

Update richtlijn actinische keratosen 2017

R.C. Beljaards¹, A. van der Sande²

*Werkgroepleden richtlijn actinische keratosen:
Pieter Buis, Jannes van Everdingen, Simone de Geer,
Robert van Leest, Arienne van Marion,
Vigfus Sigurdsson.*

- ¹ Dermatoloog, Huidziekenhuis Dermicis, Haarlem, voorzitter werkgroep AK
² Arts-onderzoeker, bureau NVDV, Utrecht, secretaris werkgroep AK

*Correspondentieadres:
Dr. Rob Beljaards
E-mail: r.beljaards@dermicis.nl*

Actinische keratosen zijn een veelvoorkomende huidafwijking. De prevalentie wordt in Nederland geschat op respectievelijk 49% en 28% voor mannen en vrouwen boven de 70 jaar.¹ Uit de DIS-data kan worden afgeleid hoeveel van deze patiënten uiteindelijk de spreekkamer van de dermatoloog bezoekt; daaruit blijkt dat bij 12,1% van de dermatologische patiënten de consultatie betrekking heeft op actinische keratosen.² Een deel van de patiënten met actinische keratosen zal uiteindelijk in het tijdsverloop een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelen. De schatting hoe groot dat risico is, wisselt sterk in diverse publicaties, in de meest betrouwbare studies varieert dit tussen de 0,075% en 0,53% voor een individuele laesie per jaar.^{3,4} Het is echter niet aangetoond dat het plaveiselcelcarcinoom zich altijd direct uit een actinische keratose ontwikkelt, en evenzo niet dat behandeling van actinische keratosen de kans op ontwikkeling van een plaveiselcelcarcinoom vermindert. Dit in ogenschouw nemend, zouden actinische keratosen vooralsnog als *potentieel* premaligne moeten worden gedefinieerd, en eigen-

lijk moeten worden gezien als een *biomarker* die aangeeft dat een bepaald huidareaal at risk is om een huidmaligniteit te ontwikkelen.

METHODE

Naast de vijfjaarlijkse cyclus van revisie, was bovengenoemd 'nieuw' gezichtspunt een aanleiding om de oude *Richtlijn actinische keratosen* (anno 2010), waarin nog werd gesteld dat zekerheidshalve alle actinische keratosen moeten worden behandeld, te updaten. De herziening werd modulair opgebouwd naar aanleiding van een aantal van tevoren geformuleerde uitgangsvragen (samengevat in tabel 1). Om de uitgangsvragen te beantwoorden werden PICO's opgesteld en werd vervolgens een systematische search verricht in de databases van *the Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Medline/Pubmed resource guide of the US National Library of Medicine*, en *Embase*. De literatuur die daaruit ter beschikking kwam, werd beoordeeld volgens de EBRO-methode.

RESULTATEN

Er werd gezocht naar patiënten met actinische keratosen die een verhoogd risico hebben om een plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen. Dit blijkt het geval te zijn voor patiënten met een immuungecompromitteerde status.⁵

Voor de overige patiënten blijft het natuurlijk beloop van de actinische keratosen zelf onduidelijk. Zoals gezegd, het is niet duidelijk hoe groot de kans is dat een actinische keratose na verloop van tijd overgaat in een plaveiselcelcarcinoom. Maar de relatie tussen actinische keratosen en ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen in het actinisch beschadigde gebied is wel duidelijk aangetoond. Er bestaat derhalve geen directe oncologische noodzaak tot behandelen van de actinische keratosen zelf, maar er is vaak wel een wenselijkheid tot behandelen, ook omdat een beginnend plaveiselcelcarcinoom in een actinisch beschadigd veld niet meteen als zodanig wordt herkend. Hierdoor kan een ongewenst patiënt- en doctorsdelay optreden. Andere redenen tot behandelen kunnen klachten zijn als pijn of wensen van cosmetische aard. Bij de keuze tot het wel of niet behandelen, zullen overwegingen als leeftijd, comorbiditeit, de aanwezigheid van genoemde sub-

Tabel 1.

- Bestaat er een noodzaak tot behandelen, bestaat er een wenselijkheid tot behandelen?
- Welke patiënten en welke laesies dienen wel of niet behandeld te worden?
- In de veelvoud van behandelmodaliteiten, bestaat er een voorkeursbehandeling?
- Wat te doen qua preventie en follow-up?

Tabel 2. Vergelijking tussen de verschillende vormen van behandeling wat betreft toepasbaarheid.

Karakteristieken van actinische keratosen	Cryo-therapie	5-FU	Imiquimod	Ingenolmebutaat	PDT daglicht	PDT conventioneel	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	+++	-	-	-	-	-	+++	-	++
Multiple laesies, Graad I/II									
Hoge compliance	+	+++	+++	+++	+	+	-	+	+
Lage compliance	+	-	-	++	+++	+++	-	+++	+++
Multiple laesies Graad III	-	-	-	-	-	-	+++**	-	+++

* Curettage is bedoeld als solitaire behandeling

** Curettage wordt in dit geval bedoeld als combinatietherapie 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

Voetnoot: in de nieuwe richtlijn is imiquimod 3,75% crème nog niet meegenomen, omdat de registratie van dit farmacon plaatsvond na de totstandkoming van de richtlijn.

jectieve klachten, de mate van uitgebreidheid van de zonschade, anamnese op eerdere huidkanker en de bijwerking van of intolerantie voor de behandeling een rol moeten spelen.

Indien gekozen wordt voor een behandeling, zal deze gericht zijn op destructie van de individuele laesie of van het huidareaal. Deze destructie was voorheen veelal aselectief (dat wil zeggen inclusief gezonde huid), maar in toenemende mate zijn (semi)selectieve behandelingen ontwikkeld waarbij de nevenschade aan de gezonde huid vrij klein kan blijven.

Ofschoon het een weinig te standaardiseren behandeling betreft, is in geval van een solitaire actinische keratose cryotherapie nog steeds de gouden standaard; het is immers goed beschikbaar voor de dermatoloog, makkelijk uit te voeren en relatief goedkoop. Maar steeds vaker zal de keuze vallen op het niet zozeer behandelen van de individuele laesie, maar zal daarbij ook het omliggende en evenzo actinisch beschadigde veld worden meegenomen. In de literatuur wordt in deze situaties vaak nog voor de ongelukkige term field cancerization gekozen, maar beter is te spreken van ‘actinische veldveranderingen’. Voor behandeling van dergelijke veldveranderingen zijn zowel hoogselectieve behandelingen (imiquimod, fotodynamische therapie), semiselectieve (ingenol mebutaat, 5-fluorouracil), als aselectieve abrasieve technieken (CO₂-laser, chemische peeling) voorhanden. Nieuw in deze behandelopties is de fotodynamische therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van daglicht als lichtbron. Deze behandeling is slechts geschikt voor dunne (graad I) actinische keratosen.

Een vergelijking van de diverse veldbehandelingen toont geen significant verschil in effectiviteit. Ook in een gepubliceerde systematische review, waarin 83 gerandomiseerde vergelijkende behandelstudies zijn opgenomen, wordt qua effectiviteit geen voorkeur uitgesproken voor de ene behandeling boven de andere.⁶ De verschillen zitten met name in de uitvoering van de behandeling zelf en/of het gemak dat de patiënt hiervan ondervindt. Zo zijn er verschillen in intramurale of thuistoepassing, wat gevolgen heeft voor de compliance van de behandeling. Ook zijn er verschillen in de duur van de behandeling (eenmalig, meerdere dagen of meerdere weken), met gevolgen voor de representativiteit van de patiënt in zijn dagelijks leven.

De keuze welke behandeling bij de individuele patiënt het meest geschikt is, berust altijd op maatwerk, en moet tot stand komen in de interactie tussen patiënt en dokter in de spreekkamer (tabel 2). Belangrijk is dat de behandelaar daarbij een realistisch beeld geeft van het oncologisch risico van de actinische keratosen.⁷ Evenzo is belangrijk om in deze keuze de kosten, die tussen de verschillende behandelopties wezenlijk kunnen verschillen, mee te nemen. Ook voor de patiënt kunnen kosten (eigen risico) mede bepalend zijn voor de keuze. En uiteindelijk is goede informatie over de oorzaak van de aandoening (zonexpositie) en daarbij behorende adviezen over zonpreventie wenselijk.

Na de behandeling blijft de vraag in hoeverre wij als dermatologen de patiënt onder onze hoede moeten blijven houden. Niet alleen is de patiënt mondig genoeg om – na goede instructie – de huid zelf te kunnen controleren. Bovendien spoort de genoemde onzekerheid over het al dan niet bestaan van een



harde medische noodzaak tot behandelen niet met een stringent controleschema. In deze dient wel uitzondering gemaakt te worden voor de patiënten met een verhoogd risico: het hebben van meerdere actinische keratose, uitgebreide actinische veldveranderingen, een voorgeschiedenis met huidkanker, de aanwezigheid van hoogrisico laesies (inflammatie, diameter > 1 cm, snelle groei, bloeden, erytheem of ulceratie)⁸, en de immuungecompromitteerde patiënt of met een immunosuppressieve therapie.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Leest RJ van der, Dowlatshahi EA, Hofman A, Vries E de, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971-8.
2. <http://www.opendisdata.nl/downloads>
3. 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.
4. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009;115:2523-30.
5. 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.
6. Gupta AK, Paquet K, Villanueva E, Brintnell W. Interventions of actinic keratosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:12CD004415.
7. Berry K, Butt M, Kirby JS. Influence of information framing on patient decisions to treat actinic keratosis. *JAMA Dermatology* 2017;18:E1-5
8. Quadvlieg PJ, Thissen TE, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol* 2006;16:335-9.