

Richtlijn Actinische Keratose Herziening 2021



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon 030-2006800

E-mail secretariaat@nvdv.nl

Website www.nvdv.nl

Colofon

© 2021 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Definitieve versie: 26-07-2021

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door arts-onderzoekers van de NVDV en gefinancierd vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn

Autorisatie

d.d. 10-06-2021 door de NVDV, NHG, V&VN, HN en HUKAs

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	3
INLEIDING	5
WERKGROEP	5
ALGEMENE INLEIDING	5
DOEL EN DOELGROEP	6
REFERENTIES	7
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN	9
MODULAIRE HERZIENING 2021	9
OVERIGE UITGANGSVRAGEN	9
OVERZICHT AANBEVELINGEN	10
KLINISCHE ASPECTEN (2017)	12
UITGANGSVRAGEN	12
KLINISCHE SUBTYPES	12
HOOGRISICOLAESIES	13
HOOGRISICOPATIËNTEN	13
CONCLUSIES	14
AANBEVELINGEN	14
REFERENTIES	14
PATHOLOGIE (2017)	16
UITGANGSVRAAG	16
INLEIDING	16
AANVULLEND HISTOLOGISCH ONDERZOEK	16
CONCLUSIES	17
AANBEVELINGEN	17
REFERENTIES	17
NOODZAAK TOT BEHANDELING (2017)	18
UITGANGSVRAAG	18
INLEIDING	18
WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING	18
CONCLUSIES	18
OVERWEGINGEN	19
AANBEVELINGEN	19
REFERENTIES	19
BEHANDELING SOLITAIRE LAESIE (2021)	20
UITGANGSVRAAG	20
INLEIDING	20
ONDERBOUWING	20
OVERWEGINGEN	21
AANBEVELINGEN	22
REFERENTIES	22
BEHANDELING VELDVERANDERING (2021)	23
UITGANGSVRAAG	23
INLEIDING	23
ONDERBOUWING	23
OVERWEGINGEN	24
AANBEVELINGEN	26
VOORLICHTING (2021)	27

UITGANGSVRAAG	27
INLEIDING	27
ONDERBOUWING	27
OVERWEGINGEN	27
AANBEVELINGEN	28
PREVENTIE (2017).....	30
UITGANGSVRAAG	30
INLEIDING	30
SAMENVATTING VAN DE LITERATUUR	30
CONCLUSIE.....	30
OVERWEGINGEN	30
AANBEVELINGEN	31
CONTROLE / FOLLOW-UP (2017)	32
UITGANGSVRAGEN	32
INLEIDING	32
IS NACONTROLE ZINVOL?	32
ADVIES WAT BETREFT FOLLOW-UP	33
CONCLUSIES	33
OVERWEGINGEN	33
AANBEVELINGEN	33
REFERENTIES	33
ORGANISATIE VAN ZORG (2021)	35
UITGANGSVRAAG	35
INLEIDING	35
ONDERBOUWING	35
OVERWEGINGEN	35
AANBEVELINGEN	36
REFERENTIES	36
BIJLAGEDOCUMENT	37

Inleiding

Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. 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. Via Huid Nederland (HN) is de Huidkanker Stichting (HUKAs) benaderd en werd een huidpatiënt afgevaardigd die betrokken geweest is bij het ontwikkelproces. Voor een volledig overzicht van voorgaande werkgroepen en alle betrokken partijen wordt verwezen naar bijlage 2.

Werkgroepleden - modulaire herziening 2020	Vereniging
Dr. R.C. Beljaards (voorzitter)	NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	NVDV
Dr. V. Sigurdsson	NVDV
Dr. K. Mosterd	NVDV
Drs. Z. Damen-van Beek	NHG
Mr. E. Schilt	HUKAs - HN
Mw. C.B. den Hartog-Jorissen M-ANP	V&VN
Drs. M.H.E. Vos	Arts-onderzoeker NVDV
Dr. W.A. van Enst	Klinisch epidemioloog NVDV

Algemene inleiding

Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is de richtlijn Actinische keratose in 2020 herzien. Er is gekozen voor een gedeeltelijke herziening in de wetenschap dat er enkele nieuwe bevindingen in de literatuur waren verschenen. Deze herziening werd noodzakelijk geacht, omdat deze nieuwe bevindingen gevolgen hebben voor de aanbevelingen. Uitgangsvragen over behandeling van solitaire laesies, veldverandering en organisatie van zorg werden herzien. Tevens werd een module patiëntenvoorlichting toegevoegd. De andere delen van de richtlijntekst zijn ongewijzigd gebleven.

Afbakening onderwerp

In deze richtlijn worden adviezen gegeven ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van actinische keratose (AK) en dient als leidraad voor de dermatoloog en andere zorgprofessionals die in aanraking komen met patiënten met AK's. 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. Morbus Bowen wordt in deze richtlijn niet nader toegelicht. Voor de andere huidmaligniteiten melanoom, plaveiselcelcarcinoom (PCC) en basaalcelcarcinoom (BCC) wordt verwezen naar de respectievelijke gelijknamige richtlijnen.

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 multipole laesies voorkomen, gekenmerkt door gevarieerd erytheem en irregulaire, ruw aanvoelende verhoorning (Holmes 2007, Lebwohl 2003).

Etiologie

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 co-carcinogeen 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 epidermoplastia verruciformis (Orth 1978). In AK's zijn regelmatig cutane HPV-types en zelden genitale HPV-types gedetecteerd (Harwood 2002). Tumor inducerende 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, zeelieden en andere buitenberoepen), de vrijetijdsbesteding (golven, watersport, skiën), tropenverblijf, 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 bijvoorbeeld zonzvakanties en zonnebankgebruik 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.

Doel en doelgroep

Doel

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.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep. Daartoe behoren onder andere: dermatologen, huisartsen, verpleegkundig specialisten, physician assistants en dermatologie verpleegkundigen. Voor patiënten werd een patiëntenfolder ontwikkeld en is een keuzetabel voor de behandelingen toegevoegd. NHG hanteert de eigen NHG standaard verdachte huidafwijkingen (2017) die aansluit op de huidige herziening van de richtlijn Actinische Keratose (2021).

Afkortingenlijst

5-FU	5-fluorouracil
AE	adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
AK	actinische keratose
ALA	aminolevulaanzuur
BCC	basaalcelcarcinoom
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CR	complete remissie
DFMO	difluoromethyl-dl-ornithine
DL-PDT	Daglicht fotodynamische therapie
DSAP	Disseminated superficial actinic porokeratosis
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medicines Agency
GA	glycolic acid
HN	Huid Nederland
HPN	Huidpatiënten Nederland
HUKAs	De Huidkanker Stichting
HPV	humanaan papillomavirus
IMQ	imiquimod
IDLE	indolent lesions of epithelial origin
MAL	methyl aminolevulinaat
MM	maligne melanoom
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NMA	netwerk meta-analyse
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

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, 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. 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 Natl 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.

Overzicht uitgangsvragen

Modulaire herziening 2021

In 2021 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Behandeling

- Wat is de voorkeursbehandeling een solitaire laesie?
- Wat is de voorkeursbehandeling van een actinische veldverandering?

Voorlichting

- Welke informatie dient een zorgverlener minimaal te verstrekken over actinische keratosen, behandeling en preventie?

Organisatie van zorg

- Hoe dient de zorg rondom patiënten met actinische keratosen georganiseerd te worden?

Overige uitgangsvragen

In 2017 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

Klinische aspecten

- Zijn er hoog risico laesies te identificeren en wat zijn de consequenties voor de behandeling?
- Zijn er hoog risico patiënten te identificeren en wat zijn de consequenties voor de behandeling?

Pathologie

- Welke vorm van diagnostiek is noodzakelijk?

Noodzaak tot behandeling

- Is het noodzakelijk/wenselijk om actinische keratose (AK) te behandelen?

Preventie

- Welke vormen van preventie zijn zinvol?

Controle/follow-up

- Is nacontrole bij patiënten met behandelde actinische keratose(n) zinvol?
- Zo ja, welke vorm en frequentie van nacontrole wordt geadviseerd

Overzicht aanbevelingen

Klinische aspecten (2017)

- De term “field cancerization” is niet van toepassing op actinische keratosen (AK's). Een betere term is “actinische veldveranderingen”.
- Behandeling van een AK is geïndiceerd bij 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). De voorkeur heeft chirurgische verwijdering in verband met 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 (2017)

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

Noodzaak tot behandeling (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.

Behandeling solitaire laesie(s) (2021)

- Behandel patiënten met een solitaire laesie met cryotherapie in twee vries-dooicycli, waarbij twee millimeter vriesfront wordt aangehouden.
- Overweeg curettage (en coagulatie) bij therapieresistente laesies, hyperkeratotische (graad III) laesies of lokalisatie op onderbenen.

Behandeling actinische veldveranderingen (2021)

- Adviseer een patiënt met actinische veldveranderingen om 5-FU te gebruiken.
 - Het geadviseerde doseerschema is tweemaal daags gedurende vier weken.
 - In geval eerder een forse reactie optreedt, kan worden volstaan met een kortere behandelduur. Het is dan echter belangrijk om de uitgebreidheid van een reactie te objectiveren, aangezien patiënten zelf meestal een referentiekader missen.
 - Indien een eerste behandeling met 5-FU onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen.
- IMQ kan overwogen worden indien 5-FU eerder geen of onvoldoende effect heeft gehad of indien de smeerfrequentie van 5-FU niet behaald kan worden.
 - Het geadviseerde doseerschema is driemaal per week gedurende vier weken.
 - Indien een behandeling onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen
- MAL-PDT of DL-PDT kan overwogen worden indien de patiënt het veld niet kan bereiken of non-compliant is.
- Overweeg bij impetiginisatie ten gevolge van een behandeling chloorhexidine crème of fucidine crème als nabehandeling.

Voorlichting (2021)

- Informeer patiënt over het natuurlijk beloop van actinische keratosen.
 - Benoem de kans op het ontstaan van nieuwe laesies of een recidief.
 - Benoem dat er een zeer geringe kans bestaat op maligne ontaarding van de individuele laesie, maar dat een veld vol actinische keratosen dat risico wel verhoogt.
 - Benoem dat er ook afwijkingen kunnen bestaan in het veld, die nog niet met het oog zichtbaar zijn. Deze plekken reageren mogelijk wel mee in de behandeling, waardoor de reactie van de behandeling mogelijk groter is dan verwacht.
 - Benoem de belangrijke rol die chronische blootstelling aan de zon heeft bij het ontstaan van actinische keratosen en huidkanker.
- Bespreek de wens tot of noodzaak voor behandeling.
- Informeer de patiënt over de voor- en nadelen van de behandelingsopties (zie Tabel 4).
- Indien een crème wordt geadviseerd:
 - Geef de patiënt gedetailleerde instructies over het gebruik van de crème: hoe vaak, welke hoeveelheid en waar de crème gesmeerd moet worden (alleen de laesies of het veld), en wanneer zij met de behandeling moet stoppen.
 - Bespreek met de patiënt dat de crème zorgt voor (forse) huidirritatie, maar dat dit juist onderdeel van de werking van de crème is.
 - Bespreek met de patiënt dat de laesie of het veld niet bedekt dient te worden. Denk met de patiënt mee over de mogelijkheden indien de laesie of het veld zich onder de kleding bevindt.
- Informeer de patiënt over de kans op een recidief en leg uit hoe hij of zij de huid moet inspecteren om nieuwe plekken of een recidief te herkennen.
- Adviseer een patiënt blootstelling aan de zon te beperken gedurende de behandeling en in de toekomst. Bij blootstelling dient adequate zonprotectie gebruikt te worden.
- Attendeer de patiënt op de informatie over actinische keratosen op www.thuisarts.nl en www.NVDV.nl.

Preventie (2021)

- 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 en het gebruik van zonprotectie.

Controle/follow-up (2017)

- 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's te vervolgen. Follow-up kan beperkt worden tot patiënten met hoogrisicolaesies, uitgebreide actinische veldveranderingen en huidkanker in de voorgeschiedenis en/of gecompromitteerde immunestatus bijvoorbeeld 1 keer per 6 tot 12 maanden.
- De controle bestaat uit inspectie van de gehele huid.

Organisatie van zorg (2021)

- Zie voor de overwegingen, het beleid en verwijzindicaties van de huisarts de [NHG standaard Verdachte huidafwijkingen](#) (2017).

Klinische aspecten (2017)

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?

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 1). Een tweede veel gebruikte indeling van AK is de Olsen-gradatie, weergegeven in Tabel 2.

Tabel 1: Klinische subtypes van actinische keratose

Klinische sybtypes
Keratotisch
Atrofisch
Gepigmenteerd
Hypertrofisch (cornu cutaneum)
Verruceus
Lichenoid

Tabel 2: Olsen-gradatie van actinische keratose

Olsen Gradatie	Definitie
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 onaangestaste 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 3). 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 3: Differentiële diagnose van actinische keratose

Differentiële diagnose
Plaveiselcelcarcinoom
Benigne lichenoïde keratose
Porokeratose (gedissemineerde superficiële actinische porokeratose (DSAP))
Lentigo solaris
Verruca seborrhoeica
Stuccokeratose
Basaalcelcarcinoom

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. (1953) en later uitgewerkt door Braakhuis et al. (2003). In die definitie wordt een aaneengesloten gebied van precancereus 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 (negen reviews, vier RCT's, twee 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. (2006) includeerden geven veel verschillende percentages, wat het lastig maakt om op basis hiervan het risico in een getal uit te drukken.

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.

Wallingford et al. (2015) 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 vier 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.

In een systematische review van Werner et al. uit 2013 werden 24 studies geselecteerd, waarin de overgang van AK naar PCC werd beschreven. In deze review bevindt zich één 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 actinische keratosen (AK's). Een betere term is "actinische veldveranderingen".
- Behandeling van een AK is geïndiceerd bij 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). De voorkeur heeft chirurgische verwijdering in verband met 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.

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 (2017)

Uitgangsvraag

Welke vorm van diagnostiek is nodig?

Inleiding

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).

Aanvullend histologisch onderzoek

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 (Guenther 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 (Guenther 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 (superficieel) 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 stansbiopt (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>

Aanbevelingen

- Bij klinische twijfel over de differentiële diagnose AK of PCC is een weefselonderzoek met onderliggend stroma, dus een biopt 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.

Noodzaak tot behandeling (2017)

Uitgangsvraag

Is het noodzakelijk/wenselijk om actinische keratose (AK) te behandelen?

Inleiding

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.

Wetenschappelijke onderbouwing

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 één bruikbaar artikel (Marks, 1988). Inzake regressie van AK's zijn in de systematische review van Werner (2013) 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. 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 vijf 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 velddysplasie (= 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>
-----------------	--

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).

Aanbevelingen

- 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.

Behandeling solitaire laesie (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de voorkeursbehandeling van een solitaire laesie?

Inleiding

Aangezien bij een solitaire laesie enkel een klein gebied behandeld moet worden, zijn de overwegingen voor de keuze voor een behandeling anders dan bij een groter aangedaan gebied. Voor deze module worden solitaire laesie gedefinieerd als het aangedane veld zich beperkt van één tot enkele laesies. De grens tussen een solitaire laesie en een klein veld is hybride en zal door de behandelaar worden ingeschat. In deze module is uitgewerkt wat het beleid is voor solitaire laesies.

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met actinische keratosen (≥ 18 jaar)
I: Conventionele fotodynamische therapie (PDT), daglicht PDT, cryotherapie, laserablatie, Imiquimod, 5-Fluorouracil, chemische peeling,
C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor actinische keratosen.
O: zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair

- Curatie (clearance rate)
- Tijd tot recidief

Secundair

- Cosmetisch eindresultaat
- Bijwerkingen (de vijf meest gerapporteerde bijwerkingen)
- Kosten

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd in [bijlage 6](#). Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie

- Studies die gebruik maken van de fotosensitizer 'Methyl aminolevulinate' (MAL)
- Uitkomst werd idealiter gemeten na één maand tot één jaar, maar studies met een langere follow-up duur zijn ook geïncludeerd
- Primair werden er RCT's geïncludeerd. Vergelijkende observationele studies werden geïncludeerd indien van voldoende kwaliteit of indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren.
- Behandelingen die beschikbaar zijn in Nederland.

Exclusie

- Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn of weinig toegepast worden (5-FU+salicylzuur, Imiquimod 3,75%, ALA-PDT, colchicine crème, diclofenac gel, orale retinoïden)

- Studies die gebruik maken van Ingenolmebutaat gezien dit middel sinds 2020 door het Europees Medicijn Agentschap (EMA) is teruggetrokken in afwachting van veiligheidsstudies.
- Studies waarin verschillende dosis of behandel frequenties zijn onderzocht
- Studies waarin combinatie therapieën zijn onderzocht

Er werden in totaal 55 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 43 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn beschreven in [bijlage 7](#).

Een van de geïnccludeerde studies was de Cochrane review van Gupta, 2012. Deze studie werd gebruikt als leidraad voor deze module. Gupta et al. includeerden 75 studies in de review, waarvan er 35 (afhankelijk van laatste artikelen wel/niet includeren) voldeden aan de inclusiecriteria van deze module. Daarnaast waren er twaalf studies gevonden die gepubliceerd zijn sinds de zoekactie van Gupta, 2012 en aan de inclusiecriteria voldeden.

Deze manier van werken bracht enkele extra studies aan het licht ten opzichte van deze module uit 2015. De review van Gupta et al. (2012) includeerde studies die niet in de module uit 2015 zijn opgenomen. Ontbrekende artikelen werden toegevoegd. Drie studies gepubliceerd tussen 2012 en 2015 die in de vorige module zijn opgenomen, zijn overgenomen in de update van deze module.

Voor deze module zijn er uiteindelijk 47 studies geïnccludeerd, waarvan slechts drie studies specifiek uitkomstmaten beschreven voor solitaire (target) laesies. In bijna de helft van de studies was het onduidelijk of er sprake was van een solitaire laesie of een veldverandering. Daarom is de literatuur in één analyse uitgewerkt. Deze is beschreven in [bijlage 4](#). De werkgroep gaat uit van een vergelijkbare effectiviteit van de verschillende behandelopties. Met name aanvullende overwegingen maken de keuze voor een behandeling anders voor solitaire laesies en actinische veldverandering. Dit vertaald zich in verschillende aanbevelingen.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Voor de systematische literatuuranalyses werden 47 studies geïdentificeerd waarvan slechts drie studies (Krawtchencko 2007, Neittaanmaki 2016, Togsverd-Bo 2018) specifiek uitkomstmaten beschreven voor solitaire (target) laesies. In bijna de helft van de studies was het onduidelijk of er sprake was van evaluatie van een (of enkele) solitaire laesie(s) of een veldverandering. Deze studies onderzochten MAL conventionele PDT, MAL daglicht (DL-PDT), IMQ en cryotherapie en gaven aanwijzingen dat deze behandelingen een vergelijkbaar effect hadden. Voor 5-FU en lasertherapie is geen onderzoek gedaan bij solitaire laesies. Voor alle behandelopties is (tevens) gebruik gemaakt indirect bewijs uit studies waarin veldveranderingen zijn onderzocht of het niet duidelijk was of het een solitaire laesie of een veld verandering betrof. Vanwege deze indirecte bewijsvorm heeft het bewijs een lage bewijskracht.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Drie studies hadden specifiek betrekking op solitaire laesies waarin aanwijzingen gevonden dat MAL conventionele PDT, MAL daglicht (DL-PDT), IMQ en cryotherapie een vergelijkbaar effect hadden.

Professioneel perspectief

Er is geen definitie vastgesteld voor solitaire laesies. In deze module wordt de term solitaire laesie gedefinieerd als het aangedane veld zich beperkt van één tot enkele laesies. De grens tussen een solitaire laesie en een klein veld is hybride en zal door de behandelaar worden ingeschat.

Het is de ervaring van de werkgroep dat cryotherapie, met twee vries-dooicycli, waarbij twee millimeter vriesfront wordt aangehouden, zich goed leent voor één tot enkele solitaire laesie(s). Het lijkt een effectieve behandeling, met de keerzijde dat er een kans bestaat op littekenvorming, pigmentverschuivingen en pijn tijdens en na de behandeling. Langere vriesduur geeft een

verhoogde kans op pigmentverschuivingen en littekenvorming. De vriesduur kan per laesie afgewogen worden op basis van locatie, graad en grootte. Case series en indirect bewijs geven aanwijzingen dat wondgenezing op onderbenen slechter is, vanwege vertraagde wondgenezing en risico op ulceratie (De Berker, 2017). Dit is tevens de ervaring van de werkgroep.

Cryotherapie op de onderbenen lijkt daarom niet de eerste keuze, zeker in het geval van ateriële en/of veneuze insufficiëntie.

Bij hyperkeratotische laesies (graad III AK's) dient curettage (en coagulatie) overwogen te worden als eerste keuze behandeling of voorafgaand aan een andere behandeling (cryotherapie, 5-FU), ongeacht de behandelkeuze, zodat de vervolgbehandeling de laesie beter bereikt. Potentiële risico's van de behandeling zijn wondgenezingsstoornissen, littekenvorming en pigmentverschuiving.

Een geïndureerde laesie kan duiden op een PCC. De diagnose PCC dient bij verdenking daarop histologisch uitgesloten te worden alvorens behandeling van AK wordt gestart (zie [pathologie](#)).

Waarden en voorkeuren van patiënten

De literatuur geeft weinig informatie over de waarden en voorkeuren van patiënten. Volgens de werkgroep streven de meeste patiënten remissie van de laesie na, waarbij zij graag een weinig invasieve behandeling met een zo hoog mogelijk cosmetisch eindresultaat willen krijgen. Een behandelgeschiedenis kan meewegen in de behandelkeuze van de patiënt. Het is goed om dit met uw patiënt te bespreken.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Cryotherapie behoort tot de goedkopere behandelopties. Over de kosteneffectiviteit is geen informatie. Cryotherapie is een eenvoudig toe te passen behandeling, weliswaar niet gestandaardiseerd. Cryotherapie leent zich goed wanneer het aangedane veld zich beperkt één tot enkele laesies. Het wordt toegepast in zowel de eerste als de tweede lijn.

Ook curettage is een goedkope behandeloptie en gemakkelijk uit te voeren.

Zowel cryotherapie als curettage zijn in de eerste en tweede lijn beschikbaar en kunnen nog herhaald worden.

Behandelopties 5-FU, IMQ en PDT zijn meer tijdsintensief voor de patiënt. Deze behandelopties hebben in het kader van solitaire laesies niet de voorkeur. Daarnaast liggen de kosten voor PDT beduidend hoger dan de kosten voor de andere behandelingen.

Rationale voor de aanbeveling

Cryotherapie en curettage lijken de meest geschikte behandelopties voor solitaire laesies gezien de effectiviteit, toepasbaarheid en lage kosten.

Aanbevelingen

- Behandel patiënten met een solitaire laesie met cryotherapie in twee vries-dooicycli, waarbij twee millimeter vriesfront wordt aangehouden.
- Overweeg curettage (en coagulatie) bij therapieresistente laesies, hyperkeratotische (graad III) laesies of lokalisatie op onderbenen.

Referenties

- de Berker D, McGregor J, Mohd Mustapa M et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. Br J Dermatol 2017; 176 (1): 20–43

Behandeling veldverandering (2021)

Uitgangsvraag

Wat is de voorkeursbehandeling bij een actinische veldverandering?

Inleiding

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. Actinische veldveranderingen komen relatief veel voor, zeker bij immunogecompromitteerde patiënten. Er zijn verschillende behandelopties beschikbaar met verschillende voor- en nadelen. In deze module is beschreven wat de behandelstrategie is in geval van een veldverandering.

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor dit onderzoek is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met actinische keratosen (≥ 18 jaar)
I: Conventionele fotodynamische therapie (PDT), daglicht PDT, cryotherapie, laserablatie, Imiquimod, 5-Fluorouracil, chemische peeling
C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor actinische keratosen
O: zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair

- Curatie (clearance rate)
- Tijd tot recidief

Secundair

- Cosmetisch eindresultaat
- Bijwerkingen (de vijf meest gerapporteerde bijwerkingen)
- Kosten

Zoeken en selecteren

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische databases Embase en Medline. De zoekstrategie is toegevoegd in [bijlage 6](#). Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusie

- Studies die gebruik maken van de fotosensitizer 'Methyl aminolevulinate' (MAL)
- Uitkomst werd idealiter gemeten na één maand tot één jaar, maar studies met een langere follow-upduur zijn ook geïncludeerd
- Primair werden er RCT's geïncludeerd. Vergelijkende observationele studies werden geïncludeerd indien van voldoende kwaliteit of indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren.
- Behandelingen die beschikbaar zijn in Nederland.

Exclusie

- Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn of weinig toegepast worden (5-FU+salicylzuur, Imiquimod 3,75%, ALA-PDT, colchicine crème, diclofenac gel, orale retinoïden)

- Studies die gebruik maken van Ingenolmebutaat gezien dit middel sinds 2020 door het Europees Medicijn Agentschap (EMA) is teruggetrokken in afwachting van veiligheidsstudies.
- Studies waarin verschillende dosis of behandel frequenties zijn onderzocht
- Studies waarin combinatie therapieën zijn onderzocht

Er werden in totaal 55 studies geïnccludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 44 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in [bijlage 7](#).

Een van de geïnccludeerde studies was de Cochrane review van Gupta, 2012. Deze studie werd gebruikt als leidraad voor deze module. Gupta et al. includeerden 75 studies in de review, waarvan er 35 (afhankelijk van laatste artikelen wel/niet includeren) voldeden aan de inclusiecriteria van deze module. Daarnaast waren er twaalf studies gevonden die gepubliceerd zijn sinds de zoekactie van Gupta, 2012 en aan de inclusiecriteria voldeden.

Deze manier van werken bracht enkele extra studies aan het licht ten opzichte van deze module uit 2015. De review van Gupta et al. (2012) includeerde studies die niet in de module uit 2015 zijn opgenomen. Ontbrekende artikelen werden toegevoegd. Drie studies gepubliceerd tussen 2012 en 2015 die in de vorige module zijn opgenomen, zijn overgenomen in de update van deze module.

Voor deze module zijn er uiteindelijk 47 studies geïnccludeerd, waarmee dertien vergelijkingen zijn uitgewerkt. De analyse is beschreven in [bijlage 4](#). De netwerk meta-analyse is beschreven in [bijlage 5](#).

Overwegingen

Er zijn zeven behandelingen onderzocht, namelijk IMQ, 5-FU, conventionele MAL-PDT (MAL-PDT), daglicht PDT (DL-PDT), cryotherapie, chemische peeling en lasertherapie. In onderstaande tekst is afgewogen welke behandeling als eerste keuze therapie zou moeten worden aangeboden aan patiënten met een actinische veldverandering.

Kwaliteit van het bewijs

De systematische literatuuranalyse toonde met redelijke bewijskracht aan dat gebruik van 5-FU het hoogste percentage remissie geeft van actinische veldverandering. Remissie was ook zichtbaar na toepassing van IMQ, conventionele en daglicht MAL-PDT, cryotherapie, laser en chemische peeling zij het in mindere mate. Alle behandelingen waren duidelijk effectief ten opzichte van placebo. Tevens werd een netwerk meta-analyse (NMA) uitgevoerd, waarbij de verschillende behandelingen op basis van effectiviteit werden gerangschikt. In deze rangschikking werd middels direct en indirect bewijs aangetoond dat 5-FU de meest effectieve behandeling was.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De systematische literatuuranalyse en een netwerk meta-analyse van de studies toonde aan dat 5-FU de meest effectieve behandeling is. 5-FU heeft een gemiddeld tot groot effect op remissie van de laesie. IMQ had een gemiddeld effect, gevolgd door conventionele MAL-PDT en daglicht MAL-PDT met een vergelijkbaar gemiddeld tot klein effect. Er was geen duidelijk verschil in de proportie van ongewenste effecten gerelateerd aan de behandelkeuze tussen 5-FU en IMQ. Griepachtige verschijnselen worden beschreven bij IMQ. MAL-PDT is significant pijnlijker ten opzichte van de andere veldbehandelingen. In alle gevallen waren ongewenste effecten klein tot gemiddeld. De balans tussen de gewenste en ongewenste effecten is het meest optimaal bij toepassing van 5-FU.

Professioneel perspectief

De studieresultaten komen overeen met het beeld in de dagelijkse praktijk. In de literatuuranalyse is geen rekening gehouden met de grootte, ernst en lokalisatie van het aangedane veld. Het is de ervaring van de werkgroep dat deze klinische gegevens zeker meewegen in de keuze voor een

behandeling. Indien impetiginisatie zich voordoet bij een behandeling, kan nabehandeld worden met chloorhexidine crème of fucidine crème.

Bij hyperkeratotische laesies (graad III actinische keratosen) dient curettage (en coagulatie) overwogen te worden als eerste keuze behandeling of voorafgaand aan een andere behandeling (cryotherapie, 5-FU), ongeacht de behandelkeuze, zodat de vervolgbehandeling de laesie beter bereikt. Een geïndureerde laesie kan duiden op een PCC. In deze gevallen dient een PCC uitgesloten te worden (zie [pathologie](#)).

Waarden en voorkeuren van patiënten

De literatuur geeft weinig informatie over de waarden en voorkeuren van patiënten. Volgens de werkgroep streven de meeste patiënten remissie van de laesie na, waarbij zij graag een weinig invasieve behandeling met een zo hoog mogelijk cosmetisch eindresultaat willen krijgen. Een behandelgeschiedenis kan meewegen in de behandelkeuze van de patiënt. Het is goed om dit met uw patiënt te bespreken. De patiënt heeft daarnaast behoefte aan duidelijke instructies voor met name de zelf aan te brengen lokale behandelingen. Indien 5-FU wordt gebruikt, is het standaard behandelingschema tweemaal daags gedurende vier weken. Bij IMQ is dat drie keer per week gedurende vier weken. In geval eerder een forse reactie optreedt, kan worden volstaan met een kortere behandelduur. Het is voor patiënten moeilijk om onderscheid te maken tussen de 'normale' reactie van de crème en een forse reactie die aanleiding is de behandeling eerder te staken. Het is belangrijk als behandelaar om de uitgebreidheid van een reactie te objectiveren voor de patiënt.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

5-FU is de meest voordelige behandeling met bovendien de hoogste kosteneffectiviteit. Conventionele MAL-PDT is ten opzichte van 5-FU en IMQ duurder, is minder effectief en is daardoor dus ook beduidend minder kosteneffectief. IMQ bevindt zich hier tussenin. Cryotherapie is een goedkope behandeloptie. Over de kosteneffectiviteit van cryotherapie en daglicht MAL-PDT zijn geen gegevens beschikbaar. Wel is bekend dat daglicht MAL-PDT niet effectiever is dan conventionele PDT.

Zowel 5-FU als cryotherapie zijn in de eerste en tweede lijn beschikbaar. IMQ is in de tweede lijn beschikbaar. MAL-PDT is in principe in de tweede lijn beschikbaar, mits daarvoor de benodigde apparatuur is aangeschaft.

Cryotherapie leent zich niet goed wanneer het aangedane veld groter is dan één tot enkele laesies, omdat het moeilijk is toe te passen op een groter veld en pijnlijk is voor de patiënt.

Cryotherapie lijkt daarom geen geschikte behandelkeuze bij actinische veldverandering.

De behandeling met MAL-PDT dient intramuraal plaats te vinden. 5-FU en IMQ kunnen beiden extramuraal gebruikt worden. Of intramuraal of extramuraal als een voordeel is, is afhankelijk van patiëntvoorkeur.

De frequentie van applicatie is bij IMQ lager dan bij 5-FU. 5-FU moet in principe tweemaal daags gedurende vier weken worden aangebracht, terwijl IMQ enkel drie keer per week moet worden aangebracht gedurende vier weken. Indien de AK zich bevindt op een plek die de patiënt niet zelf kan bereiken, moet de patiënt een beroep doen op hulp van een derde. Indien een lagere behandel frequentie wenselijk is, kan IMQ overwogen worden.

Indien een patiënt geen hulp heeft van iemand die met de juiste frequentie de crème kan aanbrenge, kan uitgeweken worden naar conventionele of daglicht MAL-PDT of een chemische peeling, aangezien deze behandelopties eenmalige intramuraal worden toegepast. Dit kan ook overwogen worden voor patiënten die non-compliant zijn.

Overwegingen voor subgroepen: immuungecompromitteerde patiënten

In zes studies werd een behandeling onderzocht bij immuungecompromitteerde patiënten. Deze studies onderzochten kleine patiëntgroepen (10 tot 20 patiënten) en er was sprake van meerdere methodologische beperkingen, waardoor de uitkomsten een zeer lage bewijskracht hebben.

Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat bij immuungecompromitteerde patiënten een andere behandeling gekozen moet worden dan bij immuuncompetente patiënten. De kans op huidmaligniteiten is bij deze patiënten groter aangezien zij a priori vaak een groot aantal laesies hebben en een verminderde immuniteit. De werkgroep adviseert in deze populatie om laagdrempeliger te behandelen en patiënten frequenter terug te zien ter follow-up.

Rationale voor de aanbeveling

Overwegende de effectiviteit van de interventies als ook patiëntvoorkeuren en doelmatigheid wordt 5-FU geadviseerd aan patiënten met een actinische veldverandering. Afhankelijk van de behandelgeschiedenis, toepasbaarheid en patiëntvoorkeuren kan IMQ, conventionele of daglicht MAL-PDT overwogen worden.

Aanbevelingen

- Adviseer een patiënt met actinische veldveranderingen om 5-FU te gebruiken.
 - Het geadviseerde doseerschema is tweemaal daags gedurende vier weken.
 - In geval eerder een forse reactie optreedt, kan worden volstaan met een kortere behandelduur. Het is dan echter belangrijk om de uitgebreidheid van een reactie te objectiveren, aangezien patiënten zelf meestal een referentiekader missen.
 - Indien een eerste behandeling met 5-FU onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen.
- IMQ kan overwogen worden indien 5-FU eerder geen of onvoldoende effect heeft gehad of indien de smeerfrequentie van 5-FU niet behaald kan worden.
 - Het geadviseerde doseerschema is driemaal per week gedurende vier weken.
 - Indien een behandeling onvoldoende effect heeft gehad, kan worden overwogen de behandeling te herhalen
- MAL-PDT of DL-PDT kan overwogen worden indien de patiënt het veld niet kan bereiken of non-compliant is.
- Overweeg bij impetiginisatie ten gevolge van een behandeling chloorhexidine crème of fucidine crème als nabehandeling.

Voorlichting (2021)

Uitgangsvraag

Welke informatie dient een zorgverlener minimaal te verstrekken over actinische keratosen, behandeling en preventie?

Inleiding

Wanneer een patiënt AK's heeft en daarvoor in de eerste of tweede lijn behandeld wordt, is het van belang om de patiënt te informeren over de diagnose en de behandeling. Patiënten krijgen op dit moment al veel uitleg, maar uit ervaringen van patiënten blijkt dat dit nog beter kan. Het doel van deze module is om een overzicht te geven van de (mondelijke en schriftelijke) voorlichting die gegeven moet worden aan patiënten die behandeld worden voor AK's.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is niet naar wetenschappelijke literatuur gezocht omdat dit specifiek gaat over de voorkeuren van patiënten in Nederland. De module is opgesteld samen met een vertegenwoordiger van patiënten.

Resultaten

Niet van toepassing.

Conclusie

Niet van toepassing.

Overwegingen

Patiënten hebben behoefte aan duidelijke informatie over een diagnose en de behandeling. Naast het feit dat zij dit prettig vinden, is het ook relevant voor de behandeling en preventie. Indien een patiënt een crème gaat gebruiken, is het van belang daarbij precieze instructies gegeven te worden hoe vaak, waar en met welke hoeveelheid te smeren, als ook wanneer te stoppen. Het is belangrijk om de gehele laesie met de crème te behandelen.

In principe wordt de crème gebruikt volgens voorschrift, maar er zijn situaties waarin eerder gestopt moet worden. Wanneer de behandeling voortijdig gestopt kan worden of wanneer de patiënt zich moet melden, is voor de patiënt lastig te bepalen. Duidelijke informatie, eventueel ondersteund met foto's, helpt de patiënt om dit beter in te kunnen schatten.

Zoals met elke behandeling, dient de patiënt geïnformeerd te worden over de voor- en nadelen. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van Tabel 4. Ook staan hier adviezen in over de toepassing van behandeling. Bespreek met de patiënt of en op welk moment controle plaats vindt. Dit is bij een veldverandering meestal na drie tot zes maanden.

Om een reële verwachting te scheppen over het behandelen van actinische keratosen, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het natuurlijke beloop en wat een behandeling hieraan verandert. Een belangrijk aspect is om de patiënt te informeren dat het hebben van actinische keratosen inhoudt dat het veelal gaat om een chronische huidandoening, waarbij er nieuwe laesies kunnen ontstaan en dat er bij behandeling een kans bestaat op een recidief. Daarnaast dient de patiënt geïnformeerd te worden op de lage kans dat de AK zich ontwikkelt tot een huidkanker.

De patiënt dient geïnformeerd te worden over de rol van chronische blootstelling aan de zon bij het ontstaan van actinische keratosen en advies te krijgen over verantwoord zongedrag, met als doel het ontstaan van nieuwe laesies in de toekomst zoveel mogelijk te beperken.

Daarnaast dient de patiënt adequate instructie te krijgen om zelf zijn of haar huid periodiek te inspecteren op het ontstaan van nieuwe laesies zodat de patiënt deze in een vroeg stadium herkent.

Gezien het verhoogd risico op huidmaligniteiten bij immuungecompromitteerde patiënten, is het met name voor deze patiëntengroep essentieel dat zij goede voorlichting en instructies krijgen voor zelfinspectie van de huid en weten wanneer zij moeten alarmeren.

Het informeren van de patiënt is onderdeel van elke klinische zorg en is aanvaardbaar en toepasbaar. Op dit moment worden ook al instructies gegeven. Een consult zal naar alle waarschijnlijkheid niet langer duren wanneer de aanbevelingen uit deze module worden opgevolgd.

Aanbevelingen

- Informeer patiënt over het natuurlijk beloop van actinische keratosen.
 - Benoem de kans op het ontstaan van nieuwe laesies of een recidief.
 - Benoem dat er een zeer geringe kans bestaat op maligne ontaarding van de individuele laesie, maar dat een veld vol actinische keratosen dat risico wel verhoogt.
 - Benoem dat er ook afwijkingen kunnen bestaan in het veld, die nog niet met het oog zichtbaar zijn. Deze plekken reageren mogelijk wel mee in de behandeling, waardoor de reactie van de behandeling mogelijk groter is dan verwacht.
 - Benoem de belangrijke rol die chronische blootstelling aan de zon heeft bij het ontstaan van actinische keratosen en huidkanker.
- Bespreek de wens tot of noodzaak voor behandeling.
- Informeer de patiënt over de voor- en nadelen van de behandelingsopties (zie Tabel 4).
- Indien een crème wordt geadviseerd:
 - Geef de patiënt gedetailleerde instructies over het gebruik van de crème: hoe vaak, welke hoeveelheid en waar de crème gesmeerd moet worden (alleen de laesies of het veld), en wanneer zij met de behandeling moet stoppen.
 - Bespreek met de patiënt dat de crème zorgt voor (forse) huidirritatie, maar dat dit juist onderdeel van de werking van de crème is.
 - Bespreek met de patiënt dat de laesie of het veld niet bedekt dient te worden. Denk met de patiënt mee over de mogelijkheden indien de laesie of het veld zich onder de kleding bevindt.
- Informeer de patiënt over de kans op een recidief en leg uit hoe hij of zij de huid moet inspecteren om nieuwe plekken of een recidief te herkennen.
- Adviseer een patiënt blootstelling aan de zon te beperken gedurende de behandeling en in de toekomst. Bij blootstelling dient adequate zonprotectie gebruikt te worden.
- Attendeer de patiënt op de informatie over actinische keratosen op www.thuisarts.nl en www.NVDV.nl

Tabel 4. Praktische informatie over verschillende behandelopties

Behandelingen	Hoe werkt het?	Hoe lang duurt het?	Wat zijn de bijwerkingen tijdens behandeling?	Wat zijn de bijwerkingen na behandeling?	Wat is de hersteltijd?	Opmerking
Stikstof	Bevriezen van de cellen	kortdurend tijdens het consult	Pijnlijk, maar trekt snel weg	Soms een blaartje, soms ontkleuring van de huid of een litteken	1 week	Voorkeursbehandeling bij 1 tot enkele afwijkingen
Curettage en elektrocoagulatie	Verdoven, verwijdering met scherpe lepel, wegbranden weefsel en bloedvaten dichtschroeien	10 minuten	Prik van de verdoving wordt gevoeld	Herstellende wond, soms een litteken	2 weken	Bij dikkere afwijkingen
5-Fluorouracil (Efudix) crème	De crème bevat een stof die celgroei afremt	4 weken 2 keer per dag smeren op de plekken	Forse roodheid, nattende plekken, korsten op de behandelde huid Huidirritatie, maar dat betekent een goede werking van de crème	Herstellende wond, zelden littekens	2 weken, soms langer	Bij meerdere afwijkingen, pakt ook nog niet zichtbare afwijkingen aan
Imiquimod (Aldara) crème	De crème bevat een stof die het immuunsysteem activeert	4 weken, 3 keer per week smeren op de plekken	Huidirritatie, maar dat betekent een goede werking van de crème, daarbij kans op grieperig gevoel	Herstellende wond, zelden littekens	2 weken, soms langer	Bij meerdere afwijkingen, pakt ook nog niet zichtbare afwijkingen aan
Conventionele fotodynamische therapie (PDT)	Er wordt crème gesmeerd op de plekken waarna een lamp de stof in de crème activeert waarna afwijkingen cellen kapot gaan.	3,5 uur	Kan pijnlijk zijn tijdens de belichting (8 minuten), dit heeft te maken met de vernietiging van de cellen en verdwijnt snel na de behandeling	Herstellende wond, zelden littekens	2 weken, soms langer	Bij meerdere plekken, pakt ook nog niet zichtbare afwijkingen aan
Daglicht fotodynamische therapie (PDT)	Hetzelfde als de conventionele PDT, maar dan met daglicht i.p.v. een lamp. Dit gebeurt thuis.	2 uur	Nauwelijks tot geen pijn	Herstellende wond, zelden littekens	2 weken, soms langer	Bij meerder afwijkingen, pakt ook nog niet zichtbare plekken aan. Het weer moet goed genoeg zijn (maart-oktober)
Laser	Verdampt cellen met een laserlicht	20 min	Prik van de verdoving wordt gevoeld	Herstellende wond, zelden littekens	2 weken	Bij dikkere afwijkingen
Chemische peeling	Afschillen van de opperhuid met een chemische stof	30 minuten	Kan tijdens de behandeling kortdurend pijnlijk zijn	Herstellende wond, zelden littekens	2 weken	Bij uitgebreide afwijkingen

Preventie (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 hoofdstukken *behandeling*).

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.

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 acht 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. (2010) beschreven in een systematische review het gebruik van zonnebrandcrèmes en andere zonwerende middelen in de preventie van huidkanker. 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>
-----------------	---

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 en het gebruik van zonprotectie.

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 (2017)

Uitgangsvragen

- Is nacontrole bij patiënten met behandelde actinische keratosen 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) 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. (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.

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. (2015) 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.

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 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's te vervolgen. Follow-up kan beperkt worden tot patiënten met hoogrisicolaesies, uitgebreide actinische veldveranderingen en huidkanker in de voorgeschiedenis en/of gecompromitteerde immunestatus bijvoorbeeld 1 keer per 6 tot 12 maanden.
- De controle bestaat uit inspectie van de gehele huid.

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.

Organisatie van zorg (2021)

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rondom patiënten met actinische keratosen georganiseerd te worden?

Inleiding

De organisatie van de zorg rond de patiënt met actinische keratosen heeft met name betrekking op de samenwerking tussen de dermatoloog en de huisarts. De eerste presentatie van actinische keratosen zal voornamelijk in de huisartsenpraktijk zijn. Het is daarom van belang dat de huisarts beschikt over goede handvatten bij diagnostiek, beleid en verwijzing voor deze huidaandoening. De huisartsen kunnen hierbij gebruik maken van de NHG standaard 'Verdachte huidafwijkingen' (2017).

Onderbouwing

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische literatuursearch verricht. De overwegingen zijn een beknopte samenvatting van de NHG standaard 'Verdachte huidafwijkingen' (2017). Voor de volledige inhoud wordt verwezen naar deze standaard.

Overwegingen

Diagnostiek

De huisarts kan de diagnose actinische keratosen meestal met het blote oog stellen. Bij diagnostische twijfel verricht de huisarts aanvullend (histopathologisch) onderzoek of verwijst de patiënt naar een dermatoloog.

Omdat een (pre)maligne huidafwijking vergezeld kan gaan met een of meerdere andere (pre)maligne huidafwijkingen bij dezelfde patiënt, beveelt de NHG-Standaard huisartsen aan om een totale lichaamsinspectie uit te voeren.

Behandeling

De huisarts kan actinische keratosen zelf behandelen middels cryotherapie of 5-FU. Behandelopties en overwegingen worden met de patiënt besproken.

Voorlichting

Algemene voorlichting bestaat uit de rol van blootstelling aan de zon, verhoogd risico op het ontstaan van nieuwe premaligne en maligne huidafwijkingen, belang van verantwoord zongedrag, en belang van zelfinspectie van de huid.

Specifiek voor actinische keratosen wordt de volgende voorlichting gegeven:

- actinische keratosen zijn goedaardig, maar kunnen zich wel ontwikkelen tot huidkanker (een plaveiselcelcarcinoom)
- het risico op plaveiselcelcarcinoom is klein (< 1% per laesie per jaar), maar naarmate er meer en uitgebreidere laesies zijn, neemt het risico waarschijnlijk aanzienlijk toe
- actinische keratosen kunnen ook spontaan verdwijnen, maar recidiveren vervolgens vaak

Doorverwijzingscriteria

Uitgaande van een patiënt met actinische keratosen geldt:

- verwijs indien geen van de behandelopties in de huisartsenpraktijk geschikt is
- verwijs bij incomplete respons op niet-chirurgische behandeling (na falen van cryotherapie kan de huisarts besluiten om nogmaals cryotherapie of alsnog 5-FU toe te passen. Wel geldt dan de aanbeveling om de diagnose te bevestigen door middel van aanvullend histopathologisch onderzoek)
- verwijs bij (vermoeden van) plaveiselcelcarcinoom

Overweeg verwijzing naar de dermatoloog (zie Overwegingen bij de verwijzing) vanwege de complexiteit van diagnostiek en/of behandeling indien zij:

- uitgebreid of groot zijn

- gelokaliseerd zijn in een risicogebied (gelaat, onderbeen, rond een gewricht)

Verwijs bij een verdachte huidafwijking in combinatie met factoren die het risico op maligniteit verhogen.

Aanbevelingen

- Zie voor de overwegingen, het beleid en verwijsindicaties van de huisarts de [NHG standaard Verdachte huidafwijkingen](#) (2017).

Referenties

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

Bijlagedocument

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

- Bijlage 1: Verantwoording
- Bijlage 2: Overzicht werkgroepen en betrokken partijen
- Bijlage 3: Belangenverklaringen
- Bijlage 4: Literatuuranalyse 2021
- Bijlage 5: Netwerk meta-analyse 2021
- Bijlage 6: Zoekstrategieën
- Bijlage 7: Exclusietabellen
- Bijlage 8: Tabellen karakteristieken geïnccludeerde studies
- Bijlage 9: Risk of Bias tabellen
- Bijlage 10: Summary of Findings tabellen GRADE
- Bijlage 11: Overzicht kennislacunes
- Bijlage 12: Implementatieplan