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, crustae, erosies, oedeem, schilfering, xerosis, pijn en branderigheid, evenals in een deel van de patiënten ook systemische bijwerkingen.</p> <p><i>A2 Szeimies et al. 2004, Korman et al. 2005, Lebwohl et al. 2004, Alomar et al. 2006, Strohal et al. 2007</i></p> |
| Niveau 3 | <p>Bij immuungecompromitteerde orgaantransplantatiepatiënten is behandeling van AK met imiquimod 5% crème een veilige optie en biedt een effectiviteit die vergelijkbaar is met behandeling bij niet-immuungecompromitteerde patiënten.</p> <p><i>B Ulrich et al. 2007</i></p> |

Overwegingen

- Voordelen: behandeling van meerdere bij elkaar gelegen AK's mogelijk, behandeling van nog niet klinisch zichtbare AK's, fraai cosmetisch resultaat op den duur.
- Nadelen: hoge therapietrouw noodzakelijk, zo nodig nog tweede behandeling nodig van 4 weken, kans op veel lokale en soms systemische bijwerkingen, lange behandelduur, voor sommige patiënten ingewikkeld schema door het interval van 3x/week. Niet zo geschikt voor een enkele AK (duur, lange behandelduur etc.)
- Voordelen van zowel 5-FU als van imiquimod zijn de effectiviteit en de mogelijkheid grotere oppervlakten te behandelen. Uit de onderzoeken blijkt niet direct of 5-FU of imiquimod superieur is qua effectiviteit. In de praktijk werken beide vergelijkbaar. De bijwerkingen van imiquimod lijken heviger dan bij 5-FU. Bovendien is de prijs van imiquimod aanzienlijk hoger dan van 5-FU.

Aanbevelingen

Imiquimod 5% is een effectief therapeutikum met name voor de behandeling van grotere huidarealen met AK's (geregistreerd tot maximaal 20 cm²).

De aan te bevelen behandelingsduur is 4 weken met een frequentie van 3 keer per week. Therapieevaluatie vindt plaats na beëindiging van de behandeling waarna besloten kan worden de behandeling zo nodig nog eens te herhalen gedurende 4 weken met een frequentie van 3 keer per week.

Het is van belang de patiënt voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.

Referenties

- Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157:133-41.
- Chen K, Yap LM, Marks R, Shumack S. Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol* 2003;44:250-5.
- Gebauer K, Shumack S, Cowen PSJ. Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:897-903.
- Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg* 2005;9:209-14.
- Hadley G, Derrry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systemic review and meta-analysis. *Soc. Invest. Dermatol* 2006;126:1251-5.
- Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3:196-200.
- Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005;141:467-73.
- Kose O, Koc E, Erbil AH, Caliskan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat* 2008;19:159-63.
- Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth. 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 outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl. 2):34-40
- Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:714-21.

- Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:1-14.
- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138:1498-502.
- Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16:599-606.
- Strohal R, Kerl H, Schuster L. Treatment of actinic keratosis with 5% topical imiquimod: a multicenter prospective observational study from 93 austrian office-based dermatologists. *J Drugs Dermatol* 2012;11:574-8.
- Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:547-55.
- Torres A, Storey L, Anders M, Miller RL, Bulbulian BJ, Jin J, et al. Microarray analysis of aberrant gene expression in actinic keratosis: effect of the Toll-like receptor-7 agonist imiquimod. *Br J Dermatol* 2007;157:1132-47.
- Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:25-31.

Ingenolmebutaat crème

Samenvatting van de literatuur

Er zijn drie studies geïnccludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. Ingenolmebutaat is een relatief nieuwe extramurale behandeloptie voor AK. Het betreft een macrocyclische diterpeenester afkomstig uit de plant *Euphorbia peplus*. Op de huid leidt het molecuul tot een granulocyten gemedieerde immuunrespons door activatie van proteïnkine C-delta.

Lebwohl et al. publiceerden in 2012 de resultaten van een gerandomiseerd dubbelblind multicenteronderzoek naar de effectiviteit van ingenolmebutaat, in twee verschillende schema's en doses, in vergelijking met een placebo. Patiënten werden in twee groepen verdeeld: hoofd en scalp (3 dagen behandeling) of romp en extremiteiten (2 dagen behandeling). In dit onderzoek werd een effectiviteit aangetoond (afgemeten naar complete remissie na 57 dagen) in de hoofd- en scalpgroep van 42,2% versus 3,7% voor placebo. In de romp/extremiteitengroep was dit 34,1% versus 4,7%. [Lebwohl 2012]

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie van Berman et al. werden 329 patiënten, die voorafgaand behandeld waren met cryotherapie, na 3 weken aansluitend behandeld met ingenolmebutaat of met een placebo. Dit resulteerde in een complete remissie van 60,5% versus 49,4%. De auteurs concluderen dat aansluitende behandeling met ingenolmebutaat na cryotherapie effectiever is dan alleen cryotherapie. [Berman 2014]

In de studie van Garbe et al. werden 450 patiënten geïnccludeerd met AK's in het gelaat/scalp. In eerste instantie werden alle patiënten behandeld met 0,015% gedurende 3 dagen, resulterend in een complete remissie van 61,6% na 8 weken. Patiënten met AK's werden na 8 weken initiële behandeling gerandomiseerd in opnieuw 3 dagen behandeling met ingenolmebutaat 0,015% of een placebo, met significant hogere remissiepercentages voor de ingenolmebutaatgroep ten opzichte van de placebogroep. De herbehandeling van ingenolmebutaat werd goed getolereerd. Uiteindelijk werd het responspercentage na 12 maanden geschat op 50%. [Garbe 2016]

Conclusies

| | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Ingenolmebutaat is effectief ten opzichte van placebo bij de behandeling van AK. Een complete remissie werd bij 42-62% van de patiënten met AK op het hoofd en 34% op de romp/extremiteiten bereikt na een behandelperiode van 8 weken. |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

A2 Lebowhl et al. 2012, B Garbe et al. 2016

Niveau 2

Ingenolmebutaat geeft in vergelijking met placebo meer lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem en schilfering, met een hoogtepunt op 3-8 dagen na behandeling, en daarna snelle verbetering.

A2 Lebowhl et al. 2012

Overwegingen

- Voordelen: relatief korte behandelduur, behandeling groter aantal AK's mogelijk tot gebied van maximaal 25 cm², fraai cosmetisch resultaat op den duur, kortere lokale reactie.
- Nadelen: hoge therapietrouw noodzakelijk, goede instructie patiënt over mogelijke reactie, herbehandeling is soms noodzakelijk.
- Eventueel in combinatie met cryotherapie voor dikkere laesies. Beperking ten opzichte van 5-FU en imiquimod is de mogelijkheid geen groot oppervlakte te kunnen behandelen. Bovendien loopt de effectiviteit sterk terug bij dikkere AK's. Ingenolmebutaat is goedkoper dan imiquimod, maar aanzienlijk duurder dan van 5-FU.

Aanbevelingen

Ingenolmebutaat is een effectief therapeuticum met name voor de behandeling van huidarealen (geregistreerd tot maximaal 25 cm²) en dunne AK's.

De aan te bevelen behandelduur is drie opeenvolgende nachten voor het gelaat (0,015% dosis) en twee opeenvolgende nachten voor romp/extremiteten (0,05% dosis). Therapie-evaluatie vindt plaats na ongeveer 8 weken, waarna besloten kan worden de behandeling zo nodig nog eens te herhalen.

Het is van belang de patiënt voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen om de therapietrouw zo hoog mogelijk te houden.

Referenties

- Berman B, Goldenberg G, Hanke W, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel 3 weeks after cryosurgery of actinic keratosis: 11 week results. J Drug Dermatol 2014;13:154-60.
- Garbe C, Basset-Sequin N, Pulin Y, et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0,015% gel. A randomized controlled 12-month study. Br J Dermatol 2016;174:505-13.
- Lebowhl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate for actinic keratosis. Nw Eng J Med 2012;366:1010-9.

Overige therapiën (versie 2010)

Diclofenac

Samenvatting van de literatuur

Er zijn 5 studies geïnccludeerd van voldoende methodologische kwaliteit. Diclofenac (een niet-steroidale ontstekingsremmer die aangrijpt op de prostaglandinesynthese) in hyaluronigel wordt sinds de jaren 90 toegepast voor de behandeling van pijnlijke ontstekingen rond gewrichten. Naar aanleiding van de bevinding dat bij een patiënt met een tenniselleboog een tevens aanwezig basaalcelcarcinoom bleek te verdwijnen kwamen McEwan en Smith in 1997 op het idee om deze combinatie ook toe te passen bij AK. [McEwan 1997] Topicaal diclofenac wordt aangebracht in hyaluronzuur. Verschillende

gerandomiseerde, dubbelblinde, hyaluronzuurgel-vehiclegecontroleerde klinische studies hebben de effectiviteit van topicaal diclofenac geëvalueerd en vonden een significante verbetering. Een RCT van Rivers et al. uit 2002 laat in 33% complete genezing zien na behandeling met diclofenac 3% in hyaluron gel 2,5% 2dd gedurende 60 dagen versus 10% in de placebogroep. [Rivers 2002] Een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenterstudie laat responspercentages van 79% versus 45% zien; complete remissie van AK's werd bereikt in 50 versus 20% (placebogroep) van de gevallen ($p < 0,001\%$). [Wolf 2001] Gebauer et al. uit 2003 laten vergelijkbare effecten zien (38% complete remissie versus 10%). [Gebauer 2003] Fariba et al. uit 2006 vinden een complete respons van 9% in de diclofenacgroep versus 34% in de placebogroep. [Fariba 2006]

Bijwerkingen van diclofenac waren huidgerelateerd en mild tot matig in ernst (jeuk, erytheem, droge huid, hyper- en paraesthesie). Percentages gerapporteerde bijwerkingen wisselden tussen 29 en 79% van de met diclofenac behandelde patiënten. In de studie van Rivers et al. werden er meer als ernstig ingeschatte bijwerkingen gezien (6 versus 0) in de diclofenacgroep. Systemische biologische beschikbaarheid van diclofenac was aanzienlijk lager na topicale applicatie dan na systemische toediening en het middel heeft een goed veiligheidsprofiel.

Conclusies

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | Diclofenac geeft in vergelijking met placebo meer, overwegend mild tot matige, huidgerelateerde bijwerkingen (jeuk, erytheem, droge huid) <i>A2 Rivers et al. 2001, Wolf et al. 2001, Gebauer et al. 2002 B Fariba et al. 2006, Mc Ewan et al. 1997</i> |
| Niveau 1 | Er is tegenstrijdig bewijs over de vraag of diclofenac effectiever is dan placebo voor de behandeling van AK's. Sommige studies vinden een voordeel voor diclofenac, een andere gevonden studie vindt geen verschil. Het gebruik van diclofenac gaat gepaard met milde voorbijgaande bijwerkingen, met name lokale huidreacties. <i>A2 McEwan et al. 1997, Rivers et al. 2002 B Fariba et al. 2006, Gebauer et al. 2003, Wolf et al. 2001</i> |

Overwegingen

- De studie van Gebauer et al. is gepubliceerd in 2002, maar werd uitgevoerd in 1994/1995. Waarom men bijna 7 jaar heeft gewacht met publicatie wordt niet vermeld.
- Voordelen van de therapie: geen littekens, behandeling van een groter aantal AK's is mogelijk, nog niet klinische zichtbare AK's worden eveneens behandeld.
- Nadelen van therapie: verhoogde therapietrouw is noodzakelijk, irriterend, kans op allergische reacties, relatief lange behandelduur, 50% is non-responder, het middel is niet geregistreerd in Nederland.

Aanbeveling

Behandeling van AK's met diclofenacgel wordt niet aanbevolen.

Referenties

- Fariba I, Ali A, Hossein SA, Atefeh S, Atarzadeh Behbahan SA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:346-9.
- Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 2003;44:40-3.
- McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 1997;38:187-9.

- Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002;146:94-100.
- Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001;40:709-13.

Retinoïden

Samenvatting van de literatuur

Retinaldehyde is een natuurlijk derivaat van vitamine A. Het heeft effecten vergelijkbaar met retinolzuur. [Sass 1996] Behalve het tegengaan van de UV-geïnduceerde vitamine A-deficiëntie van de epidermis, heeft retinaldehyde mogelijk een antioxiderend effect en vermindert het tevens het aantal zonverbrande cellen. [Sachsenberg-Studer 1999, Sorg 2001]

Een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie meldt dat systemisch gegeven etretinaat AK's met 85% vermindert. [Moriarty 1982] Sommige publicaties laten zien dat de epidemiologische karakteristieken van AK's niet veranderd worden door de applicatie van retinaldehyde en dat retinaldehyde geen profylactisch effect op de ontwikkeling van AK heeft. [Campanelli 2000, Humphreys 1996] Bijwerkingen van topicaal aangebrachte retinoïden zijn verhoogde gevoeligheid voor zonlicht, erytheem, erosies, jeuk en pijn.

Retinoïden kunnen ook oraal toegepast worden, vooral bij mensen die een groot aantal huidkankers ontwikkelen. Systemische therapie kan overwogen worden voor hoogrisicopatiënten, zoals patiënten met erfelijke aandoeningen als xeroderma pigmentosum (abnormale reparatie van UV-geïnduceerde schade), nevoïd basaalcelcarcinoom syndroom (abnormaal tumorsuppressorgen) of na orgaantransplantatie met chronische immuunsuppressie. [DiGiovanna 2001, McNamara 2002]

Moriarty et al. [Moriarty 1982] behandelden 50 patiënten met AK's gedurende 3 maanden met Tigason® (een synthetisch retinoïd extrinate, lijkt veel farmacologische hoeveelheden vitamine A te hebben en is minder toxisch). De klinische respons werd beoordeeld door de maandelijkse meting en foto's van de laesies. Tevens werd er bloed afgenomen voor de plasma vitamine A-spiegel. 5 patiënten hadden een complete remissie en 14 een gedeeltelijke remissie (= 50% reductie in grootte of 75% van de laesies) versus 0 patiënten met complete remissie en 1 gedeeltelijke remissie in de placebogroep.

Kang et al. bestudeerden de effectiviteit van adapalene gel 0,1% of 0,3% of vehikel gedurende 4 weken gevolgd door tweemaal daags applicatie tot 9 maanden. [Kang 2003] Indien het getolereerd werd toonde de 0,1%- en 0,3%-groep een duidelijke afname van de AK's van 0,5 ($\pm 0,9$) en 2,5 ($\pm 0,9$).

De verandering was statistisch significant ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). De vehikelgroep toonde een toename in aantal AK-laesies.

In 1994 beschreef Alirezai et al. in een dubbelblinde RCT 100 patiënten met in totaal 292 laesies op het gelaat, hoofd en armen die gedurende 24 weken behandeld werden met 2dd 0,1% isotretinoïne crème of placebo. [Alirezai 1994] Er was een uitval van 21% ten gevolge van irritatie en ontbrekende compliance. Irritatie in het gelaat trad significant vaker op bij isotretinoïne dan bij placebo. Er werd een reductie in het aantal AK's gezien, echter niet significant verschillend van placebo. Histologische controle en follow-up ontbrak.

Conclusie

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Isotretinoïne crème is weinig effectief voor de behandeling van AK (complete respons 45%). <i>A2 Alirezai et al. 1994</i> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Orale etretinaat en topicale isotretinoïne zijn in Nederland niet geregistreerd en vallen derhalve buiten het therapeutisch arsenaal van de in Nederland werkende medicus practicus.

- In een studie van De Sévaux et al. werd eveneens het effect van orale acitretine op de klinische presentatie van AK's beschreven: na een jaar behandeling met acitretine per os, was het aantal laesies verminderd. [De Sévaux 2003] In deze studie wordt echter ook beschreven dat het aantal nieuwe huidmaligniteiten bij de behandelde patiëntengroep niet significant veranderde onder gebruik van acitretine. Smit et al. onderzochten in een studie de histologische veranderingen van AK's na het gebruik van orale acitretine. [Smit 2004] De auteurs toonden aan dat orale acitretine weliswaar het klinische aspect van AK's verbetert door een verbetering van de keratinisatie (resultierend in vlakke laesies met minder hyperkeratose), maar dat er histologisch gezien geen veranderingen in de proliferatieactiviteit van de betreffende laesies ontstond na het gebruik van acitretine. Na het staken van acitretine ontstonden er in de studie tevens snelle recidieven. Dat wijst er op dat acitretine, en mogelijk ook retinoïden in het algemeen, slechts invloed hebben op het keratinisatieproces van AK's maar niet de proliferatieactiviteit beïnvloeden. Juist deze proliferatieactiviteit is echter van belang bij de ontwikkeling naar huidmaligniteiten. Derhalve lijken retinoïden slechts de klinische kenmerken van AK's te verbeteren, maar verminderen ze niet het risico op maligne ontaarding. Dit wordt zowel in de studie van De Sévaux als Smit beschreven. In feite zijn retinoïden daarmee dus onvolledige therapeutica. Dit aspect wordt niet meegenomen in de literatuurzoekactie en de analyse van de literatuur, maar is van groot belang voor de positionering van retinoïden bij de behandeling van AK.
- Aangezien uit de literatuur blijkt dat gebruik van lokale of systemische retinoïden het aantal laesies kan verminderen zou er mogelijk een plaats kunnen zijn voor retinoïden bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met uitgebreide AK, na adequate behandeling van actuele AK door middel van andere therapieën.

Aanbeveling

Retinoïden zijn bij de behandeling van AK onvoldoende effectief. Primaire behandeling van AK door middel van retinoïden wordt daarom niet aanbevolen.

Referenties

- Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:447-51
- Campanelli A, Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 2000;205:146-52.
- DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:564-7.
- Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:638-44.
- Kang S, Goldfrab, Weis JS, et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigenes: A randomized controlled trial *J Am Acad* 2003;49:83-90
- McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1201-5.
- Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet* 1982;13:364-5.
- Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology* 1999;199:61-3.
- Sass JO, Didierjean L, Carraux P, Plum C, Nau H, et al. Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4,14-retro-retinol. *Exp Dermatol* 1996;5:267-71.
- de Sévaux RG, Smit JV, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:407-12.
- Smit JV, de Sévaux RG, Blokx WA, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, de Jong EM. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:189-96.

- Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:363-72.

Colchicine

Colchicine is een alkaloid. Het heeft behalve een remmend effect op de chemotactische activiteit van leukocyten ook een antimetabole werking. In een gerandomiseerde studie van Gimaitre et al. werden in totaal 20 patiënten (10 versus 10) tweemaal daags gedurende 4 weken behandeld met ofwel colchicine 1% in hydrofiele gel of placebo (=dezelfde hydrofiele gel zonder actief ingrediënt). Ze werden daarna wekelijks gecontroleerd gedurende 1 maand en daarna nog eenmaal na 2 maanden. Bij controles werd gelet op jeuk, branderigheid, erytheem, korstvorming en erosies. Verbetering werd gescoord op basis van een 4-puntschaal. Na 60 dagen waren er bij 7 van de 10 patiënten geen actinische laesies zichtbaar. Na 2 maanden waren er geen recidieven. [Grimaitre 2000] Een tweede gerandomiseerde studie werd verricht door Akar et al. bij 16 patiënten die gedurende 10 dagen werden behandeld met 1% versus 0,5% colchicinecrème. Sommige patiënten werden voor een 2^e periode van 10 dagen behandeld. Patiënten werden voor behandeling, na 10 dagen en na 1, 2 en 6 maanden onderzocht, waarbij zichtbare en palpabele AK's werden geteld. Conclusie van de studie is dat 0,5% colchicine even effectief is als 1%, met complete genezing bij 75% (1% colchicine) versus 87,2% (0,5% colchicine). [Akar 2001]

Masoprocol

Masoprocol wordt verkregen uit de plant *Larrea divaricata*. Masoprocol is een sterke 5-lipoxygenaseremmer met antimicrobiële en antitumoreigenschappen. Er is slechts 1 studie uitgevoerd waarin is onderzocht wat het effect is van masoprocol bij AK. Olsen et al. beoordeelden de effectiviteit van topicaal 10% masoprocol bij de behandeling van AK's op het hoofd en in de nek. Er was een afname van 9,6 in de topische masoprocol versus 2,3 in de vehikelgroep ($p < 0,0001$). De percentuele afname van AK was 71,4% voor masoprocol versus 4,3% voor vehikel ($p < 0,0003$). 79% had een verbetering van $> 50\%$ in het aantal actinische laesies versus 22% in de controlegroep. Bijwerkingen waren erytheem, schilfering, jeuk, branderigheid, oedeem, droogheid en een strak gevoel. [Olsen 1991]

T4 endonuclease V

T4 endonuclease V werd oorspronkelijk geïsoleerd uit de met T4-bacteriofaag geïnfecteerde E-coli. T4-endonuclease repareert ultraviolet (UV) geïnduceerde DNA-veranderingen en produceert andere gunstige effecten op UV beschadigde cellen. Cafardi et al. verrichtten een review van studies die de effectiviteit van T4-endonuclease V beschrijven. [Cafardi 2008] In totaal worden 4 fase II-studies beschreven, met in totaal 50 patiënten en 1 fase I-studie met 12 patiënten. Verder wordt er een prospectieve gerandomiseerde studie beschreven met 30 patiënten waarbij er een afname van 68% van AK's wordt gezien.

Difluoromethyl-DL-ornithine (DFMO)

DFMO is een enzymgeactiveerde irreversibele remmer van ornithine-decarboxylase. DFMO onderdrukt de carcinogenese in de huid. Er is slechts 1 studie door Alberts die evalueerde of topicaal DFMO geassocieerd is met een significante reductie van het aantal AK's op de onderarmen. DFMO gaf een reductie van 6,1 (23,5%) AK-laesies op de met DFMO behandelde arm ($p = 0,001$). Zeven van de 48 patiënten (14,6%) ervoeren ernstige (2; 4,2%) of milde (5; 10,4%) inflammatoire reacties. [Alberts 2000]

Conclusies

| | |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Behandeling van AK met colchicine 1%, dan wel 0,5% levert genezingspercentages op tussen 70 en 87,2%. <i>B Gimaitre et al. 2000, Akar et al. 2001</i> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | Masoprocol kan een percentuele afname van AK's van 71,4% geven. <i>B Olsen et al. 1991</i> |
| Niveau 3 | T4-endonuclease V kan een afname van 68% van AK's geven. <i>Cafardi et al. 2008. Review van 1 B studie en diverse C studies</i> |
| Niveau 3 | DFMO (Difluoromethyl-DL-ornithine) kan een reductie van 23,5% in het aantal AK's geven. <i>B Alberts et al. 2000</i> |

Aanbeveling

De diverse overige therapieën worden vanwege het ontbreken van eenduidige studies en wisselende effectiviteitscijfers niet aanbevolen voor de behandeling van AK. Nader gerandomiseerd en prospectief onderzoek is wenselijk om uitspraken hierover in de toekomst mogelijk te maken.

Referenties

- Akar A, Bülent Tastan H, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. Efficiency and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatologic Treat* 2001;12:199-203.
- Alberts DS, Dorr RT, Einspar JG, et al. Chemoprevention of human actinic keratoses by topical 2-(Difluoromethyl)-dl-ornithine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1281-6.
- Cafardi JA, Elmets C. T4 endonuclease V: review and application to dermatology. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:829-38.
- Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology* 2000;20:346-8.
- Olsen EA, Abernethy ML, Kulp Shorten C, et al. A double blind, vehicle controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991;31:295-7.

KEUZE VOOR EEN BEHANDELING (versie 2017)

Uitgangsvraag: Wat is de voorkeursbehandeling, en is daar een volgorde in aan te geven?

Inleiding

In de literatuur is gezocht naar artikelen die de verschillende behandelopties met elkaar vergelijken. Uit deze zoekopdracht zijn een aantal reviews naar voren gekomen, die hieronder kort worden besproken.

In een systematische Cochrane review uit 2012 werden door Gupta et al. 83 gerandomiseerde studies vergeleken. [Gupta 2012] Zij concludeerden dat de verschillende veldbehandelingen, te weten 5-fluorouracil, ingenolmebutaat, imiquimod en diclofenac (overigens in de herziening van deze richtlijn buiten beschouwing gelaten) een vergelijkbare effectiviteit tonen. Echter, er zijn wel verschillen in cosmetisch resultaat en bijwerkingenprofiel.

Een vervolg op deze Cochrane review is een netwerk meta-analyse (NMA) van Gupta et al. uit 2013, waarbij verschillende actinische keratosen (AK's)-behandelingen geëvalueerd werden op basis van "complete clearance". Vervolgens werden de behandelingen gerangschikt van hoogste naar laagste effectiviteit: 5-FU > ALA-PDT ≈ IMI ≈ IMB ≈ MAL-PDT > cryotherapie > DCF/HA > placebo. De auteurs concluderen dat 5-FU 5,0% op basis van deze resultaten de behandeling van eerste keus zou moeten zijn, maar dat er meer factoren zijn die een rol spelen in de keuze voor behandeling. [Gupta 2013]

In een NMA van Vegter et al. uit 2014 werd ook de effectiviteit van verschillende AK-behandelingen vergeleken, waarbij "complete patient clearance" de primaire uitkomstmaat was. De volgende behandelingen werden onderzocht en gerangschikt: ALA-PDT, BF-200 ALA (Ameluz[®], 5-aminolevulinezuur), MAL-PDT, imiquimod (4 of 16 weken 5%; 2-3 weken 3,75%), cryotherapie, diclofenac 3% in 2,5% hyaluronzuur, 0,5% 5-FU en IMB. Alle behandelingen waren significant beter dan placebo. BF-200 ALA was het meest effectief in het bereiken van "total patient clearance" in vergelijking met placebo. BF-200 ALA had de hoogste waarschijnlijkheid om de meest effectieve behandeling te zijn (64,8%) en had de hoogste "surface under the cumulative ranking curve" (SUCRA)-score (92,1%), gevolgd door imiquimod 5% 16 weken (10,1% en 74,2%) en 5-FU 0,5% (7,2% en 66,8%). [Vegter 2014]

Los van de overzichtsartikelen hebben we ook gekeken naar vergelijkende onderzoeken. In totaal zijn er 14 head-to-head studies gevonden van voldoende kwaliteit om hier opgenomen te worden (tabel 8). In 9 van de 14 studies werd fotodynamische therapie afgezet tegen een andere behandeling: 4 studies hadden betrekking op de vergelijking van fotodynamische therapie met cryotherapie [Freeman 2003, Kaufman 2008, Morton 2006, Szeimies 2002], 3 studies vergeleken fotodynamische therapie met imiquimod [Hadley 2012, Serre-Guillen 2011, Sotirou 2012], 1 studie vergeleek fotodynamische therapie met 5-fluorouracil [Kurwa 1999], en 1 studie vergeleek fotodynamische therapie met laserablatie. [Scola 2012] Van de 5 resterende studies werd in 1 geval 5-fluorouracil vergeleken met lasertherapie [Ostertag 2006], in 1 geval werd 5-fluorouracil vergeleken met ingenolmebutaat [Samorano 2015], in 1 geval 5-fluorouracil vergeleken met imiquimod [Tanghetti 2007], en in 1 studie imiquimod met cryotherapie. [Foley 2011] Er resteert ten slotte 1 studie waarin drie opties vergeleken werden: 5-fluorouracil versus imiquimod en cryotherapie. [Krawtchenko]

De variatie in opzet van de studies, door de soms relatief kleine patiëntengroepen in de studies, en door een verschil in definitie van de uitkomstmaat, maakt een gedegen vergelijking van de studies nauwelijks mogelijk.

Tabel 8. Overzicht van vergelijkende studies wat betreft de behandeling van actinische keratose

| | R/ | regime | nPtn | nAK | n (gr I) | n (gr II) | Complete Respons | Complete Respons | Cosm (exc, good) | DIV |
|-------------------------|-----------------------|---------------|------|----------|-------------|--------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------|
| Sotirou 2012 | MAL-PDT Re/Li | 2x (T0, T7) | 15 | 133 | 72 | 81 | 70,2% (1mnd) | 65,3% (6mnd) | 99% | |
| | IMQ 5% | 3x/wk (4wk) | 15 | 123 | 66 | 57 | 18,3% (1mnd) | 55,7% (6mnd) | 95% | Gr I >> Gr II |
| Serra 2011 | MAL-PDT | 2x (T0,T7) | 29 | | | | 3% matig tevreden, 93% zeer tevreden = totaal 93% | | | |
| | IMQ 5% | 3x/wk (4 wk) | 29 | | | | 38% matig tevreden, 62% zeer tevreden = totaal 100% | | | |
| Hadley 2012 | ALA-PDT Re/Li | 2x (wk0,wk8) | 50 | Gem 11,7 | | | 3% (24 wk) | Gem reductie aantal AK = 56,2% | | |
| | IMQ 5% | 2x/wk (16 wk) | 50 | Gem 12,2 | | | 0% (24 wk) | Gem reductie aantal AK = 38,4% | | |
| Krawtchenko 2007 | IMQ 5% | 3x/wk (4 wk) | 26 | Gem 7,9 | | | 73% (8 wk) | | Exc = 81% | Nonrec = 86% (12 mnd) |
| | N2 | 20-40" (bis) | 25 | Gem 7,9 | | | 32% (6 wk) | | Exc = 4% | Nonrec = 41% (12 mnd) |
| | 5-FU | 2dd, 4 wk | 24 | Gem 8,3 | | | 67% (4 wk) | | Exc = 4% | Nonrec = 57% (12 mnd) |
| Kurwa 1999 | ALA-PDT Re/Li; handen | 1x | 17 | | | | Gem area reduction van 73% | | | |
| | 5-FU | 2dd, 3 wkn | 17 | | | | Gem area reduction van 70% | | | |
| Szeimies 2002 | MAL-PDT hand, gelaat | 2x (T0,T7) | 102 | 384 | 149 | 211 | 68,7% (3 mnd) | | 98,2% (pt) | |
| | N2 | 2x VDC | 100 | 348 | 146 | 172 | 75,3% (3 mnd) | | 91,1% (pt) | |
| Morton 2006 | MAL-PDT Re/Li; hoofd | 1x (NR=12 wk) | 113 | 758 | 457 | 201 | 82,7% (12 wk) | 85,8% (24 wk) | 99,2% (inv) | |
| | N2 | 2x VDC | 113 | 743 | 446 | 297 | 71,5% (12 wk) | 85,2% (24 wk) | 91,1% (inv) | |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|-------------|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|------------------------------|
| Kaufman 2008 | MAL-PDT Re/Li; hoofd | 1x (NR=12wk) | 117 | Gem 5,7 | 352 | 339 | 88% (24 wk) | | Exc = 79% | |
| | N2 | 2xVDC | 117 | Gem 5,4 | 335 | 217 | 76% (24 wk) | | Exc = 56% | |
| Freeman 2003 | MAL-PDT | 2x (T0,T7) | 88 | | 209 | 151 | 91% (3 mnd) | | Exc=76% (inv) | |
| | Placebo-PDT | 2x (T0,T7) | 23 | | 35 | 39 | 30% (3 mnd) | | | |
| | N2 | 1x VDC | 89 | | 232 | 189 | 68% (3 mnd) | | Exc = 56% | |
| Ostertag 2006 | Er-YAG laser | Derma-K | 28 | Gem 14,9 | | | 94,4% (6 mnd) | 91,1% (12 md) | | Meer roodheid en |
| | 5-FU | 2dd (4 wkn) | 27 | Gem 15,3 | | | 79,2% (6 mnd) | 76,6% (12 md) | | hypopigm in lasergroep |
| Scola 2012 | CO ₂ laser li/re gelaat, arm | Ultrapulse | 20 | | | | 100% (4 wkn) | 66,7% (3 mnd) | | |
| | ALA-PDT | 1x | 20 | | | | 82,1% (4 wkn) | 80% (3 mnd) | | |
| Samoran 2015 | Picato | 3 dgn | 95 | | | | Alleen gekeken naar tolerability, niet naar clearance; Gem LSR (local skin reaction) = | | | |
| | 5-FU | 2dd (4 wkn) | 94 | | | | PIC = 10,85 (max dag 4 einde dag 15) 5FU = 0,86 (max dag 29 einde dag 36) | | | |
| Foley 2011 | N2 | 1 VDC, bij residu herhaal | 36 | | | | 85,0% (12 mnd) | | | Meer hypopitmentatie en blar |
| | IMQ | 3x/wk (3-4wk), bij residu herhaal | 35 | | | | 66,9% (12 mnd) | | | |
| Tanghetti 2007 | 5-FU | 2dd (2-4 wk) | 19 | | | | 84% (24 wkn) | | | |
| | IMQ | 2x/wk (16 wk) | 19 | | | | 24% (24 wkn) | | | |

Conclusie

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | Op basis van de literatuur is geen eenduidig antwoord te geven op de vraag wat de meest effectieve behandeling voor AK's is. Voor solitaire AK's is fotodynamische therapie weliswaar effectiever dan cryotherapie, maar zal cryotherapie nog altijd de meest eenvoudige (en ook de goedkoopste) optie zijn. Voor veldbehandeling is de keuze veel groter, en bestaat er geen significant verschil tussen de verschillende therapieën. <i>A1 Gupta et al. 2012, A1 Gupta et al. 2013, A1 Vegter et al. 2014</i> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overige overwegingen

De kostprijs in ogenschouw nemend, lijkt 5-fluorouracil nog immer de behandeling van eerste keuze. Echter factoren als therapietrouw, behandelduur en bijwerkingen zullen in hoge mate de keuze voor een behandeling bepalen. Uiteindelijk zal de behandelaar alle voor- en nadelen van een behandeling met zijn/haar patiënt moeten bespreken (WGBO), om zo tot een weloverwogen keuze te komen.

Tabel 9. Vergelijking kosten van de meest gebruikte behandelingen

| | | IMQ | MAL-PDT | Ingenol-mebutaat | Cryo-therapie | 5-FU |
|----------------------|-------------------------------------|------------|----------------|-------------------------|----------------------|-------------|
| Farmacon | | 59,63 | 518,98 | 80,82 | 3,49 | 31,32 |
| DBC: | - lichtambulante (1 of 2 consulten) | 130,00 | | 130,00 | | 130,00 |
| | - lichtambulante met cryotherapie | | | | 225,00 | |
| | - fotodynamische therapie | | 625,00 | | | |
| Totale kosten | | 189,63 | 1.133,98 | 210,82 | 228,49 | 161,32 |

Aanbeveling

De werkgroep heeft aanbevelingen ten aanzien van voorkeursbehandeling aangegeven in tabel 10 (zie hoofdstuk *Samenvatting en matrix therapiekeuze*).

Referenties

- Foley P, Merlin K, Cumming S, et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for the treatment of actinic keratosis: lesion clearance, safety and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1432-8.
- Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003;14:99-106.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratosis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004415.
- 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;169:250-9.
- Hadley J, Tristani-Firouzi P, Hull C, et al. Results of an investigator-initiated single-blind split-face comparison of photodynamic therapy and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 2012;38:722-7.
- Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008;158:994-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08488.x. Epub 2008 Mar 13.
- Krawtchenko N, Roewert HJ, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with

- actinic keratoses: A comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl.):34-40.
- Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:414-8.
 - Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:1029-36.
 - Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, Nelemans P, Christianen M, Neuman MH, et al. A clinical comparison and long term follow up of topical 5-FU versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Surg Med* 2006;38:731-9.
 - Samorano LP, Torezan LA, Sanches JA. Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1822-7.
 - Scola N, Terras S, Georgas D, et al. A randomized, half-sed comparative study of aminolaevulinate photodynamic therapy vs. CO(2) laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2012;167:1366-73.
 - Serra-Guillen C, Nagore E, Heuso L, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 2011;164:429-33
 - Sotirou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, et al. Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratosis: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:36-40.
 - Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62.
 - Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2007;6:144-7.
 - Vegter S, Tolley K. A Network Meta-Analysis of the Relative Efficacy of Treatments for Actinic Keratosis of the Face or Scalp in Europe. *PLOS ONE* 2014:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096829>

PREVENTIE (versie 2017)

Uitgangsvraag: Welke vormen van preventie zijn zinvol?

Inleiding

Preventie kan worden onderverdeeld in:

- Primaire preventie, het voorkomen van actinische keratose (AK) door middel van onder andere adviezen over vermijden van zon en beschermen van huid tegen de zon.
- Secundaire preventie, personen met een verhoogd risico op de ontwikkeling van AK, bijv. transplantatiepatiënten, (opsporen en) controleren (zie hoofdstuk *Controle/Follow-up*).
- Tertiaire preventie, het tijdig behandelen van AK ter preventie van de ontwikkeling van plaveicelcarcinoom (PCC) (zie hoofdstuk *Therapie*).

In dit hoofdstuk zal de primaire preventie aan bod komen. In de literatuur is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de zoektermen zoals beschreven in de *Algemene introductie*. In de richtlijn AK uit 2010 werd een literatuurzoekactie verricht tot september 2008. Er is bij de herziening getracht nieuwe evidence te vinden sinds 2008. Sinds 2008 zijn slechts enkele nieuwe bruikbare studies gevonden. Een daarvan is een systematische review van Fischer et al. uit 2009 over het gebruik van zonnebrandcrème. [Fischer 2009]

Samenvatting van de literatuur

Educatie van patiënten (UV-bescherming, zelfonderzoek en vroege detectie van laesies) is belangrijk ter preventie van AK's. Bij de voorlichting van patiënten kunnen doktersassistenten, verpleegkundigen en huidtherapeuten een belangrijke bijdrage leveren.

AK's kunnen door het gebruik van zonnebrandcrèmes worden voorkomen. In de systematische review van Fischer et al. werden een drietal gerandomiseerde gecontroleerde studies beschreven waaruit bleek dat een significante reductie van AK's wordt bereikt door het dagelijks gebruik van een breedspectrum zonnebrandcrème. In de studies werd sun protection factor (SPF) 16-29 gebruikt. Het beste resultaat werd bereikt bij personen met huidtype I en II.

Daarnaast beschreef deze review de langdurige preventie van PCC door het dagelijks gebruik van een breedspectrum SPF 50. 1383 personen namen deel aan de studie. Er was een significante reductie van 39% na 4,5 jaar follow-up. Na 8 jaar werden 875 deelnemers gezien voor follow-up. De incidentie van PCC in de groep die dagelijks breedspectrum SPF 50 gebruikte was 38% lager dan de controlegroep. De toevoeging van dagelijks bèta-caroteen had geen effect op de vermindering van AK's of PCC's.

Ook Kutting et al. beschreven in een systematische review het gebruik van zonnebrandcrèmes en andere zonwerende middelen in de preventie van huidkanker. [Kutting 2010] Zonnebrandcrèmes worden aanbevolen als onderdeel van zonbeschermingsstrategieën bestaande uit bedekkende kleding, een hoed, schaduw zoeken en het vermijden van exposuretijden, en dienen niet gebruikt te worden om langer aan het zonlicht blootgesteld te worden.

Conclusie

| | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 1 | Zonnebrandcrème geeft minder nieuwe AK's en PCC's en meer remissies ten opzichte van placebo. <i>A1 Fisher et al. 2009</i> |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overige overwegingen

Er is nog onvoldoende bewijs voor preventie door middel van medicamenteuze behandelingen.

Aanbevelingen

Primaire preventie in de vorm van zonbeschermende maatregelen is bewezen effectief. De werkgroep raadt een SPF van minimaal 30 aan.

Van de behandelend arts mag in het kader van preventie worden verwacht dat advies wordt gegeven ter preventie van het ontstaan van AK's door patiënten te wijzen op beperking zonexpositie, het gebruik van zonprotectie en het belang van zelfonderzoek.

Referenties

- Fischer T, Bartels S. Prävention chronischer UV-Schäden der Haut: Wie sinnvoll ist Sonnencreme? Deutscher Ärzte-Verlag. ZFA, Z Allg Med 2009;85:21-6.
- Kutting B, Drexler H. UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. [Review]. Int Arch Occup Environ Health 2010;83:843-54.

CONTROLE/FOLLOW-UP (versie 2017)

Uitgangsvragen:

- Is nacontrole bij patiënten met behandelde actinische keratosen (AK's) zinvol?
- Welke vorm en frequentie van nacontrole wordt geadviseerd?

Inleiding

AK's zijn een gevolg van chronische blootstelling aan ultraviolet licht. De kans op een recidief van de behandelde laesies is weliswaar aanwezig, maar de kans op nieuwe AK's in de zonbeschadigde huid is nog veel groter. Daarom moet de patiënt worden gewezen op de hoge waarschijnlijkheid van ontwikkeling van nieuwe AK's in de toekomst.

Gezien de hoge prevalentie van AK onder de Nederlandse bevolking (1,4 miljoen op 16 miljoen, Flohil et al.) is het ondoenlijk om alle patiënten met AK onder controle te houden. [Flohil 2013] Vele factoren zijn van belang bij het inschatten van het risico op nieuwe laesies, waaronder zongedrag en immuunstatus. Daarnaast zal de kans op het ontstaan van nieuwe AK's ook worden bepaald door voorafgaande behandeling. Als hierbij ook de ogenschijnlijk klinisch onbeschadigde tussenliggende huid is meebehandeld, zal die kans wellicht veel kleiner zijn.

Is nacontrole zinvol?

Er bestaan geen vergelijkende studies die onderzoeken of nacontrole bij patiënten met behandelde AK's zinvol is. De internationale richtlijnen gaan niet in op deze vraagstelling. In de studie van Dreno et al. uit 2014 wordt een jaarlijkse controle voor "at risk"-patiënten geadviseerd en een passende controlefrequentie voor immuungecommitteerden, maar er worden geen specifieke uitspraken gedaan over wie onder "at risk" vallen en wat een passende controlefrequentie is bij immuungecompromitteerden. [Dreno 2014]

Het belangrijkste doel van follow-up is secundaire preventie (vroeg signaleren van recidieven en nieuwe tumoren). Daarnaast zijn follow-upconsulten ook bedoeld om uitleg te kunnen geven aan de patiënt en het risico op toekomstige tumoren te verlagen. In een Deense studie van Themstrup et al. werd onderzocht of patiënten met maligne melanoom (MM), NMSC en AK follow-up waarderen. 93% van de patiënten in dit onderzoek vond follow-up zinvol. Dit resultaat was in deze studie verder niet uitgesplitst per diagnose. De belangrijkste redenen dat men dit zinvol achtte was dat patiënten zich gerustgesteld voelden (82%) en dat zij de gelegenheid hadden vragen te stellen (73%). Ongeveer een derde van de patiënten (31%) was gespannen voor de controleafspraak. [Themstrup 2015]

Recidieven

Om een indruk te krijgen van de kans op recidieven na eerdere behandeling werd gekeken naar de studies van het hoofdstuk *Therapie*. Therapie, waarin een follow-up van 1 jaar wordt vermeld. Hieruit blijkt dat het recidiefpercentage na eerdere therapie in de verschillende studies en met verschillende behandelingsmodaliteiten varieerde tussen 10-72%. [Krawtchenko 2007, Ostertag 2006, Stockfleth 2002] Bij een langere follow-up zal dit percentage nog hoger liggen. Het lijkt erop dat bij veel patiënten geen langdurige complete remissie wordt bereikt, ongeacht welke therapie wordt ingezet.

Hoogrisicopatiënten

Ervan uitgaande dat patiënten met meerdere laesies/actinische veldveranderingen, hoogrisicolaesies, NMSC in de voorgeschiedenis en immuungecompromitteerde patiënten tot de hoogrisicogroep horen en een grote kans hebben op recidieven, wordt nacontrole in deze groep zinvol geacht.

Advies wat betreft follow-up

Op basis van de literatuur kan geen uitspraak worden gedaan over de optimale follow-upfrequentie. De werkgroep adviseert een jaarlijkse controle bij de hoogrisicopatiënten. Bij alle andere patiënten met een laag risico is het de vraag of de huid door de arts of door de

patiënt zelf moet worden gecontroleerd. Indien een patiënt aangeeft dat hij/zij de huid goed in de gaten kan houden, heeft dit de voorkeur, maar de patiënt moet wel goed geïnformeerd en gemotiveerd zijn en er toe in staat worden geacht. Dit geldt ook voor patiënten die reeds behandeld zijn voor AK en bij wie er een grote kans bestaat op recidieven.

Conclusies

| | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 4 | Op grond van de gevonden literatuur kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden wat betreft de gewenste follow-up na behandeling van AK's. Maar gelet op de hoge incidentie van AK en de kans op recidief, afgezet tegen de lage kans op maligne transformatie, is nacontrole door de medisch professional niet noodzakelijk. <i>D Expert opinion</i> |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 4 | Voor hoogrisicopatiënten wordt nacontrole wel noodzakelijk geacht, vanwege de grote kans op recidieven in deze groep. <i>D Expert opinion</i> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Overwegingen

- Het is belangrijk de patiënt, indien mogelijk, actief bij de follow-up te betrekken door zelfonderzoek. Zelfonderzoek houdt in dat de patiënt de huid om de paar maanden onderzoekt:
 - Recidieven na behandeling
 - Nieuwe AK's of huidmaligniteiten elders op het lichaam
- Het zelfonderzoek dient bij voldoende belichting te worden uitgevoerd. Behalve inspectie, eventueel met een loep, moet de patiënt ook geïnstrueerd worden over het feit dat een AK vaak beter te voelen is dan te zien door het ruwe oppervlak.

Aanbevelingen

Het is van belang de patiënt met AK er op te wijzen dat er een verhoogd risico is op non-melanoom huidkanker en om die reden de huid te controleren op verdachte huidafwijkingen.

Het is wenselijk patiënten te instrueren zelfonderzoek van de huid te verrichten en daarbij aan te geven wat ze moeten doen als ze een recidief of een nieuwe laesie vermoeden.

De werkgroep vindt het niet zinvol alle patiënten met AK te vervolgen. Follow-up kan beperkt worden tot patiënten met hoogrisicolaesies, actinische veldveranderingen en non-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis en/of gecompromiteerde immuunstatus bijvoorbeeld 1 keer per 6 tot 12 maanden.

Referenties

- Dréno B, Amici JM, Basset-Seguin N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1141-9.
- Flohil SC, van der Leest RJ, 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;133:1971-8.
- Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth. 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 outcomes including 1-year follow-up. Br J Dermatol 2007;157(suppl. 2):34-40.
- Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, Nelemans P, Christianen M, Neuman MH, et al. A clinical comparison and long term follow up of topical 5-FU versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. Lasers Surg Med 2006;38:731-9.

- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138:1498-502.
- Themstrup L, Jemec GBE, Lock-Andersen J. Patients highly value routine follow-up of skin cancer and cutaneous melanoma. *Dan Med J* 2013;60:A4713.

SAMENVATTING EN MATRIX THERAPIEKEUZE (versie 2017)

Bij de beslissing welke therapie er gekozen dient te worden spelen de volgende factoren een grote rol: duur en beloop van de laesies, lokalisatie en uitbreiding van de ziekte, solitaire of multipale actinische keratosen (AK's), leeftijd, comorbiditeit, mentale conditie en therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie).

Wanneer behandeling voor AK's overwogen wordt is er een grote variëteit van geaccepteerde methoden. Wanneer niet-chirurgische behandelopties gebruikt worden kan voorafgaande aan therapie een proefbiopt ten behoeve van histologische diagnostiek geïndiceerd zijn.

In de desbetreffende hoofdstukken is er ingegaan op de voor- en nadelen van de verschillende mogelijke therapieën. Diverse therapieën zijn als geschikte therapie voor AK aangemerkt. Het zou wenselijk zijn om op grond van vergelijkend onderzoek tussen deze behandelingsmodaliteiten een rationele keuze te kunnen maken, echter voor een aantal therapieën zijn er geen vergelijkende studies voorhanden en is het niet altijd mogelijk een voorkeursbehandeling uit te spreken. Toch heeft de werkgroep, gesteund door eigen ervaringen en buitenlandse richtlijnen, getracht een globale keuze te maken wat betreft de geschiktheid van een therapie (zie tabel 10). Hierbij is rekening gehouden met de karakteristieken van de AK (graad van de laesie en enkele AK's versus multipale laesies). Op basis hiervan kan in individuele gevallen een weloverwogen keuze worden gemaakt. De behandeling van patiënten met AK blijft een voor de individuele patiënt gekozen behandeling

Tabel 10. Vergelijking tussen de verschillende vormen van behandeling wat betreft voor- en nadelen

| Karakteristieken van actinische keratosen | | Cryo-therapie | 5-FU | Imiquimod | Ingenol-mebutaaat | PDT daglicht | PDT Conventio-neel | Curettage* | Chemische peeling | Laser |
|-------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|-------------------|--------------|--------------------|------------|-------------------|-------|
| | | Toepasbaarheid van behandeling (combinatie van effectiviteit, veiligheid, cosmetiek, gebruiksgemak, kosten en beschikbaarheid): | | | | | | | | |
| Solitaire laesie(s) Graad I/II | | +++ | + | + | + | + | + | +++ | + | + |
| Solitaire laesie(s) Graad III | | +++ | - | - | - | - | - | +++ | - | ++ |
| Multipele laesies, Graad I/II | Hoge compliance | + | +++ | +++ | +++ | + | + | - | + | + |
| | Lage compliance | + | - | - | ++ | +++ | +++ | - | +++ | +++ |
| Multipele laesies Graad III | | - | - | - | - | - | - | +++** | - | +++ |

Deze tabel is ingevuld op basis van expert opinion van de werkgroep. Kosten zijn in deze tabel niet meegenomen (zie voor een overzicht tabel 9 in hoofdstuk *Keuze voor een behandeling*).

* Curettage is bedoeld als solitaire behandeling

** curettage wordt in dit geval bedoeld als combinatiebehandeling met elk van de andere genoemde behandelingen

+++ = In het algemeen de voorkeursbehandeling;

++ = In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar goed alternatief;

+ = matig alternatief;

- = niet aanbevolen

ROL VAN DE HUISARTS (versie 2017)

Uitgangsvraag: Wat is de rol van de huisarts bij de behandeling van actinische keratose (AK)?

Voor de huisarts is er een rol bij de behandeling van solitaire AK en bij beperkte multipele AK (zie hiervoor ook de NHG standaard “Verdachte huidafwijkingen 2017”). Ook speelt de huisarts een belangrijke rol bij de preventie van door UV-straling geïnduceerde huidafwijkingen, waaronder AK. Belangrijk is dat de huisarts zich realiseert dat AK een marker is voor een door UV-licht beschadigde huid. Omdat een (pre)maligne huidafwijking vergezeld kan gaan met een of meerdere andere (pre)maligne huidafwijkingen bij dezelfde patiënt, is het aan te bevelen dat de huisarts een totale lichaamsinspectie uitvoert. Hierbij kan de patiënt geïnstrueerd worden hoe hij/zij zich hierna zelf kan controleren.

Voorlichting

Leg de patiënt naast de algemene voorlichting het volgende uit:

- AK is goedaardig, maar kan zich wel ontwikkelen tot huidkanker (een plaveiselcelcarcinoom (PCC));
- het risico hierop is klein (< 1% per laesie per jaar), maar naarmate er meer en uitgebreidere laesies zijn, neemt het risico waarschijnlijk aanzienlijk toe;
- om die reden bestaat bij meerdere laesies, grotere laesies of actinische veldveranderingen een voorkeur om te behandelen (zie hoofdstuk *Klinische aspecten*);
- bij enkele kleine solitaire AK's op een voor de patiënt makkelijk controleerbare lokalisatie is te overwegen behandeling in overleg met de patiënt achterwege te laten;
- AK kan ook spontaan verdwijnen, maar recidiveert vervolgens vaak.

Behandelopties

De huisarts bespreekt met de patiënt of er een wens of noodzaak is voor behandeling. Indien behandeling gaat plaatsvinden, bespreekt de huisarts de behandelopties (5-fluorouracilcrème/cryotherapie) met de patiënt. Indien behandeling achterwege wordt gelaten benadrukt de huisarts het belang van periodiek zelfonderzoek van de laesie(s) en de overige huid.

Bespreek met de patiënt of het haalbaar is om gedurende 4 weken 2 keer per dag 5-fluorouracilcrème op de AK aan te brengen. Houd hierbij rekening met de lokalisatie van de AK en met het feit dat de huid al tijdens de behandeling “kapot” gaat en dat de patiënt dan toch moet volhouden tot het eind door te smeren. Te verwachten bijwerkingen (inherent aan de werking) zijn lokale huidreacties (erosies, erytheem, crustae). Leg uit dat cryotherapie (pijnlijk, maar hoeft maar één keer toegepast te worden) even effectief is en te overwegen is bij kleine solitaire AK's. Een bijwerking hiervan is blijvende pigmentverandering.

Controles

Controleer na 3 maanden met het doel om het behandelresultaat te evalueren. Bij incomplete respons:

- na cryotherapie: overweeg het eenmalig herhalen van cryotherapie of alsnog behandeling met 5-fluorouracilcrème, of verwijs;
- na 5-fluorouracilcrème, bij goede therapietrouw: verwijs;
- verricht bij patiënten die niet verwezen worden, voorafgaand aan het herhalen van cryotherapie of behandelen met 5-fluorouracilcrème, alsnog een stansbiopt ter bevestiging van de diagnose.

Bij complete respons is verdere controle niet noodzakelijk. Benadruk het belang van periodieke zelfcontrole van de huid nogmaals.

Verwijzing

Bij het bepalen van het verwijs- en behandelbeleid weegt de huisarts ook patiënt- en artsgebonden factoren mee, zoals leeftijd, comorbiditeit en voorkeur van de patiënt en vaardigheden en voorkeur van de huisarts. Op basis daarvan kan de huisarts besluiten om van de richtlijn af te wijken.

Verwijs:

- patiënten met een sterk vermoeden van of histologisch vastgesteld PCC
- bij een incomplete respons op behandeling indien zowel cryotherapie als applicatie van 5-fluorouracilcrème minder geschikt zijn. De dermatoloog heeft meer behandelmethoden ter beschikking.
- patiënten met verhoogd risico op (pre)maligne huidafwijkingen:
 - immuungecompromitteerden
 - uitgebreide actinische schade/multipele AK's
 - tweede keer of vaker een maligne huidafwijking

Overwegingen om te verwijzen:

- patiënten met AK's op het onderbeen

Referentie

- NHG-standaard Verdachte huidafwijkingen, 2017 (www.nhg.org).

Bijlagen

Bijlage 1a: Aanvullende zoekactie

Medline van 2005 tot 17 oktober 2008

| No. | Records | Request |
|-----|---------|------------------------------------------------------------------|
| 1 | 666553 | 2005 in py |
| 2 | 6847 | 20081017 in UD |
| 3 | 537 | ((a?tinic near3 keratos?s) or (solar near3 keratos?s)) in ti,ab |
| 4 | 681 | "Keratosis"/ all subheadings |
| 5 | 410 | "Photosensitivity-Disorders"/ all subheadings |
| 6 | 1106 | explode "Photosensitivity-Disorders"/ all subheadings |
| 7 | 1737 | 4 or 5 or 6 |
| 8 | 414 | (4 or 5) and 6 |
| 9 | 14651 | explode "Neoplasms-Squamous-Cell"/ all subheadings |
| 10 | 11716 | "Skin-Neoplasms"/ all subheadings |
| 11 | 24851 | 9 or 10 |
| 12 | 1576 | explode "Sunlight"/ adverse-effects |
| 13 | 2657 | "Precancerous-Conditions"/ all subheadings |
| 14 | 4209 | 12 or 13 |
| 15 | 179831 | explode "Probability"/ all subheadings |
| 16 | 255034 | (precancerous or premalignant or risk) in ti,ab |
| 17 | 1317 | 3 or 4 or 5 or 8 |
| 18 | 3204728 | (dutch or german or french or english) in la |
| 19 | 0 | "concept P voor actinic keratosis" |
| 20 | 1231 | 17 and 18 |
| 21 | 203447 | (canceror carcin* or tumor?r or malignan* or neoplasm*) in ti,ab |
| 22 | 577 | 17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) |
| 23 | 8548 | META-ANALYSIS in PT |
| 24 | 13334 | meta-anal* |
| 25 | 424 | metaanal* |
| 26 | 1025 | quantitativ* near review* |
| 27 | 83 | quantitativ* near overview* |
| 28 | 15285 | systematic* near review* |
| 29 | 260 | systematic* near overview* |
| 30 | 1573 | methodologic* near review* |
| 31 | 97 | methodologic* near overview* |
| 32 | 14124 | medline |
| 33 | 287145 | REVIEW- in PT |
| 34 | 8915 | 33 and 32 |
| 35 | 32163 | 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 34 |
| 36 | 56544 | randomized-controlled-trial in pt |
| 37 | 8330 | controlled-clinical-trial in pt |
| 38 | 3 | randomized-controlled-trials |
| 39 | 8731 | random-allocation |
| 40 | 16522 | double-blind-method |
| 41 | 3281 | single-blind-method |
| 42 | 7111 | (random near (selection? or sample?)) in ti,ab |
| 43 | 82823 | 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 |
| 44 | 360381 | (tg=animals) not ((tg=humans) and (tg=animals)) |
| 45 | 73061 | 43 not 44 |
| 46 | 14189 | "Evidence-Based-Medicine"/ all subheadings |
| 47 | 1437 | epidemiologic-studies/all subheadings |
| 48 | 115661 | explode case-control-studies/all subheadings |
| 49 | 149894 | explode cohort-studies/all subheadings |
| 50 | 53803 | case with control |

| | | |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 51 | 48407 | cohort near (study or studies) |
| 52 | 5152 | cohort near analy* |
| 53 | 15612 | follow-up near (study or studies) |
| 54 | 32446 | longitudinal |
| 55 | 103729 | retrospective |
| 56 | 48253 | cross near sectional |
| 57 | 31240 | cross-sectional-studies/all subheadings |
| 58 | 13556 | observational near (study or studies) |
| 59 | 97229 | prospective |
| 60 | 367929 | (47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59) |
| 61 | 10 | (17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) and 35 |
| 62 | 34 | (17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) and (45 or 46)) not 35 |
| *63 | 93 | (17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) and 60) not (45 or 46 or 35) |

Embase van 2005 tot 24 september 2008

| No. | Records | Request |
|-----|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 569469 | 2005 in py |
| 2 | 2637 | 20080924 in UD |
| 3 | 471 | ((a?tinic near3 keratos?s) or (solar near3 keratos?s)) in ti,ab |
| 4 | 2738 | explode "keratosis"/ all subheadings |
| 5 | 781 | "actinic-keratosis"/ all subheadings |
| 6 | 1059 | "hyperkeratosis"/ all subheadings |
| 7 | 2738 | 4 or 5 or 6 |
| 8 | 184 | "Photosensitivity-Disorders"/ all subheadings |
| 9 | 10482 | "squamous-cell-carcinoma"/ all subheadings |
| 10 | 3103 | "skin-cancer"/ all subheadings |
| 11 | 13006 | 9 or 10 |
| 12 | 855 | "sunlight"/ all subheadings |
| 13 | 10679 | explode "ultraviolet-radiation"/ all subheadings |
| 14 | 1683 | "precancer"/ all subheadings |
| 15 | 12940 | 12 or 13 or 14 |
| 16 | 200784 | (precancerous or premalignant or risk) in ti,ab |
| 17 | 214334 | explode "risk"/ all subheadings |
| 18 | 2061619 | (dutch or german or french or english) in la |
| 19 | 0 | "concept P voor actinic keratosis" |
| 20 | 720 | (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14) |
| 21 | 275797 | (cancer? or carcin* or tumo?r or malignan* or neoplasm*) in ti,ab |
| 22 | 1032 | (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 |
| 23 | 2 | (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and (17 in dem) |
| 24 | 126 | (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 17 |
| 25 | 28790 | ((extensive near3 review* near3 literature) or meta-analy* or metaanal* or (systematic* near4 (review* or overview*))) in ti,ab,su |
| 26 | 20529 | "systematic-review"/ all subheadings |
| 27 | 628 | quantitativ* near review? |
| 28 | 63 | quantitativ* near overview? |
| 29 | 77 | methodologic near (overview? or review?) |
| 30 | 165355 | (meta or synthesis or (literature with database?) or extraction) or ((review* near3 (database? or medline or embase or cinahl)) in ti,ab) |
| 31 | 312018 | review in ti, ab,dt |
| 32 | 13486 | "meta-analysis"/ all subheadings |
| 33 | 7165 | meta-analysis in ab,ti |
| 34 | 47758 | 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or (30 and 31) or 32 or 33 |
| 35 | 1265664 | (1999 or 2000 or 2001 or 2002 or 2003 or 2004 or 2005 or 2006) in py |
| 36 | 28549 | (meta-analy* or metaanal*) or ((systematic* near4 (review* or overview*))) in ti,ab,su |

| | | |
|-----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 | 13486 | "meta-analysis"/ all subheadings |
| 38 | 20529 | "systematic-review"/ all subheadings |
| 39 | 17649 | (36 or 37 or 38) and 35 |
| 40 | 19 | 34 and (PY <= "1998") |
| 41 | 17668 | 39 or 40 |
| 42 | 0 | Embase filter systematic reviews voor 2 perioden aangepast vanuit Boynton voor Medline |
| 43 | 46120 | "randomized-controlled-trial"/ all subheadings |
| 44 | 819466 | "controlled-study"/ all subheadings |
| 45 | 53658 | randomized near controlled near trial* |
| 46 | 156 | random near allocation |
| 47 | 472 | double near blind near method |
| 48 | 75 | single near blind near method |
| 49 | 55671 | randomi?ed near controlled near trial* |
| 50 | 4807 | (random near (selection? or sample?)) in ti,ab |
| 51 | 834730 | 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 |
| 52 | 159618 | "clinical-trial"/ all subheadings |
| 53 | 46120 | "randomized-controlled-trial"/ all subheadings |
| 54 | 12177 | "multicenter-study"/ all subheadings |
| 55 | 160298 | 52 or 53 or 54 |
| 56 | 5553 | "clinical-study"/ all subheadings |
| 57 | 7606 | "case-control-study"/ all subheadings |
| 58 | 1734 | family-study/all subheadings |
| 59 | 8162 | longitudinal-study/all subheadings |
| 60 | 40990 | retrospective-study/all subheadings |
| 61 | 32542 | prospective-study/all subheadings |
| 62 | 46120 | randomized-controlled-trial/all subheadings |
| 63 | 28558 | 61 not 62 |
| 64 | 26303 | cohort-analysis/all subheadings |
| 65 | 21685 | cohort near (study or studies) |
| 66 | 14936 | case near control near (study or studies) |
| 67 | 12327 | follow-up near (study or studies) |
| 68 | 116413 | "follow-up"/ all subheadings |
| 69 | 13784 | observational near (study or studies) |
| 70 | 12003 | epidemiologic* near (study or studies) |
| 71 | 15993 | cross near sectional near (study or studies) |
| 72 | 241284 | 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 |
| 73 | 284881 | "major-clinical-study"/ all subheadings |
| 74 | 12 | (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 41 |
| 75 | 192 | ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 55) not 41 |
| 76 | 19 | ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 55 and 73) not 41 |
| 77 | 29 | ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55) |
| 78 | 125699 | "clinical-feature"/ all subheadings |
| 79 | 15 | (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 41 |
| 80 | 20 | ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 55 and 73) not 41 |
| 81 | 33 | ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55) |
| 82 | 19 | ((3 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55) |
| *83 | 18 | ((3 or 5) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55) |

Bijlage 1b: Zoekstrategie per uitgangsvraag herziening 2015

Medline - uitgangsvraag 1

1. treated actinic keratos*.ti,ab.
2. actinic keratos*.ti,ab.
3. solar keratos*.ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. 4 and risk and progression and squamous cell carcinoma
6. 4 and high risk
7. 4 and follow- up study
8. 4 and epidemiology

Embase – uitgangsvraag 1

- #2 aktinic keratos*:ab,ti
- #3 actinic keratos*:ab,ti
- #4 solar keratos*:ab,ti
- #5 solar keratos*:ti,ab or actinic keratos*:ab,ti
- #6 #5 AND risk AND progression AND squamous cell carcinoma
- #7 #5 AND high AND risk
- #8 #5 AND follow-up study
- #9 #5 AND epidemiology

Medline – uitgangsvraag 3 en 4

1. actinic keratosis/
2. actinic keratos*.ti,ab.
3. solar keratos*.ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. curettage.ti,ab.
6. cryosurgery.ti,ab.
9. PDT.ti,ab.
10. photo dynamic therapy.ti,ab.
11. laser.ti,ab.
12. chemical peeling.ti,ab.
13. 5-FU.ti,ab.
14. 5-fluorouracil.ti,ab.
15. diclofenac.ti,ab.
16. imiquimod.ti,ab.
17. retinoids.ti,ab.
18. placebo.ti,ab.
19. laser therapy.ti,ab.
20. picato.ti,ab
21. ingenol mebutate.ti,ab
22. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
23. 4 and 22
24. limit 23 to (clinical trial, all or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or systematic reviews)

Embase – uitgangsvraag 3 en 4

'actinic keratosis'/exp or (actinic and keratos*:ab,ti) or (aktinic and keratos*:ab,ti) or (solar and keratos*:ab,ti) and (cryosurgery:ab,ti or pdt:ab,ti or (photo and dynamic and therapy:ab,ti) or laser:ab,ti or (chemical and peeling:ab,ti) or '5 fu':ab,ti or '5 fluorouracil':ab,ti or diclofenac:ab,ti or imiquimod:ab,ti or retinoids:ab,ti or placebo:ab,ti or (laser and therapy:ab,ti) or picato:ab,ti or (ingenol and mebutate:ab,ti)) and ('clinical trial'/de or 'comparative study'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'multicenter study'/de or 'randomized controlled trial'/de or 'randomized controlled trial (topic)'/de)

Cochrane – uitgangsvraag 3 en 4

- #1 [Keratosis, Actinic] explode all trees
- #2 actinic keratos*.ti,ab
- #3 solar keratos*.ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 curettage:ti,ab
- #6 cryosurgery:ti,ab
- #7 PDT:ti,ab
- #8 photo dynamic therapy:ti,ab
- #9 laser:ti,ab
- #10 chemical peeling:ti,ab
- #11 5-FU:ti,ab
- #12 5-fluorouracil:ti,ab
- #13 diclofenac:ti,ab
- #14 imiquimod:ti,ab
- #15 retinoids:ti,ab
- #16 ingenol mebutate:ti,ab
- #17 picato:ti,ab
- #18 placebo:ti,ab
- #19 laser therapy:ti,ab
- #20 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #19
- #21 #4 and #20

Medline – uitgangsvraag 5A

- 1. treated actinic keratos*.ti,ab.
- 2. actinic keratos*.ti,ab.
- 3. solar keratos*.ti,ab.
- 4. 1 or 2 or 3
- 5. follow up.ti,ab.
- 6. follow-up appointment.ti,ab.
- 7. follow-up consultation.ti,ab.
- 8. follow-up inspection.ti,ab.
- 9. follow-up check.ti,ab.
- 10. check up.ti,ab.
- 11. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12. 4 and 11
- 13. malignant transformation.ti,ab.
- 14. malignant potential.ti,ab.
- 15. risk of malignancy.ti,ab.
- 16. risk of progression.ti,ab.
- 17. development.ti,ab.
- 18. potentially malignant.ti,ab.
- 19. development to malignancy.ti,ab.
- 20. pre-malignancy.ti,ab.
- 21. premalignant.ti,ab.
- 22. non malignant.ti,ab.
- 23. No malignancy.ti,ab.
- 24. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
- 25. 12 and 24

Embase – uitgangsvraag 5A

- #25 #12 AND #24
- #24 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
- #23 no AND malignancy:ab,ti
- #22 non AND malignant:ab,ti
- #21 premalignant:ab,ti
- #20 pre malignancy':ab,ti
- #19 development AND to AND malignancy:ab,ti

#18 potentially AND malignant:ab,ti
 #17 development:ab,ti
 #16 risk AND of AND progression:ab,ti
 #15 risk AND of AND malignancy:ab,ti
 #14 malignant AND potential:ab,ti
 #13 malignant AND transformation:ab,ti
 #12 #4 AND #11
 #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
 #10 check AND up:ab,ti
 #9 'follow up' AND check:ab,ti
 #8 'follow up' AND inspection:ab,ti
 #7 'follow up' AND consultation:ab,ti
 #6 'follow up' AND appointment:ab,ti
 #5 follow AND up:ab,ti
 #4 #1 OR #2 OR #3
 #3 aktinic AND keratos*:ab,ti
 #2 solar AND keratos*:ab,ti
 #1 actinic AND keratos*:ab,ti

Cochrane – uitgangsvraag 5A

#1 actinic keratos*:ti,ab
 #2 solar keratos*:ti,ab
 #3 #1 or #2
 #4 follow and up:ab,ti
 #5 'follow up' and appointment:ab,ti
 #6 follow up' and consultation:ab,ti
 #7 'follow up' and inspection:ab,ti
 #8 'follow up' and check:ab,ti
 #9 check and up:ab,ti
 #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
 #11 #3 and #10
 #12 malignant and transformation:ab,ti
 #13 malignant and potential:ab,ti
 #14 risk and of and malignancy:ab,ti
 #15 risk and of and progression:ab,ti
 #16 development:ab,ti
 #17 potentially and malignant:ab,ti
 #18 development and to and malignancy:ab,ti
 #19 pre malignancy':ab,ti
 #20 premalignant:ab,ti
 #21 non and malignant:ab,ti
 #22 no and malignancy:ab,ti
 #23 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
 #24 #11 and #23

Medline – uitgangsvraag 5B

1. actinic keratos*.ti,ab.
2. solar keratos*.ti,ab.
3. 1 or 2
4. no treatment.ti,ab.
5. no intervention.ti,ab.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. endogenous risk factor.ti,ab.
9. history of actinic keratos*.ti,ab.
10. history of skin cancer.ti,ab.
11. history of bcc.ti,ab.
12. history of ssc.ti,ab.

13. 8 or 9 or 10 or 11 or 12
 14. 3 and 13
 15. malignant transformation.ti,ab.
 16. malignant potential.ti,ab.
 17. risk of malignancy.ti,ab.
 18. risk of progression.ti,ab.
 19. potentially malignant.ti,ab
 20. development to malignancy.ti,ab.
 21. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
 22. 14 and 21
- Nb: combinatie van 7 and 13 gaf geen resultaten.

Embase – uitgangsvraag 5B

- #37 #30 AND #36
- #36 #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
- #35 history AND of AND ssc:ab,ti
- #34 history AND of AND bcc:ab,ti
- #33 history AND of AND skin AND cancer:ab,ti
- #31 endogenous AND risk AND factor:ab,ti
- #30 #24 AND #29
- #29 #28 AND #4
- #28 #26 OR #27
- #27 no AND intervention:ab,ti
- #25 #12 AND #24
- #12 #4 AND #11

Cochrane – uitgangsvraag 5B

- #1 actinic keratos*:ti,ab
- #2 solar keratos*:ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 follow and up:ab,ti
- #5 'follow up' and appointment:ab,ti
- #6 follow up' and consultation:ab,ti
- #7 'follow up' and inspection:ab,ti
- #8 'follow up' and check:ab,ti
- #9 check and up:ab,ti
- #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #3 and #10
- #12 malignant and transformation:ab,ti
- #13 malignant and potential:ab,ti
- #14 risk and of and malignancy:ab,ti
- #15 risk and of and progression:ab,ti
- #16 development:ab,ti
- #17 potentially and malignant:ab,ti
- #18 development and to and malignancy:ab,ti
- #19 pre malignancy':ab,ti
- #20 premalignant:ab,ti
- #21 non and malignant:ab,ti
- #22 no and malignancy:ab,ti
- #23 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
- #24 #11 and #23
- #25 history and of and ssc:ab,ti
- #26 history and of and bcc:ab,ti
- #27 history and of and skin and cancer:ab,ti
- #28 endogenous and risk and factor:ab,ti
- #29 no intervention:ti,ab
- #30 no therapy:ti,ab
- #31 #25 or #26 or #27 or #28

#32 #29 or #30
#33 #3 and #32
#34 #33 and #31

Medline – uitgangsvraag 5C

1. actinic keratos*.ti,ab.
2. solar keratos*.ti,ab.
3. 1 or 2
4. no treatment.ti,ab.
5. no intervention.ti,ab.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. induration.ti,ab.
9. inflammation.ti,ab.
10. diameter.ti,ab.
11. size.ti,ab.
12. rapid growth.ti,ab.
13. bleeding.ti,ab.
14. erythema.ti,ab.
15. redness.ti,ab.
16. ulceration.ti,ab.
17. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18. 7 and 17
19. malignant transformation.ti,ab.
20. malignant potential.ti,ab.
21. risk of malignancy.ti,ab.
22. risk of progression.ti,ab.
23. development.ti,ab.
24. potentially malignant.ti,ab.
25. development to malignancy.ti,ab.
26. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27. clinical parameters.ti,ab.
28. clinical presentation.ti,ab.
29. clinical manifestation.ti,ab.
30. clinical symptoms.ti,ab.
31. clinical expression.ti,ab.
32. 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33. 3 and 17
34. 33 and 32
35. 34 and 26

Embase – uitgangsvraag 5C

#37 #28 AND #36
#36 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
#35 malignant AND transformation:ab,ti
#34development AND to AND malignancy:ab,ti
#33 potentially AND malignant:ab,ti
#32 development:ab,ti
#31 risk AND of AND progression:ab,ti
#30 risk AND of AND malignancy:ab,ti
#29 malignant AND potential:ab,ti
#28 #21 AND #27
#27 #22 OR #23 OR #25 OR #26
#26 clinical AND expression:ab,ti
#25 clinical AND symptoms:ab,ti
#24 clinical AND manifestation:ab,ti
#23 clinical AND presentation:ab,ti
#22 clinical AND parameters:ab,ti

#21 #10 AND #20
 #20 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
 #19 ulceration:ab,ti
 #18 redness:ab,ti
 #17 erythema:ab,ti
 #16 bleeding:ab,ti
 #15 rapid AND growth:ab,ti
 #14size:ab,ti
 #13 diameter:ab,ti
 #12 inflammation:ab,ti
 #11 induration:ab,ti
 #10 #6 AND #9
 #9 #7 OR #8
 #8 no AND intervention:ab,ti
 #7 no AND treatment:ab,ti
 #6 #3 OR #4 OR #5
 #5actinic AND keratos*:ab,ti
 #4aktinic AND keratos*:ab,ti
 #3solar AND keratos*:ab,ti

Cochrane – uitgangsvraag 5C

#1 actinic keratos*:ti,ab
 #2 solar and keratos*:ab,ti
 #3 aktinic and keratos*:ab,ti
 #4 #1 or #2 or #3
 #5 no and treatment:ab,ti
 #6 no and intervention:ab,ti
 #7 #5 or #6
 #8 #4 and #7
 #9 induration:ab,ti
 #10 inflammation:ab,ti
 #11 diameter:ab,ti
 #12 size:ab,ti
 #13 rapid and growth:ab,ti
 #14 bleeding:ab,ti
 #15 erythema:ab,ti
 #16 redness:ab,ti
 #17 ulceration:ab,ti
 #18 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
 #19 #4 and #18
 #20 #19 and #7
 #21 clinical and parameters:ab,ti
 #22 clinical and parameters:ab,ti
 #23 clinical and manifestation:ab,ti
 #24 clinical and symptoms:ab,ti
 #25 clinical and expression:ab,ti
 #26 #21 or #22 or #23 or #24 or #25
 #27 #20 and #26
 #28 malignant and potential:ab,ti
 #29 risk and of and malignancy:ab,ti
 #30 risk and of and progression:ab,ti
 #31 development:ab,ti
 #32 potentially and malignant:ab,ti
 #33 development and to and malignancy:ab,ti
 #34 malignant and transformation:ab,ti
 #35 #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34
 #36 #27 and #35

Bijlage 2 Kirby (2015): beoordeling bestaande richtlijnen met AGREE II

In een review van Kirby et al. uit 2015 werden verschillende actinische keratose (AK)-richtlijnen beoordeeld met behulp van het "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation" (AGREE II)-instrument. Dit internationaal door richtlijndeskundigen ontwikkelde en gevalideerde instrument beoordeelt de kwaliteit van richtlijnen in 23 items op 6 domeinen (onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing, onafhankelijkheid van de opstellers). Verschillende beoordelaars bekeken de richtlijnen onafhankelijk van elkaar. Er werden 2307 publicaties gevonden, waarvan er 7 werden geïnccludeerd: 1 uit Australië, 1 uit Engeland, 3 uit Duitsland, 1 uit Italië en 1 uit de Verenigde Staten. Drie richtlijnen werden door ten minste 3 beoordelaars aanbevolen: CCA/ACN, 2008; de Berker, 2007; Stockfleth, 2006. [The AGREE Enterprise 2013, Kirby 2015] Dit komt overeen met bevindingen van de werkgroep en daarom worden deze drie richtlijnen hieronder kort besproken.

"The Cancer Council of Australia/Australian Cancer Network" (CCA/ACN)-richtlijn had de hoogste gemiddelde score. Deze richtlijn is ontwikkeld door een multidisciplinaire werkgroep en scoorde daarom als enige > 60% voor het domein "stakeholder involvement". Ook in het domein "rigor of development" had deze richtlijn de hoogste score, omdat er een uitgebreide zoekstrategie was uitgevoerd, waarbij een systematische review werd geïnccludeerd. Daarnaast werden de gebruikte studies beoordeeld op de mate van bewijskracht aan de hand van een gepubliceerde "evidence-based rating scale". Ook belangenverklaringen en financieringsbronnen werden weergegeven. Echter, de aanbevelingen voor in de praktijk waren vaak onvolledig. De AK-aanbevelingen stonden tussen de NMSC-aanbevelingen, waardoor het lastig was de AK-specifieke informatie te vinden. In de richtlijn wordt geconcludeerd dat in de meeste gevallen spontane regressie van AK optreedt en minder vaak transformatie naar een plaveiselcelcarcinoom (PCC). De kans dat een individuele AK ontwikkelt tot een PCC is zeer klein, maar wanneer een PCC ontstaat is de kans groot dat er een associatie is met AK. Het dikker en gevoeliger worden van een AK-laesie zijn tekenen van ontwikkeling tot een invasief PCC. [Basal cell carcinoma 2008]

Het artikel van de Berker et al. uit 2007 betreft een Britse richtlijn voor dermatologen. Het artikel heeft een lage score, omdat er weinig procedures in het artikel zijn beschreven. Ook is de richtlijn niet erg duidelijk in haar aanbevelingen voor de praktijk. Samengevat zegt de richtlijn dat patiënten over het algemeen in de eerstelijnsgezondheidszorg gediagnostiseerd en behandeld kunnen worden. Meestal is geen behandeling nodig en wordt het vermijden van blootstelling aan zonlicht en zelfmonitoring geadviseerd. Indien behandeling nodig is of de patiënt dit uitdrukkelijk wenst, kan cryochirurgie of topicale behandeling worden toegepast. Fotodynamische therapie wordt in deze richtlijn aanbevolen voor de behandeling van multipele AK's of wanneer andere behandelingen niet voldoen. Bij deze patiënten wordt langdurige follow-up aangeraden vanwege een verhoogd risico op huidkanker. [Berker 2007]

De derde richtlijn is die van het European Dermatology Forum. Ook deze richtlijn heeft een lage score. Er is vrijwel geen beschrijving van de gevolgde procedures, bijvoorbeeld met betrekking tot de methodologie van het literatuuronderzoek. Dat maakt de richtlijn weinig betrouwbaar. Er is een beschrijving per therapie van enige evidence, maar er wordt niet duidelijk weergegeven wanneer welke therapie geïndiceerd is. Wel staat in deze richtlijn vermeld dat behandeling aanbevolen wordt, omdat niet te voorspellen zou zijn welke AK's zich ontwikkelen tot PCC's. [Stockfleth 2006]

Referenties

- The AGREE Enterprise. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II) Instrument 2013. www.agreetrust.org.
- Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. Sydney: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, 2008.
- De Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol 2007;156:222-30.

- Kirby JS, Scharnitz T, Seiverling EV, Ahrns H, Ferguson S. Actinic Keratosis Clinical Practice Guidelines: An Appraisal of Quality. Hindawi Publishing Corporation. Dermatol Res Pract Volume 2015, Article ID 456071, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/456071>
- Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Eur J Dermatol 2006;16:599-606.

Bijlage 3: Evidencetabellen

Evidencetabel natuurlijk beloop AK/overgang PCC

| Studie/jaar | Mate van bewijs | Type studie | Patiënten populatie, setting | N | Interventie | Controle | Uikomstmaat | Resultaten | Opmerkingen |
|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Werner 2013 | A1 | Systematische review | Studies over patiënten met actinische keratosen | 24 studies (17 RCT's, 7 cohort-studies) | Patiënten met/zonder immuno-suppressie, met/zonder NMSC in de voorgeschiedenis, studies | - | Progressie- en regressie-percentages per laesie/jaar. Verandering in totaal aantal laesies. Spontane veldregressie en recidieven | Progressiepercentages van AK naar PCC's van 0% tot 0,075% per laesie/jaar. Een risico tot 0,53% per laesie in patiënten met NMSC in de voorgeschiedenis. Regressiepercentages van enkele laesies lagen tussen 15% en 63% na 1 jaar. Relatieve veranderingen in het totaal aantal laesies van -53% tot +99,1% werden gezien. Spontane veldregressie percentages lagen tussen 0 en 21%, met recidief in 57% van de gevallen | Methodologische limitaties waren aanwezig. Het is moeilijk te schatten hoe frequent AK zich ontwikkelt tot een invasief carcinoom |
| Criscione 2009 | B | Prospectieve observationele cohortstudie | Veteranen | 169 patiënten | Check van de huid om het halfjaar, 6 jaar lang | | Aantal AK's. Risico op progressie naar PCC's | 7784 AK's werden gevonden in het gelaat van 169 patiënten. Het risico van progressie van AK naar PCC was 0,60% na 1 jaar en 2,57% na 4 jaar. Ongeveer 65% van alle primaire PCC's en 36% van alle primare BCC's ontstonden uit laesies gediagnosticeerd als AK-laesie. | 95% van de patiënten was man. De data is niet te generaliseren voor vrouwen |
| Stockfleth 2008 | C | Niet-vergelijkende studie. Europese consensus | Consensus behandeling AK | - | Uitspraken over verschillende behandel-opties | - | - | Aanbevelingen voor de klinische praktijk | - |

| | | | | | | | | | |
|-------------|---|-------------------------|------------------------------------------|------|---|---|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Flohil 2013 | B | Cross-sectionele studie | Oudere patiënten ≥45 jaar (gemiddeld 72) | 2061 | - | - | Prevalentie AK en associatie met risicofactoren | Prevalentie AK: 21% 1-3, 9% 4-9, 8% ≥10 Aks. Risicofactoren: mannelijk geslacht, oudere leeftijd, lichte huid, kaalheid, rimpels en gevoelige huid voor zonverbranding waren significant geassocieerd met uitgebreide actinische schade (≥10 AK's) in de multivariate analyses | |
|-------------|---|-------------------------|------------------------------------------|------|---|---|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Evidencetabel risicofactoren

| Studie/ jaar | Randomisatie/ Blindering | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/ follow-up | Interventie | Controle | Uitval/ reden | Resultaat | Mate van bewijs |
|---------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Foote 2001 | Ja, dubbelblind | Grote trial, AK als predictor voor BCC en PCC | 918 (> dan 10 AK) | Onderarmen | 4 jaar/ follow-up 12,7 mnd | Niet genoemd | Niet genoemd | BCC en PCC in persoonsjaren bij de eerder genoemde patiënten populatie | De kans op zowel BCC maar met name PCC is duidelijk verhoogd (41,06 BCC en 31,98 PCC per 1000 persoonsjaren) | A2 |
| Dodson 1991 | Nee, n.v.t. | Baserend op andere studies (Marks et al 1986 en 1988) een wiskundige risicoberekening 10 jaars kans op PCC van AK | n.v.t. (429) | Geheel lichaam | nvt | nvt | nvt | Kans op PCC uit AK | 6,1% en 10,2% | B |
| Suchniak 1997 | Nee, nee | Klinisch AK in histopathologie | 42 (50) | Hand arms wrists | nvt | nvt | nvt | Kans op histopathologisch PCC in klinische AK | 36% | B |
| Rowe 1992 | Nee, nee | Review studies | nvt | nvt | nvt | nvt | nvt | nvt | Risicofactoren | A1 |

| | | | | | | | | | | |
|------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| | | met risico-factoren voor PCC, zowel recief als metastasering | | | | | | | PCC afh. van locatie en behandeling | |
| Marks (Arch Derm) 1988 | Nee,nee | Grote vergelijkende bevolkingsonderzoek naar de relatie tussen BCC, PCC en actinische keratosen (alleen abstract beschikbaar) | 6416 (?) | Geen informatie | nvt | nvt | nvt | Relatie AK ten opzichte BCC en PCC | Ak wel aan PCC gerelateerd; BCC niet | A2 |
| Quaedvlieg 2006 | Nee, nee | Review met name voor behandelingen van verschillende AK | Geen informatie | Geen informatie | nvt | nvt | nvt | Voorkomen van actinische keratosen, voor en nadelen van behandeling met verschillende therapieën | Kans tussen 0,025% en 16% per 10 jaar | B |
| Mittelbronn 1998 | Nee, nee | In aantallen PCC naar histopathologische teken van AK zoeken | 136 AK van 165 PCC | Overall | nvt | nvt | nvt | Histologische tekenen van AK in PCC | In 82,4% tekenen van AK gevonden die aannemelijk maakt dat PCC hiervan afkomstig is | B |
| Dinehart 1997 | Nee, nee | AK als predictor voor metastasering in PCC | 8 AK van 22 PCC | Geen informatie | nvt | nvt | nvt | Histologische tekenen van AK in primaire tumor (PCC) | In 44% tekenen van AK in en bij primaire tumor van gemetastaseerd | B wel erg kleine aantallen |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| | | | | | | | | bij gemetas- taseerd PCC | PCC | |
| Marks 1988 (Lancet) | Ja, nee | Populatie ouder dan 40 jaar in Australie, hoe groot is de kans op AK | 1698 | Geen informatie | Follow-up 5 jr | Niet genoemd | nvt | Kans op PCC uit AK | 0,075 per jaar | A1 |
| Long 1996 | Ja, nee | Kale mannen met AK (N=30) vegleken met kale contolegroep zonder AK (N=21) | 30 (?) | Scalp | ? | nvt | nvt | Analyse oorzaak AK | Minimaal 35 jaar "normale" zon expositie voor het ontwikkelen van AK | B wel erg kleine aantallen |
| Caforiio 2000 | Nee, nee | 300 patiënten met harttrans- plantatie op prevalentie huidkanker na aantal jaren | 300 (?) | Geen informatie | Follow-up 4,6 jr | nvt | nvt | Voorkomen van huidkanker bij transplantatie patiënten in de loop der tijd | Toename kans op huidkanker van 15% (5 jaar) naar 35%(10 jaar). Samenhang huidtype, zonexpositie en AK met huidkanker | A2 |
| Lebwohl 2003 | Nee, nee | Review op risicofactoren AK. (huidtype, zonexpositie, breedtegraad, hoogte) | Geen informatie | Geen informatie | nvt | nvt | nvt | Kans op AK door verschillende parameters (huidtype, zonexpositie, breedte- graad, hoogte) | 14,1 x meer kans op AK met licht huidtype; 2,4x meer kans met veel zonlichtexpositie; breedtegraad: UV verdubbeling 3x meer AK; hoogte geen cijfers | A2 |
| Green | Ja, nee | Grote trial naar | 1770 (?) | Gelaat | 1jaar; | 325 lost to | nvt | Invloed van | De kans op | A2 |

| | | | | | | | | | | |
|--------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1990 | | risicofactoren in Australië voor BCC en PCC | | | follow-up 1 jr | follow up | | verschillende factoren op ontstaan van BCC en PCC | zowel BCC als PCC stijgt aanzienlijk met aantal AK in het gelaat. > 20 AK factor 10 voor BCC en factor 11 voor PCC | |
| Kennedy 2003 | Ja, nee | Grote trial met risicofactoren voor BCC, PCC en melanoom Zonverbranding en cumulatieve dosis | 966 (?) | Geen informatie | Retro-spectief | nvt | nvt | Invloed van verschillende factoren (chronische zonexpositie, pijnlijke zonverbranding) op ontstaan van BCC en PCC | De kans op AK neemt zowel bij pijnlijke zonverbranding en als bij chronische zonlichtexpositie toe | A2 |
| Glogau 2000 | Nee, nee | Review van meerdere studies en alle data vergelijken en nivellieren | Geen informatie | Geen informatie | Afh van studie | nvt | nvt | Nivelleren van kansdata van eerdere studies | 8% kans op ontstaan van PCC uit AK | A2 |
| Ramsay 2003 | Ja, nee | Klinische trial naar risicofactoren bij transplantatiepatiënten | 361 (nvt) | Geen informatie | 9 mnd | nvt | nvt | Odds ratio van parameters voor ontstaan NMSC | AK belangrijke parameter afh. van aantallen PCC 1-10 AK 2,5, 10-100 AK 11,7, > 1100 AK 59,8 | A2 |
| Jerant 2000 | Nee, nee | Overzichtartikel huidkanker | nvt | nvt | nvt | nvt | nvt | Geen effectmaat | | Geen uitspraak mogelijk |
| Venna 2005 | Ja, nee | Herkennen AK en bevestigen met histopathologie | 18 (meestal 1?) | Geen informatie | nvt | nvt | nvt | Kliniek vergelijken met histopatholog | 74% overeenkomst klinisch en histopathol AK, 3 | B leuk opzet maar kleine |

| | | | | | | | | ie | PCC, 1 BCC, 1LM | getallen |
|------------------|---|-----------------------------------------|------------------------------------------|---|---|--------------------------------------------|---|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Wallingford 2015 | - | Propsectief observationele cohortstudie | 452 Nier transplantatie-patiënten (NTxP) | - | - | Aantal patiënten met AK of veld dysplasiën | - | - | <p>130 (29%) van NTxP had AK-laesies, 93 (72%) hadden meerdere laesies. 70 (54%) hadden veld dysplasiën.</p> <p>Multifactoriële analyse toont aan dat licht huidtypes die altijd verbranden/ nooit bruinen een 6 keer hogere odds hebben op AK t.o.v. donkere gebruinde huid.</p> <p>Het risico op PCC is significant verhoogd in de 15 NTxP met AK en veld dysplasië (OR 93; 95%CI 9,7-890) en ook hoger dan het risico op PCC in de 4 NTxP met AK zonder veld dysplasië</p> | A2 |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| | | | | | | | | | (OR 20;95%CI 2,1-195). | |
| Werner 2013 | - | Systematische review | 24 studies (17 RCT's, 7 cohort studies) over patiënten met actinische keratosen | - | - | Patiënten met/zonder immuno-suppressie, met/zonder NMSC in de voorgeschiedenis, studies | - | - | Progressie percentages van AK naar PCC's van 0% tot 0,075% per laesie/jaar. Een risico tot 0,53% per laesie in patiënten met NMSC in de voorgeschiedenis. Regressie percentages van enkele laesies lagen tussen 15% en 63% na 1 jaar. Relatieve veranderingen in het totaal aantal laesies van -53% tot +99,1% werden gezien. Spontane veldregressie percentages lagen tussen 0 en 21%, met recidief in 57% van de gevallen | A2 |
| Bouwes Bavinck 2007 | - | Case-control | Transplantatiepatiënten met huidkanker | - | - | - | - | - | AK was sterk geassocieerd met een verhoogd risico op PCC met OR van 4,1 (2,4;7,0) | B |

| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------------------------------------|--|
| | | | | | | | | | voor < 49 laesies en 12,1 (6,1;24) voor > 50 laesies | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------------------------------------|--|

Evidencetabel pathologie (diagnostiek)

| Studie/ jaar | Randomisatie/Blin-dering | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/ follow-up | Inter-ventie | Controle | Uitval/ reden | Effectmaat | Mate van bewijs |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Yu 1990 | Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, retrospec- tief | Alle patiënten met een cutane hoorn tussen 1970 en 1989 afd derm Liverpool | 643 | Cornu cutaneum | Vergelijk van leeftijd, lokalisatie, geslacht, geometrie en van de laesie. | Vergelijk- bare groep zonder hoorn | Positief voor- spellende waarde | In AK met en zonder hoornvroming vergelijkbaar aantal histologische (micro)invasief groeïende PCC's | Van de totale groep (643) patiënten hadden slechts 149 een (pre)maligne histologisch beeld | B |
| Lever 1988 | Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, prospectief | Alle patiënten met klinische diagnose AK | 40 | Plaque of nodus op zonlicht beschreven huiddelen, met histologische kenmerken van epidermale dysplasie en dyskeratose, zonder infiltratie in onderliggende dermis | Aanwezigheid van acantholyse, suprabasale spleijting, en aanwezigheid van losse cellen. Tevens de mate van dysplasie, ontsteking, acanthose en solaire elastose | Vergelijk groep met acan- tholyse tov groep zonder acan- tholyse | Positief voorspel- lende waarde | Van het totaal 27% AK met acantholyse, met een significant grotere diameter, komen vaker op gelaat en handen voor, tonen histologisch meer dysplasie en zijn dikker, dan AK zonder acantholyse. AK met en zonder (Darier- | Dat AK met acantholyse dikker zijn en meer dysplasie tonen, doet vermoeden dat er meer potentie is tot invasieve groeï. | B |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|-----------------------------------------|--------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|
| | | | | | | | | achtige) acantholyse hebben een vergelijkbaar klinisch beeld, leeftijd, geslacht, ontstekings- component en elastose | | |
| Guenther 1999 | Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, retrospec- tief | Alle patiënten met een PCC afd derm. Indiana- polis tussen 1996 en 1998 | 1011 | Histologische diagnose PCC | % aanwezige CIS (AK) rond het PCC | Intern | Positief voorspel- lende waarde | 983 van de 1011 casus heeft naast het PCC ook een CIS (AK). Stelling: AK is een CIS, het initiële stadium van een PCC. | Advies: term AK verlaten en vervangen door CIS | B |
| Cockerell 2000 | Mening van deskun- dige | Histologi- sche diagnose AK, PCC | - | AK | Gradering AK | - | - | Pleidooi voor het gebruik van KIN (keratinocytic intra-epidermal neoplasia) graad I, II en III (of eventueel CIS), analoog aan de dysplasie gradering van de cervix. | De term AK wordt als niet sufficiënt omschreven. | D |

| | | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------------------------------------|--------------|-----|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Berhane 2001 | Vergelijkend onderzoek, enkel blind, retrospectief | | 50 | Klinische diagnose AK | Vergelijk AK met AAK, IAK en PCC voor wat betreft: heat shock proteïne HSP27, soort ontstekingscellen, p53, BCL-2, FASL gemedieerde apoptose | AK | Positief voorspellende waarde | In de ontwikkeling van AK naar AAK en IAK en PCC: minder heat shock proteïne, meer inflammatie, p53 en BCL-2 toename, verlies van FAS | Model voor tumor progressie | B |
| Khanna 2003 | Vergelijkend onderzoek, retrospectief | Diagnose PCC | 120 | Dermatopathologen | Gevraagd werd een vragenlijst in te vullen over de prognostisch voorspellende waarde bij PCC's van het histologische subtype, graad, anatomische diepte groei, dieptegroei in mm, perineurale groei, bloed-/lymfvatinvasie, geassocieerde AK en inflammatie | - | Positief voorspellende waarde | De rapportage van dermatopathologen voor wat betreft cutane PCC's is niet uniform. Het histologisch type, de aanwezigheid van perineurale groei en (lymf)vaat invasie worden genoemd als onderdelen die volgens dermatopathologen de prognose beïnvloeden. Ook de tumor dikte wordt in 55% gedacht | Een praktisch schema voor beoordeling van cutane PCC's zou meer uniformiteit moeten geven voor de verslaglegging en dus de prognose van deze tumoren. | D |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| | | | | | | | | | | een voorspellende waarde te hebben. Al deze onderdelen worden echter niet door iedereen consequent bij de beoordeling benoemd. | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

Evidencetabel cryotherapie

| Studie/ jaar | Randomisatie/ Blinding | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/ follow-up | Interventie | Controle | Uitval/ reden | Bijwerkingen/ aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|----------------|----------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Zouboulis 2005 | Niet gerandomiseerd, niet geblindeerd | Open therapie evaluatie-studie | 55 (99 keratosen) | Gelaat, behaarde hoofd, oren en acra | Studie 2 maanden; follow-up > 1 tot 4 jr | Cryotherapie stik-oxydul en stikstof gedurende 15 tot 80 sec. | - | - | Hyper- en hypopigmentatie, lichte litteken-vorming, pijn | Recidief percentages na 1 jaar | -2,1% recidief na 1 jaar -11,5% na 3 jaar | C |
| Freeman 2003 | Randomisatie, dubbelblind (binnen PDT) | RCT | 207 (n.b.) | n.b. | 2 x PDT met week ertussen, 1 cryotherapie Follow-up 3 maanden | Cryotherapie | 2 sessies MAL-PDT MAL-PDT gerandomiseerd in een actieve en placebo-groep | n.b. | n.b. | Klinische respons (compleet of niet-compleet) | Respons 91% bij MAL-PDT, 68% bij cryotherapie, 30% bij placebo-PDT. Beter cosmetisch | B |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---------------------------------------------|-----|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| | | | | | | | | | | | resultaat bij MAL-PDT, patiënten voorkeur voor PDT | |
| Krawtchenko 2007 | Randomisatie, geen blinding | RCT | 75 (ten minste 5) | Hoofd, nek en borst | Follow up 1 jaar | Cryochirurgie (1x, evt. herhaling) | 5% 5-FU 2x daags 4 weken 5% imiquimod 3x per week 4 weken (evt. herhaling) | Geen | Pigmentveranderingen, milde atrofie | Complete respons direct na behandeling, recidivering na 12 maanden | Complete respons: 68% cryochirurgie, 96% 5-FU, 85% imiquimod (p = 0,03). Recidiefrij: 28% cryochirurgie, 54% 5-FU, 73% imiquimod | B |
| Morton 2006 | Randomisatie binnen personen, geen blinding | RCT | 119 (Gem. 12 per patiënt) | Gezicht en scalp | 1 behandeling Follow up 24 weken | Cryotherapie 2 cycli | PDT | 5% Bijwerkingen, wens patiënt en lost-to-follow-up | Lokale huidreacties 72% (mild en transient) | % reductie laesies vanaf baseline na 24 weken | 24 weken: 86,1% reductie laesies met cryo. PDT: 89% (niet significant) | B |
| Szeimies 2002 | Randomisatie, niet-geblindeerd | RCT | 202 (Tot 10) | Voorname-lijk gezicht en scalp | 2 behandelingen MAL-PDT met interval 1 week of 1 x cryotherapie Follow up 3 maanden | Cryotherapie | MAL-PDT | 7% Lost-to-follow-up, bijwerkingen, andere behandeling (geen selectie) | Branderig gevoel, pijn, korstvorming | Respons, cosmetische resultaten en patiënttevredenheid | Respons compleet in 69% in MAL-PDT- groep en in 75% in cryotherapie groep. Betere cosmetische resultaten in MAL-PDT | B |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|--|--|------------------------------------------|--|
| | | | | | | | | uitval) | | | (96% vs. 81% goed/excellent (p = 0,035)) | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|--|--|------------------------------------------|--|

Evidencetabel laser

| Studie/jaar | Randomisatie/Blindering | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/follow-up | Interventie | Controle | Uitval/reden | Bijwerkingen/aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|----------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Wollina 2001 | Niet gerandomiseerd, niet geblindeerd | Open therapie evaluatieve studie | 29 | - | 3 maanden follow-up | Er;Yag laser | - | geen | Brandend gevoel | - Complete respons | 26/29 (89,7%) CR3/29 PR 10,3% | C |
| Lyer 2004 | Geen Randomisatie, geen blindering | Retro-spectief niet-vergelijkend cohort-onderzoek na laserbehandeling | 24 (Ten minste 30 voor Laser) | Gezicht | Retro-spectief follow up ten minste een jaar na behandeling | Laser | - | - | Erytheem 3-12 weken. Wondinfectie, littekenvorming, acne, hyperpigmentatie, hypopigmentatie | Aantal laesies | 87,5% laesievrij na 1 jaar. Na mediane follow-up 42 maanden 50% laesievrij | C |
| Jiang 2000 | Geen randomisatie, geen blindering | Prospectief niet vergelijkend cohortonderzoek | 5 (Gemiddeld 24) | | 1 Behandeling (follow-up 3 maanden) | Er:Yag laser | - | - | Exsudaten, korstvorming, erytheem | Aantal laesies | Gemiddeld 93% afname laesies, gemiddeld 1,6 laesie per patiënt na 3 | C |

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----------------------------|-----|----|-----------------|----------------------|--------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------|---|
| | | | | | | | | | | | maanden | |
| Ostertag 2006 | Randomisatie, geen blinding | RCT | 55 | Scalp en gelaat | 12 maanden follow-up | Er:Yag laser | Topicaal 5-FU | - FU-groep: 1 patiënt overleden (niet gerelateerd aan behandeling) en 1 lost to follow up - LA: 1 lost to follow up | Oedeem en infecties (significant meer in de LA-groep), korstvorming (significant meer in FU-groep), pijn, irritatie, jeuk, hypopigmentatie, acne, milia, littekens | Recidieven | Significant minder recidieven in de LA-groep dan in de FU-groep | B |

Evidencetabel diclofenac

| Studie/jaar | Randomisatie/Blinding | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/follow-up | Interventie | Controle | Uitval/rede | Bijwerkingen/aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|--------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| Mc Ewan 1997 | gerandomiseerd, dubbelblind | RCT (intention to treat analyse) | 130 (> 1 p.p.) | Overall, vnl hand en gelaat | 8-24 wkn; follow-up 0 dg | 3% diclofenac in 2,5% hyaluron gel 2dd (73 pt.) | Vehicel (2,5% hyaluron gel) 2dd (77 pt.) | 35 (34% diclofenac en 20% placebo) voor 8 wk (bijwerkingen, respons) | 29% bij diclofenac versus 5% bij controle (uitslag en irritatie) | complete genezing klinisch vastgesteld | 29% bij diclofenac versus 17% bij controle | B |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Wolf 2001 | gerandomiseerd, dubbelblind | RCT (multi-centre) | 120 (> 5 pp.) | Voorhoofd, gelaat, scalp, armen, handen | 30-90 dgn; follow-up 30 dg | 3% diclofenac in 2,5% hyaluron gel 0,5 g 2dd | Vehicel (2,5% hyaluron gel) 0,5 g 2dd | 24 (14 diclo (8 bijwerkingen; 6 noncompliance) en 8 placebo (4 bijwerkingen)) | 79% bij diclofenac versus 64% bij controle (96% mild/middelmatig) | Scorelijst op 7-puntschaal van verslechterd tot complete genezing | Complete genezing: 50% bij diclofenac versus 20% bij controle | A2 |
| Rivers 2001 | gerandomiseerd, dubbelblind | RCT (multi-centre) | 195 (> 5 pp.) | Voorhoofd, gelaat, scalp, armen, handen | 30-60 dgn; follow-up 30 dgn | 3% diclofenac in 2,5% hyaluron gel 0,5 g 2dd voor 30 (49 pt) of 60 dg (48 pt) | Vehicel (2,5% hyaluron gel) 0,5 g 2dd voor 30 (49 pt) of 60 dg (49 pt) | 11 (8 bijwerkingen (6 diclo, 2 vehicel) 1 lost-to-follow-up, 1 noncompliance) | Mild tot middelmatige bijwerkingen vergelijkbaar (pruritus, uitslag, droge huid) Diclofenac: 6 ernstige vs. 0 placebo-groep | Scorelijst op 7-puntschaal van verslechterd tot complete genezing | Complete genezing 33% bij diclofenac versus 10% bij controle | A2 |
| Gebauer 2002 | gerandomiseerd, dubbelblind | RCT (multi-centre) | 150 (> 1 pp.) | Hoofd, nek, armen, handen | tot 12 wkn; follow-up 4 wk. | 3% diclofenac in 2,5% hyaluron gel 0,25 g 2dd (73 pt.) | Vehicel (2,5% hyaluron gel) 0,25 g 2dd (77 pt.) | 35 (6 protocol violation, 6 complete respons, 18 bijwerkingen (15 diclo; | Mild tot middelmatige bijwerkingen vergelijkbaar diclofenac: ernstig | - complete genezing -> 50% verbetering | Complete genezing: wk 12: 29% bij diclofenac versus 13% bij controle wk 16: | A2 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----------------------------|------------------|----------------|---------------|-------|----------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|---|
| | | | | | | | | 3 placebo) | 19% v/d pruritus, 12% v/d uitslag, 18% v/d droge huid) Placebo: vergelijkbaar, geen ernst. droge huid | | 38% bij diclofenac versus 10% bij controle | |
| Fariba 2006 | gerandomiseerd, dubbelblind | RCT (split-face) | 20 (totaal 64) | Scalp, gelaat | 3 mnd | 3% diclofenac in 2,5% hyaluron gel 0,5 g 2dd | Vehicle (2,5% hyaluron gel) 0,5 g 2dd | niet gemeld | 8 pt. met irritatie bij diclofenac versus 0 bij controle | complete genezing | 9,3% bij diclofenac versus 3,1% bij controle | B |

Evidencetabel 5-FU

| Studie/jaar | Randomisatie/Blindering | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/follow-up | Interventie | Controle | Uitval/reden | Bijwerkingen/aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|---------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Lawrence 1995 | Geen, nee | Klinische trial | n =15 (Gem. 15 re. gelaatshelf, gem. 16 li. Gelaatshelft) | Gelaat | 3 weken, follow-up 12 maanden | Jessner's solution & 35% TCA (li. Gelaatshelft) eenmalig | 5% 5-FU-crème (re. gelaatshelft) 2dd (split-face trial) re. | 4 ? Not evaluated ? | Peeling: erytheem, milde desquamatie, pijn (n=2) 5-FU: erytheem, desqua- | 1. % Klinische reductie (aantal AK) 2. Histologische verbeter- | 1.) +/- 78% bij 5-FU vs +/- 80% bij peeling, verschil niet signifi- | B (kleine patiënten groep, geen randomisatie, geen blinding) |

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------------|----------------------------|--------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | | Na 1 mnd bij persistente laesies; - li. Gelaats-helft: 35% TCA | Gelaats-helft: cryochirurgie | | matie, erosies en crustae, diffuus geïmpe-tigini-seerd eczeem (n=2), pijn (n=4) | ring obv 7 parameters (dmv biopten). Totaal 8 biopten per patiënt. 3. Cosmetische verbetering | cant (P> 0,01) 2.) ▪ Hyper-, parakera-tose, atypie in (non) follicul-aire epider-mis en inflam-matie: signifi-cant vermin-derd (P < 0,01) ▪ Geen verbetering in elastose en telean-giëcta-sieën 3.) Zeker cosmeti-sche verbetering bij 12/15 ptn | |
| Witheiler 1997 (Vervolg Lawrenc | Geen, nee | klinische trial | n=15 (gem. 18 re. Gelaats- | Gelaat | 3 weken, follow-up 32 maanden | Jessner's solution & 35% | 5% FU-crème 2dd (split- | 5 overle-den (niet gerela-teerd aan | Peeling: eryt-heem, milde | 1. % Klinische reductie (aantal | 1.) +/- 44% bij 5-FU vs +/- | B (kleine patiën-tengroep, geen |

| | | | | | | | | | | | | |
|------|--|--|-----------------------------------|--|--|---------|-------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| e !) | | | helft, gem. 20 li. Gelaats-helft) | | | TCA 1dd | face trial) | studie) 2 niet te traceren | desquamatie, pijn (n=2) 5-FU: erytheem, desquamatie, erosies en crustae, diffuus geïmpetiginiseerd eczeem (n=2), pijn (n=4) | AK) 2. Histologische verbetering obv 7 parameters (dmv biopten) | 25% bij peeling, verschil is niet significant (P = 0,039) 2.) ▪ Significante vermindering hyper-, parakeratose, atypie in (non) folliculaire epidermis en inflammatie voortdurend tot in 32 ^e maand; tussen 12-32 mnd niet-significante toename in atypie en inflam- | randomisatie, geen blinding) |
|------|--|--|-----------------------------------|--|--|---------|-------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | | | | | matie | |
| Epstein 1998 | Geen, ja beoorde- ling foto, voor/na therapie | Klinische trial | Patiënt: n= 13 Controle: n=5 Geen informa- tie | Gelaat | Gemid- deld 10,5 weken (range 7- 15 wkn) Follow- up gem. 5 maanden (1,5-11) | Intermit- terend 'pulse' therapie met topisch 5% 5-FU oplos- sing 2dd 1dg/wk (bij geen respons 2dd 2dg/wk) | 2dd 5% 5-FU- crème | Geen | Milde huidirri- tatie | Verbete- ring na therapie dmv foto's (voor en na) mbv score- systeem: 0= geen signifi- cant verschil 1= duidelijk zichtbaar verschil 2= opval- lend verschil | <u>Intermitte- rend:</u> - 0= 46% (6/13) - 1= 23% (3/13) - 2= 15% (2/13) - dubieus (2/13) <u>Dagelijks</u> : - 1= 40% (2/5) - 2= 60% (3/5) | B (kleine patiënten -groep, geen randomi- satie, geen blinde- ring, ongelijke groepen, niet te vergelij- ken) |
| Marrero 1998 | Ja, nee | RCT | n = 18 (5- FU+GA: gem. 13,05 GA: Gem. 13,72) | Gelaat | 8 weken, follow-up 6 maanden na eindigen therapie | Intermit- terend (1x/wk) 5% 5-FU oplos- sing + glycerol- zuur (5- FU+GA) | Intermit- terend (1x/wk) glycerolz uur (GA) mono- therapie (split- face-trial) | Geen | Licht erytheem en milde xerosis (onbe- kend bij welke therapie) | 1. % Klinische reductie (aantal AK) 2. % Comple- te remis- sie (aan- tal pa- tiënten) 3. Beoorde- len alg. conditie | 1. 91,94% 5- FU+GA vs. 19,67% GA Significa- nt (P < 0,05) 2. 22,2% 5- FU+GA vs. 6- 20% GA | B (kleine patiënten groep, geen blinde- ring) |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | | | en cosmetiek van de huid door pt en onderzoeker (lentigenes, teleangiëctasieën en rimpels) | Significant?? 2.) Betere algemene conditie v/d huid en verbeterde cosmetiek bij combinatietherapie | |
| Jorizzo 2002 | Ja, dubbelblind | RCT intent-to-treat analyse | n = 207 (gem. 14,6-15,8) | Gelaat en voorhoofd | 1, 2 of 4 weken, follow-up 4 weken na eindigen of na discontinueren therapie | 0,5% 5-FU-crème 1dd | vehikel 1dd | 24 (12 5-FU 12 vehikel) | 5-FU: 1, 2, 4 wk 89%, 98%, 96% resp. Vehikel: 65% Mildmatige irritatie (erytheem en xerosis) ▪ Verschil is significant (P = 0,004 1wk vs. vehikel; P < 0,001 2 en 4wk | 1. % Klinische reductie (aantal AK) 2. % Complete remissie (aantal patiënten) | 1.) <u>5-FU</u> : 1, 2, 4 wk 69,5%, 86,1%, 91,7% resp. <u>Vehikel</u> : 21,6% ▪ Verschil is significant (P < 0,001) 2.) <u>5-FU</u> : 1, 2, 4wk 14,9%, 37,0%, 57,8% resp. <u>Vehikel</u> : 0% | A2 (wel korte follow-up, vehikel?) |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | | vs. vehikel) | | ▪ Verschil is significant (P < 0,001) | |
| Weiss 2002 (zelfde studie?) | Ja, Dubbel-blind | RCT intent-to-treat analyse | n = 177 (gem. 12,8-16,4) | Gelaat en voorhoofd | 1, 2 of 4 weken, follow-up 4 weken na eindigen of na discontinueren therapie | 0,5% 5-FU-crème 1dd | vehikel 1dd | 7 (3 in 5-FU-groep, rest onbekend) Reden: bijwerkingen | 5-FU: 1, 2, 4 wk 94,7%, 92,7%, 97,5% resp. Vehikel: 95,0% Mildmatige irritatie (brande-rijheid, erytheem en xerosis) ▪ Verschil is significant (P < 0,001) | 1. % Klinische reductie (aantal AK) 2. % Compleete remissie (aantal patiënten) | 1.) 5-FU: 1, 2, 4wk 78,5%, 83,6%, 88,7% resp. Vehikel: 34,4% ▪ Verschil is significant (P < 0,001) 2.) 5-FU: 1, 2, 4wk 26,3%, 19,5%, 47,5% resp. Vehikel: 3,4% ▪ Verschil is significant (P < 0,001) | A2 (wel korte follow-up, vehikel?) |
| Loven 2002 | Ja, Enkel-blind (onder- | RCT split-face-trial, intent-to- | n =21 (gem. 21,7 (10,9 re. | Gelaat, scalp frontaal en voor- | 4 weken, follow-up 4 weken na | 0,5% 5-FU-crème 1dd | 5% 5-FU-crème 2dd | 19 (Depressie (1) + Irritatie | - 1pt BCC (niet-gerela- | 1. % Klinische reductie (aantal | 1.) <u>0,5% vs 5%: 67% vs 47%</u> | B (kleine patiënten groep, niet |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|---------------|-----------------------------------------|-------|--------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | zoeker) | treat analyse | gelaats-helft, 10,8 li. Gelaats-helft)) | hoofd | eindigen of disconti-nueren therapie | | | (4: 0,5%, 8: 5% en 4: beide) - Andere redenen (2) | teerd aan studie) - 5ptn irritatie v/h oog (2 niet-gelateerd aan studie) - 3ptn neus-conges-tie - alle ptn irritatie v/d huid geasso-cieerd met beide behande-lingen (geen signifi-cant verschil) | AK) 2. % Comple-te remis-sie (aan-tal pa-tiënten) 3. Voor-keursbe-hande-ling pt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geen signifi-cant verschil (P?) 2.) +/- 43% beide groepen 3.) ▪ 85% geeft voorkeur aan 0,5% vs. 15% bij 5% (P = 0,003) ▪ Signifi-cant meer patiënten willen herbe-handeld worden met 0,5% (P = 0,031) vw betere tolerantie , minder irritatie en mak-kelijker aan te brengen | geblin-deerd, geen goede statisti-sche onder-bouwing) |
|--|---------|---------------|-----------------------------------------|-------|--------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| | | | | | | | | | | | (1dd) | |
| Smith 2003 | Ja, Nee | RCT | n= 36 (PDT+AL A: gem. 5,8, ALA+PD L: gem. 6,5, 5-FU: Gem. 6,8) | Gelaat en scalp | 4 weken (alle groepen) , follow- up 4 weken na eindigen therapie | 0,5% 5- FU- crème (1-2dd) | PDT+AL A & blauw licht (2x/mnd = dag 1 + 30) of ALA+PD L (2x/mnd) | 1 (Ernstig erytheem na 3 dagen 5- FU) | Matig stekende pijn (4 PDT- ALA, 3 PDL- ALA) Ery- theem (grootste gem. toename bij 5-FU) Crusten/ erosies (5-FU) | 1. ≥75% Klinische reductie (aantal AK) 2. % Comple- te remis- sie (aan- tal pa- tiënten) 3. Cumula- tief % klinische reductie 4. Effect op huidver- oudering | 1.) <u>5-FU:</u> 75% <u>PDT-</u> <u>ALA:</u> 75% <u>PDL-</u> <u>ALA:</u> 43% 2.) <u>5-FU:</u> 50% <u>PDT-</u> <u>ALA:</u> 50% <u>PDL-</u> <u>ALA:</u> 8% 3.) <u>5-FU:</u> 79% <u>PDT-</u> <u>ALA:</u> 80% <u>PDL-</u> <u>ALA:</u> 60% 4.) Alle 3 gunstig effect op de huidver- oudering | B? |
| Gilbert 2005 | Geen, Nee | Therapie evaluatie studie | n= 15 (Geen informa- | Gelaat | 6 dagen, follow-up 12 | Combi- natiether- apie 5% | geen | Geen | Eryt- heem Schilfer- | 1. % Klinische reductie | 1. 90% bij 14 ptn | C |

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----|
| | | | tie) | | maanden | 5-FU + PDT+ALA & IPL (5 nachten 5-FU, dag 6 PDT-ALA) | | | ing Crusten Jeuk | (aantal AK) 2. Cosmetisch resultaat door pt en onderzoeker | 50% bij 1 pt 2. Goed cosmetisch resultaat | |
| Pomeranz 2015 | Ja, dubbelblind | Placebo gecontroleerd | 932 ptn | Gelaat, oren | <u>3 jaar</u> | 5% 5-FU 2dd, 4wkn | Placebo, 2dd 4 wkn | Overleden, ont-trekking | Geen informatie | Reductie van het aantal AK | Vrij van AK bij begin studie 15% vs 12%, dit is na 6 mnd 38% vs 17% | A2 |
| Gupta 2005 | Geen, Nee | Review en meta-analyse van 10 studies naar de effectiviteit van | 5-FU: n= 145 (6 studies) Imiquimod: n= 393 (4 studies) (Geen informatie aantal keratose) | Gelaat en scalp | <u>0,5% 5-FU</u> : 2-4 wkn <u>1% 5-FU</u> : 2-6 wkn <u>5% 5-FU</u> : 2-4 wkn <u>Imiquimod</u> : tot 16 wkn. Follow-up: 5-FU: 4 wkn tot 11 maanden | 0,5% (1dd), 1%(2dd) en 5% (2dd) 5-FU | Imiquimod 5% (2-3x/wk) | Geen informatie | Geen informatie | Gem. % Compleete remissie / Average efficacy rate (aantal patiënten) | <u>5-FU</u> : 52% <u>Imiquimod</u> : 70% Significantie? | ? |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-----------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | na therapie Imiquimod: 2-8 wkn na therapie | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-----------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

Evidencetabel imiquimod

| Studie/jaar | Randomisatie/Blinde-ring | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/follow-up | Interventie | Controle | Uitval/reden | Bijwerkingen/aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|---------------|--------------------------|-------|------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Chen 2003 | ja/ja | RCT | 39 (5-15 AK in veld) | Scalp Voorhoofd Temporaal Wangen | 3/6 wk; follow-up 14 wk na start therapie | 3 wk 3x per wk Imiquimod 5%; bij < 75% reductie nog een 2 ^e episode van 3 weken | Vehicle | - | ? (wordt goed getole-reerd) | >/< 75% klin. reductie | klin. reductie van > 75%: 21/29 (72%) in imiquimod-groep vs 3/10 (30%) in vehicle-groep (P = 0,027) | B (korte follow-up, kleine patiëntengroep) Gesponsord door 3M |
| Szeimies 2004 | ja/ja | RCT | 286 (5-9 AK < 25 cm ²) | Gelaat of scalp | 16 wk; follow-up 8 wk na therapie | Imiquimod 5% 3x per wk | Vehicle | 10; Bijwerkingen crème | Ja (70,7% van pt met imiquimod) en 48,2% van pt met vehicle; Rood- | Compleete reductie Partieel > 75% klin. en histol reductie | Compleet: 57,1% (84 van 147) Imiquimod vs 2,2% (3 van 139) van vehicle-groep (P | A2 (wel korte follow up) Gesponsord door 3 M |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|-----|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | | | | | | | | | heid Crustae Erosie/ul- ceratie | | < ,001) Partieel: 72,1% (106 van 147) Imiqui- mod vs 4,3% (6 van 139) van vehicle- groep (P < ,001) | |
| Stock- fleth 2002 | ja/ja | RCT | 52 (3-10 AK < 20 cm²) | Voor- hoofd Scalp Dors. Onder- arm Nek Handrug | 12 wk of tot gene- zing; follow-up 1 jr | Imiqui- mod 5% 3x per wk | Vehicle | 26; Misdiag- nose (na histolo- gie) Hoge leeftijd Noncom- pliance | Ja; Ery- theem Induratie Vesikels Erosies Ulceratie Excoria- tie | Percen- tage reductie | Com- pleet : 84% (21 van 25) Partieel: 8% (2 van 25) Vehicle geen effect (11 pten) Na 1 jaar: recidief 10% (2/25) | B (kleine groep) Gespon- sord door 3M |
| Korman 2005 | ja/ja | RCT | 492 (4-8 AK < 25 cm²) | Gelaat Scalp | 16 wkn; follow-up 8 wk | Imiqui- mod 5% 3x per wk | Vehicle | 47 (imi- quimod) 28 ve- hicle Bijwer- kingen Lost to follow-up | Ja; Jeuk Brand- righeid Pijn/ge- voeligh. Infectie, Zwelling | Comple- te reduc- tie Partieel > 75% klin reductie | Complee- t: 48,3% (117/242) Imiquimo d vs 7,2% (18/250) | A2 (gespons ord door 3M) |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------|-----|-------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | Persoonlijk Non-compliance Lokale reactie | | | in vehicle- groep (P < 0,001) Partieel: 64% (155/242) Imiqui- mod vs 13,6% (34/250) vehicle | |
| Kose 2008 | ja/nee | RCT | 49 (3 of meer) | Gelaat Scalp | 12 wkn; follow-up 1 jr | Imiquimo d 5% 3x per wk | 3% diclofe- nac sodium gel 1 dd | 0 | Ja; Ery- theem Crustae Schilfe- ring Xerosis | Globale verbete- ring gescoord door pt en onder- zoeker | Com- pleet: Onderzo eker: 12% Diclo vs 22% in Imiqui- mod Patiënt: 28% Diclo vs 23% in Imiqui- mod | B |
| Lebwohl 2004 | ja/ja | RCT | 436 (4-8) | Gelaat of scalp (niet allebei) < 25 cm ² | 16 wkn; follow-up 8 wk | Imiqui- mod 5% 2x per wk | Vehicle | 9 totaal; 7 (3%) van Imiqui- mod- groep en 2 (1%) van vehicle- groep | Ja; Ery- theem Crustae Schilfe- ring/ xerosis | Comple- te reductie Partieel (> 75% klin reductie) | Com- pleet: Imiqui- mod 45,1% (97/215) vs 3,2 (7/221) voor vehicle. | A2 (gespon- sord door 3M) |

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | | | | | | | Partieel: Imiqui- mod 59,1% (127/215) vs 11,8% (26/221) voor vehicle | |
| Gupta 2005 | - | (incl. Stock- fleth '02 en Szeimies '04) | 145 5- FU; 393 imiqui- mod (?) | Gelaat of scalp | 2-6 wkn voor 5FU & t/m 16 wkn voor imiqui- mod; follow-up 5 FU 1- 11 mnd Imiqui- mod 2 wk-12 mnd | Imiquimo d 2/3 per wk tot 16 wkn (n=4) | 0,5% 5 FU 1 dd 2-4 wkn, 1% 5 FU 2 dd 2-6 wkn, 5% 5 FU 2dd 2-4 wkn (n=6) | - | - | Comple- te reductie | 5 FU: 52,2 +/- 18% Imiqui- mod: 70,8% +/- 12,3% | B |
| Torres 2007 | ja/ja | - | 17 (6-13 < 25 cm ²) | scalp | 4 wkn; follow-up 4 wk | Imiquimo d 5% 3x per wk | vehicel | - | - | Genex- pressie veran- deringen in AK en in zon blootge- stelde huid | Genex- pressie veran- deringen waarge- nomen in Ak en zonbl. huid. Imiqui- mod maakt deze verande- | C Gespon- sord door 3M |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | | | | ringen geheel/ gedeelte- lijk onge- daan | |
| Hadley (2006) | Gerando- miseerd en dubbel- blind | Meta- analyse RCT's | 1293 in totaal (n.b.) | Gelaat en scalp | 12-16 wk Follow-up verschillen d; tot 1 jaar | Meta- analyse van 5 RCT (afzonder- lijk ook geïncu- deerd) met 5% imiquimod 2-3 per week | placebo | Gem. 12% in imiquimod -groep en 6,6% in placebo- groep | Meer bijwerkin- gen in imiquimod -groep. Number- needed-to- harm 3,2 tot 5,9. 27% erytheem, 21% korstvor- ming. | Complete respons | Complete respons klinisch imiquimod 50% vs. 5% Number- needed-to- treat 2,2 (95 BI 2,0- 2,5) | A1 |
| Gebauer 2009 | Ja/ja | RCT | 149 | Onder- arm, hand | - | IMQ 5%: 2,3,5 of 7x/week (8 wk) | Placebo | 18,8% ivm neven effecten | Gestopt: Plac 0% 2x: 3,1% 3x: 6,9% 5x: 30% 7x: 33,3% | Comple- te remis- sie (%) | 0% (plac) 3,2% (2x) 6,9% (3x) 3,3 (5x) 6,7 (7x) | A2 (gespon- sord door 3M) |
| Strohal 2012 | Neen/ne- en | Observa- tional trial | 463 (gem 8,4 AK pp) | Gelaat, romp, extr | - | IMQ 5% 3x/wk (4 wk) + evt nog een keer | ntv | 12,1%, door bijwerkin- gen of ineffecti- viteit | 6,9% | "not complete cleared" | 34,1% (week 8) is niet complete cleared | B |

Evidencetabel ingenolmebutaat

| Studie/ jaar | Randomisatie/ Blinding | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/ follow-up | Interventie | Controle | Uitval/ reden | Bijwerkingen /aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|-----------------|--------------------------------------------------------|-------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Lebwohl 2012 | ja/ja | RCT | A. 547 B. 458 | A. Gelaat of scalp B. Romp of extre- miteit | 57 dagen | A. 0,01 5%, 3 dgn B. 0,05 %, 2 dgn | Vehikel | - | Ja; Ery- theem Schilfer- ing (max dag 3-8) | Comple- te remis- sie (%) | A. 42,2 % vers 3,7 % B. 34,1 % vs 4,7 % | A2 (gespon- sord door Leo Pharma) |
| Berman 2014 | Ja/ja | RCT | 329 | Gelaat en scalp | 11 wkn | Eerst N2, na 3 wkn 0,015% 3 dgn | Eerst N2, na 3 wkn vehikel | - | - | Comple- te remis- sie (%) | 60,5% vs 49,4% | B |
| Garbe 2016 | Initieel open studie. Na 8 weken: Ja/ja | RCT | 450 | Gelaat | - | 0,015%, 3 dgn. Indien nog afwijking en na 8 wk, dan randomi- satie: nog- maals of placebo | Vehikel | - | Ja, roodheid en schilfer- ring | Comple- te remis- sie (%) | 61,6% Van de residu ptn: bij 2e kuur 46,7% vs 18,4% placebo | B |

Evidencetabel PDT

| Studie/ Jaar | Randomisatie/ Blindering Opzet | Aantal patiënten (keratosen) | Lokalisatie keratose | Duur studie/ follow-up | Interventie | | | | Controle | Uitval/ reden | Bijwerkingen/ aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|-----------|--------------------------|---------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|
| | | | | | Sensitizer | Appliecatietijd | Lichtbron | Aantal cycli | | | | | | |
| Piacquadio 2004 | Enkel blind onderzoeker) RCT | 243 (gem. 4-7 pp.) | Gelaat en scalp | 12 wk | 5-ALA | 14-18 hr | blauw | 1, bij residu 2 (week 8) | Placebo | 10 (non-compliance bij 4 ALA en 2 plac.) | 1 pt overleden aan kanker; leek niet gerelateerd aan studie | Compleet respons | Week 8: 66% (ALA) vs 11% (placebo) Week 12: 73% vs 8% | A2 |
| Dragieva 2004 | Dubbelblind RCT | 17 transplantatiept. (129) | Gelaat, scalp, nek en extremiteiten | 16 wk | MAL | 3 hr | rood | 2 (1 wk) | Placebo | 0 | Discomfort: MAL 2/17 ernstig, 9/17 middelmatig. Placebo: mild | Compleet remissie | Week 16: Keratosen 56/62 vs 0/67 | A2 |
| Freeman 2003 | Dubbelblind RCT | 204 | - | 12 wk | MAL | 3 hr | rood | 2 (na 1 wk) | 1) Placebo 2) N2 | - | - | - | Week 12: 91% vs 30% (placebo) vs 68% (cryo) | B |
| Pariser 2003 | Dubbelblind | 80 (gem.) | Gelaat en | 3 mnd | MAL | 3 hr | rood | 2 (na 1 wk) | Placebo en | 3 MAL- | -MAL 90% | - Compleet | -Week 12: | A2 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------------------------|-------------|-----------------|-------|-------|----------|---------------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| | RCT | 4-10 pp.) | scalp | | | | | | rood licht | PDT (2 bijwerkingen, 1 lost-to-follow-up) | bijwerking; 5% ernstig (erytheem, crustae, blaren, pijn) -Placebo 58% bijwerking; 0% ernstig | te remissie (%) - Cosmetisch resultaat | 82% vs 21% (p = 0,001) -MAL: 97% (pt) en 91% (arts) uitstekend of goed cosmetisch resultaat | |
| Jeffes 2001 | Enkel blind (onderzoeker) RCT (split-face) | 36 (>4 pp.) | Gelaat en scalp | 16 wk | 5-ALA | 14-18 hr | blauw in verschillende sterktes | 1, bij residu 2 (in wk 8) | Placebo en blauw licht | 2 lost to follow-up | 89% branderigheid/steken bij ALA, 3% placebo direct na PDT. > 80% weg na 24 hr. | Compleete remissie (%) | Week 8: 66% vs 17% (placebo) Week 16: 85% vs. 17% Geen sign. verschil bij lichtdosis 2 J/cm2 | B |
| Morton 2006 | Niet geblindeerd; RCT | 119 (1501) | Gelaat en scalp | 24 wk | MAL | 3 hr | rood | 1 | N2 | 9 | 1 foto-toxische reactie MAL | Percentage reductie-laesies | 89,1% vs 86,1% (N2) | B |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-------|-------|------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| | (split – face) studie funded by Galderma | | | | | | | | | | | | | |
| Smith 2003 | Niet geblindeerd RCT | 36 (> 4 pp.) | Gelaat en scalp | 4 wk | 5-ALA | 1 hr | 1) blauw 2) 595 nm pulse dye laser | 2 (30 dg tussen-tijd) | 3) 5-FU 2dd gedurende 4 wk | 1 in 5-FU vw. ernstig erytheem | 5-FU: 1 heftig erytheem, 6 pt. Significante erosies/crustae/erytheem | > 75% AK verdwenen | 75% vs 75% vs 42% (laser) Cum. clearance rate: 79% vs 80% (PDT) vs 60% (laser) | B |
| Szeimies 2002 | Niet geblindeerd Open RCT | 193 (699; tot 10 pp.) | Gelaat, scalp, | 3 mnd | MAL | 3 hr | rood | 1 (gelaat/scalp), 2 (el-ders) | N2 (twee cycli) | -PDT: 4 pt (1 bijwerking, 2 lost to follow-up, 1 cryo na PDT) -cryo: 5pt (2 bijwerkingen, 2 lost-to-follow-up, 1 | 43% locale bijwerkingen vs. 26% | - Compleete reductie (%) - Cosmetisch resultaat door pt en arts (tekstueel) | -69% vs 75% overall. Dunne laesies 75% vs 80% - cosmetisch goed resultaat: 96/98% (arts/pt.) vs. 81/91% | B |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------|-----------|-------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| | | | | | | | | | | vw. 5 FU ge- bruik) | | | | |
| Szeimis 2009 | Multi- center, dubbel- blind, RCT | 131 (832) | Gelaat en scalp | 3 mnd | MAL | 3 hr | Rood licht | 2 (1 week) | Place- bo en rood licht | 16 pt in MAL- groep (2 bijwerk ingen, 14 proto- col) | 55% pijn in MAL- groep vs 22% in placebo | Comple- te remis- sie (%) | 83,3% vs 28,7% | A2 |
| Sotirou 2012 | Open, li/Re, RCT | 33 (266) | Gelaat en scalp | 12 mnd | 5- ALA | 4 uur | Rood licht | 2 (1 week) | ALA- PDT, maar gefrac- tio- neerd (20 + 80) | - | - | - | 89,05% vs 96,12% na 3 maand en, 85,4% versus 93,8% na 12 mnd | B |
| Pariser 2008 | Multi- center, dubbel- blind RCT | 96 (363 AK) | Gelaat en scalp | 3 mnd | MAL | 3 hr | Rood licht | 2 (1 week) | Place- bo en rood licht | - | 98% van de MAL en 45% van placebo, mn roodheid en pijn | Comple- te remis- sie (%) | 86,2% versus 52,2% | A2 |

Evidencetabel DAGLICHT-PDT

| Studie/ Jaar | Randomi- satie/ Blinde- ring Opzet | Aantal patiën- ten (kerato- sen) | Lokali- satie keratose | Duur studie/ follow- up | Interventie | | | | Con- trole | Uitval/ reden | Bijwer- kingen/ aard | Effect- maat | Resul- taat | Mate van bewijs |
|-----------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| | | | | | Sen- siti- zer | Ap- pli- catie- tijd | Licht- bron | Aantal cycli | | | | | | |
| Wiegel 2008 | Enkel blind onder- zoeker) RCT | 30 (gem. 11 pp) | Gelaat en scalp | 3 mnd | MAL | 3 hr | Dag- licht | 1 | MAL met daglicht ad 2,5 uur | 1 patiënt niet versche- nen, 5 ptn niet bij eva- luatie bijwer- king | Pijnscore 2/10 bij daglicht en 6,7/10 bij LED (p = 0,0001) | - Comple- te remissie (%) | 71% vs 79% (p = 0,13) | B |
| Wiegel 2012 | Multice- nter RCT | 145 (totaal 2768 AK) | Gelaat en scalp | 3 mnd | MAL | 2,5 uur | Dag- licht | 1 | MAL met daglicht ad 1,5 uur | 3 ptn | - | Comple- te remissie (%) | 69%, verschil in graad I (73%), graad II (63%) of graad III (55%). Geen verschil in belich- tingstijd | A2 |
| Rubel 2014 | Multic- enter investi- gator | 100 | Gelaat en scalp | 3 mnd | MAL | 1,5-2 hr | Dag- licht | 1 | Rood licht na 3 uur | 8 ptn | Lokale huidreac- tie zoals roodheid; | Comple- te remissie (%) | 89,2% vs 92,8% | A2 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---------------------------------------------------|----|-----------------|-------|-----|------|----------|---|---------------------|---|---|------------------------|---------------------------------------------------------------------|---|
| | blinded RCT, split face | | | | | | | | | | | pijn (0,8 vs 5,7) | | |
| Fargnoli | Multicenter, investigator blinded RCT, split face | 35 | Gelaat en scalp | 3 mnd | MAL | 2 hr | Daglicht | 1 | Rood licht na 3 uur | - | - | Compleete remissie (%) | Graad I 87% vs 91%, graad II 36% vs 61%, graad III 25% vs 46% | B |

Evidencetabel retinoiden

| Studie/jaar | Randomisatie/Blindering | Opzet | Aantal patiënten (keratose) | Lokalisatie keratose | Duur studie/follow-up | Interventie | Controle | Uitval/reden | Bijwerkingen/aard | Effectmaat | Resultaat | Mate van bewijs |
|---------------|-------------------------------------|------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|----------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|
| Moriarty 1982 | Gerandomiseerd, dubbelblind | RCT (cross-over) | 50 | - | studie 2 maanden; waarna nog 2 mnd | etretinaat (tigason) | placebo | 6 pt met onbekende reden | droge mond, huidrash, desquamatie, misselijkheid | - complete respons -partiele respons (50% afname in grootte of 75% minder laesies) | 84,1% CR of PR in behandelgroep | B |
| Kang 2003 | Gerandomiseerd; blindering onbekend | RCT | 90 (5 tot 25 keratosen van > 2 mm) | gelaat, schedel en soms armen | 4 weken tot 9 mnd; follow-up 9 maanden | Adapalene gel 0,1% vs. 0,3% | placebo | 7 patiënten; huidirritatie en ander | roodheid, peeling, droogheid, branden | reductie aantal laesies | In 0,1%- en 0,3%-groep duidelijke afname van AK van 0,5 | A2 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------------------------------|-----|-----------|------------------------|----------|------------------------------|---------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| | | | | en handrug | | | | met behandeling gerelateerde gebeurtenis | en jeuk | | ± 0,9 en 2,5 ± 0,9. p < 0,05 0,3% AP gaf duidelijke verbetering na 3, 6 en 9 maanden (p < 0,01) 62% (P < 0,01) en 66% (P < 0,01) van de patiënten in adepalene-groep 0,1% en 0,3% hadden duidelijke verbetering in vergelijking met 34% behandeld met vehikel. | |
| Alirezai 1994 | Gerandomiseerd; Dubbel-blind | RCT | 292 (100) | Gelaat, hoofd en armen | 24 weken | 2dd 0,1% isotretinoïne crème | placebo | 21/100 compliance | Irritatie gelaat, significant vaker bij RA dan bij placebo. 2x conjunctivitis bij | Reductie in aantal AK | Reductie in aantal AK (gelaat 9-> 5,5), echter niet significant verschillend van placebo | A2 |

Evidencetabel keuze voor een behandeling

| Studie/ jaar | Rando- mi- satie/ Blin- dering | Opzet | Aantal patiën- ten (kerato- se) | Lokalisa- tie keratose | Duur studie/ follow- up | Interventie | Controle | Uitval/ reden | Bijwer- kingen/ aard | Effectmaat/ resultaat | Mate van bewijs |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Gupta 2012 | Geran- domi- seerd - 58 studies dubbel- blind - 10 studies blind - 9 studies open | Systemati- sche review: 83 RCT's | 10036 | - | - | AK-behandeling: 18 topicale, 1 orale, 2 mechanische en 3 chemische (inclusief PDT) behandelingen | Placebo, vehicle of andere behande- ling | - | Huid- irritatie | 'participant complete clearance' - <u>individuele laesies</u> : PDT effectiever en betere cosmetische resultaten dan cryotherapie - <u>veldbehandeling</u> : diclofenac, 5- fluorouracil, imiquimod en ingenol mebutate effect gelijk, maar verschil in bijwerkingen en cosmetische resultaten | A1 |
| Gupta 2013 | - | Netwerk meta- analyse: 32 publicaties | - | - | - | 8 behandelingen: 5-aminolaevulinic acid (ALA)-PDT, cryotherapie, diclofenac 3% in 2,5% hyaluronic acid (DCF/HA), 5- fluorouracil (5-FU) | Placebo, vehicle | - | - | 'participant complete clearance' 5-FU > ALA-PDT/ IMI/ IMB/ MAL-PDT > cryotherapy > DCF/HA > placebo | A1 |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-------------------------------------------|------|--------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| | | | | | | 0,5% of 5,0%, imiquimod (IMI) 5%, ingenol mebutate (IMB) 0,015-0,05%, methyl aminolaevulinate (MAL)-PDT | | | | | |
| Vegter 2014 | - | Netwerk meta- analyse: 25 trials | 5562 | Gelaat en scalp | - | 10 behandelingen: 5- aminolaevulinic acid photodynamic therapieen (ALAPDT), gelvorm (BF200 ALA) of pleister; methylaminolevuli- nate photodynamic therapy (MALPDT); imiquimod (IMI), 4 of 16 weken met 5% imiquimod, of 2-3 weken met 3,75% imiquimod; cryotherapy; diclofenac 3% in 2,5% hyaluronic acid; 0,5% 5 fluorouracil (5FU); ingenol mebutate (IMB) | placebo | - | - | Alle behandelingen beter dan placebo - BF-200 ALA meest effectief: 75,8% (95% CI 55,4-96,2%) complete clearance - 5-FU: 59,9% (CI 38,9-80,9%) - IMI 16 wkn: 63,3% (CI 45,5- 81,1%) - IMI 4 wkn: 56,3% (CI 33,8-78,8%) - ALA-PDT pleister: 56,8% (CI 30,5- 82,1%) Waarschijnlijkheid behandeling meest effectief/SUCRA: - BF-200 ALA: 64,8%/92,1% - IMI 16 wkn: 10,1%/74,2% - 5-FU 0,5%: 7,2%/ 66,8% | A1 |

Evidencetabel preventie

| Studie/ jaar | Randomisatie/Blin- dering | Opzet | Aantal patiënten (kerato- se) | Lokalisatie keratose | Duur studie/ follow-up | Interventie | Controle | Uitval/ reden | Bij- werkingen/ aard | Effectmaat/ resultaat | Mate van bewijs |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------|----------|------------------|----------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|
| Kutting 2010 | systema- tische review | overzicht huidkanker preventie maatregelen | - | - | - | - | - | - | - | - | A1 |
| Fischer 2009 | systema- tic review | effect suncereen | - | - | - | sunscreen | - | - | - | afname/ minder ontwikke- ling AK | A1 |

Bijlage 4: Overzicht belangenverklaringen

Activiteiten die de leden van de werkgroep in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie (gepeild in 2016).

| Werkgroeplid | Firma | Activiteit |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Dr. R.C. Beljaards (voorzitter) | Galderma | Consultatie/ advisering cursus |
| | Leo pharma | Consultatie/advisering |
| Dr. J.J.E. van Everdingen | Geen | |
| Dr. A.M.W. van Marion | Geen | |
| Dr. S. van der Geer-Rutten | Geen | |
| Dr. V. Sigurdsson | Geen | |
| Dr. R.J.T. van der Leest | Galderma Leo pharma | Sponsoring drukkosten proefschrift |
| | Meda pharma | Consultatie Congres Sponsoring drukkosten proefschrift |
| | La roche posay | Congres Cursus Sponsoring drukkosten proefschrift |
| Dr. P.A.J. Buis | Geen | |
| Drs. S.A.T. Karsch | Geen | |
| Drs. A. Lamberts | Geen | |
| Drs. A.A.J. van der Sande | Geen | |