

Richtlijn

Actinische keratose

Colofon
Richtlijn Actinische keratose

© 2010, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Postbus 8552, 3503 RN Utrecht
Telefoon: 030-2843180
E-mail: secretariaat@nvdv.nl

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

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

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

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Dr. R..C. Beljaards	voorzitter
Drs. R.J. Borgonjen	ondersteuner NVDV
Drs. J.W.M. Engelen	dermatoloog
Dr. J.J.E. van Everdingen	directeur NVDV
Dr. A.M.W. van Marion	patholoog
Dr. K. Munte	dermatoloog
Dr. P.J.F. Quaadvlieg	dermatoloog
Dr. M.E.J.M. Verhaegh	dermatoloog

5

10

15

20

25

30

35

40

45

HOOFDSTUKINDELING

	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	2
	ALGEMENE INTRODUCTIE	4
5	Doelstelling	4
	Doelgroep	4
	Samenstelling van de werkgroep	4
	Werkwijze van de werkgroep	4
	Wetenschappelijke bewijsvoering	4
10	Totstandkoming van de aanbevelingen	6
	Implementatie en evaluatie	6
	Juridische betekenis van richtlijnen	6
	Autorisatie	6
	Herziening	6
15	Literatuur	6
	ACTINISCHE KERATOSE	7
	I. INLEIDING	7
	II. ETIOLOGIE	7
	III. EPIDEMIOLOGIE	9
20	IV. KLINISCHE ASPECTEN	11
	V. IMMUNGECOMPROMITEERDE PATIËNTEN	12
	VI. DIAGNOSTIEK	12
	VII. THERAPIE	15
	▪ CHIRURGISCHE TECHNIEKEN	16
25	<i>Curettage, dermabrasie, (shave)excisie</i>	16
	▪ FYSISCH TECHNIEKEN	18
	<i>Cryotherapie</i>	18
	<i>PDT</i>	20
	<i>LASER</i>	22
30	▪ CHEMISCHE TECHNIEKEN	23
	<i>Chemische peeling</i>	23
	<i>5-FU</i>	24
	▪ MEDICAMENTEUZE TECHNIEKEN	26
	<i>Imiquimod</i>	26
35	<i>Diclofenac</i>	28
	<i>Retinoïden</i>	29
	▪ OVERIGE THERAPIEËN	31
	<i>Colchicine</i>	31
	<i>Masoprocol</i>	32
40	<i>T4 endonuclease V</i>	32
	<i>Difluoromethyl-dl-ornithine (DFMO)</i>	32
	▪ PREVENTIE	33
	VIII. CONTROLE/FOLLOW-UP	34
	IX. SAMENVATTING EN MATRIX THERAPIEKEUZE	35
45	X. LITERATUUR	36
	Bijlage	40
	Bijlage 2: <i>Evidencetabellen</i>	43

ALGEMENE INTRODUCTIE

Doelstelling

- 5 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. De richtlijn geeft aanbevelingen over de behandeling van patiënten met actinische keratose.

Doelgroep

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

Samenstelling van de werkgroep

- 15 Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen en pathologen. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden.

20

Werkwijze van de werkgroep

- De werkgroep werkte gedurende 1,5 jaar aan een conceptringlijntekst. In de voorbereidingsfase werd een knelpuntanalyse uitgevoerd en werden uitgangsvragen geformuleerd. Deze uitgangsvragen werden onder de werkgroepleden verdeeld. Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden samenvattingen van de literatuur, formuleerden conclusies hieruit en schreven aanbevelingen met motivatie vanuit de literatuurconclusie en andere overwegingen. De teksten werden tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.
- 25
- 30 De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptringlijn die in april 2010 aan alle betrokken instanties werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via websites van de desbetreffende instanties commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

Wetenschappelijke bewijsvoering

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

- 40 Alle gepubliceerde literatuur in de elektronische databases Medline, EMBASE en Cochrane Central zijn van juli 1986 tot juli 2005 bij een systematische review¹ doorzocht middels de volgende zoekstrategie:

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

- De resultaten hiervan werden aangevuld met een literatuurzoekactie door een informatiedeskundige van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie bijlage voor volledige zoekactie). Dit voor de periode 2005-september 2008. De resultaten van deze beide zoekacties zijn vergeleken, waar nodig samengevoegd en referenties werden nagegaan voor andere mogelijk te includeren artikelen. Daarnaast werd er ten behoeve van de secties epidemiologie, risicofactoren en etiologie onderstaande zoekactie uitgevoerd. Eveneens naar analogie van een zoekactie bij een systematische review.²
- 50

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

5

De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper' (c) studietype

10 Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in tabel 1.

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

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

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

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

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

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

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

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

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

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

2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

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

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

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

Totstandkoming van de aanbevelingen

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

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.
15
20

Juridische betekenis van richtlijnen

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

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door (beoogd):
▪ Nederlandse Vereniging voor Dermatologie (initiatiefnemer)
▪ Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
30

Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken één
35 keer per jaar de literatuur te bekijken om nieuwe ontwikkelingen te volgen. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de beroepsgroep(en) te verspreiden.
40

Literatuur

1. Quaedvlieg PFJ, Ostertag JU, de Kort JML, Thissen MRTM, Krekels GA. Evidence based treatments of actinic keratoses: a systematic review of efficacy. Journal of Dermatologic Treatment (accepted for
45 publication)
2. 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.

50

ACTINISCHE KERATOSE

I. INLEIDING

5 Actinische keratose is de meest voorkomende premaligne huidafwijking bij westerlingen en komt
zowel als individuele als multipele laesie voor, gekenmerkt door gevarieerd erytheem en irregulaire,
10 ruw aanvoelende verhoorning.^{1,2} Actinische keratose heeft de mogelijkheid zich te ontwikkelen tot
een plaveiselcelcarcinoom. Hierdoor is het gebruikelijk actinische keratose te behandelen. Er zijn
echter meerdere behandelopties, variërend in (cosmetisch) resultaat en bijwerkingen. Daarom is een
richtlijn wenselijk.

Afbakening onderwerp

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

Uitgangsvragen

- Hoe groot is de kans op maligne transformatie?
- Welke vorm van diagnostiek is wenselijk?
- Wat is de effectiviteit van de gekozen behandeling (curettage, cryochirurgie, PDT, laser,
25 chemische peeling, 5-FU, diclofenac, imiquimod, retinoïden) t.o.v. cosmetische resultaten,
bijwerkingen en bezwaren voor de patiënt (frequentie van behandelen, thuisbehandeling, pijn,
enz.). Daarbij onderscheid in:
 - solitaire laesies t.o.v. multipele laesies
 - lokalisatie
 - immuungecompromitteerd versus niet immuungecompromitteerd
 - eerste behandeling versus behandeling voor recidief
- Wat is de voorkeursbehandeling en is daar een volgorde in aan te geven?
- Welke vorm en frequentie van controle wordt geadviseerd.

Literatuur

1. Leibold M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. Br J Dermatol.
2003; 149: 31-3.
2. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and
40 treatment. Australas J Dermatol. 2007; 48: 67-74.

II. ETIOLOGIE

Actinische keratosen worden hoofdzakelijk veroorzaakt door niet-ioniserende straling, vooral door
ultraviolet licht geassocieerd met chronische zonexpositie.^{1,2} Ultraviolet licht resulteert in DNA
45 mutaties, waaronder formatie van cyclobutaan (thymidine) dimeren en C-T of CC-TT transitie in het
DNA en RNA. In afwezigheid van de juiste reparatie mechanismen, vertegenwoordigen deze DNA-
veranderingen de initiatie van keratinocyt mutaties die kunnen leiden tot de ontwikkeling van
actinische keratosen.³

Actinische keratosen kunnen voorkomen als individuele laesie of kunnen een heel gebied beslaan
50 (“foto-induced field carcinogenesis”), zoals de aan zon blootgestelde gebieden op de kale schedel of
de handruggen.⁴ De getransformeerde keratinocyten laten een hoge mutatiegraad van het
tumorsuppressorgen p53 en de expressie van telomerase zien.^{5,6} 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.⁷ Deze chromosomale afwijkingen komen niet alleen bij actinische keratosen voor, maar ook bij invasieve plaveiselcelcarcinomen.^{8,9,10}

Andere factoren zoals herhaaldelijke iatrogene expositie aan UV-A met of zonder psoralenen, röntgenstraling of radio-isotopen kunnen eveneens actinische keratosen induceren. Humane papilloma virussen (HPV) spelen een rol als co-carcinogeen in de ontstaanswijze van actinische keratosen.^{11,12}

5 De associatie tussen cutane HPV types en carcinogenese in de huid is welbekend sinds 1978 bij patiënten met epidermoplasia verruciformis.¹³ In actinische keratosen zijn regelmatig cutane HPV types en zelden genitale HPV types gedetecteerd.¹⁴ 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.^{15,16} Andere factoren die een rol spelen zijn het huidtype, de leeftijd, het beroep (boeren, zeelui), de vrijetijdsbesteding (golf, zeilen, skiën) en eventuele jeugdige kaalheid van een individu, genetische factoren, chronische immunosuppressie en een voorgeschiedenis met arseen blootstelling.

15 Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat actinische keratosen meer voorkomen bij mannen, ouderen, mensen met huidtype I en II, patiënten met seborrhoisch eczeem en met meer dan 10 moedervlekken. Er lijkt vaker sprake te zijn van actinische keratosen bij personen die pijnlijke zonnebrand hadden op de leeftijd van 0-19 jaar of van 40-59 jaar en bij personen met een grote cumulatieve zonneexpositie. <i>B Kennedy, 2003</i>
-----------------	---

Literatuur

1. 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(6):1087-93.
2. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer.* 1990 Sep 15;46(3):356-61.
3. 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: 136-142.
- 25 4. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-1730.
5. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 650-653.
- 30 6. 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: 677-681.
7. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol.* 2003;139:66-70.
8. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:18-22.
- 35 9. 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: 876-882.
10. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. [Actinic keratoses]. *Hautarzt.* 2003;54:551-60; quiz 561-2.
11. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000; 93: 650-655.
- 40 12. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004a; 30: 604-609.
13. Orth G, Jablonska S, Favre M, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1978; 75: 1537-1541.
- 45 14. Harwood CA, Proby M. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 101-114.
15. Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 2000; 19: 592-598.
16. 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* 2000; 14: 3065-3073.
- 50 17. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J Dermatol.* 2006;16:599-606.

III. EPIDEMIOLOGIE

Actinische keratose is de meest voorkomende premaligne huidafwijking. Premaligne wil zeggen dat zich hieruit na verloop van tijd een plaveiselcelcarcinoom kan ontwikkelen. Babilas et al. stellen dat de prevalentie op het noordelijk halfrond van actinische keratosen varieert van 11-25% voor personen ouder dan 40 jaar.¹ Was voorheen actinische keratose een diagnose van het oude deel van de populatie, door de veranderde vrijetijdsbesteding, door zonzvakanties en zonnebanken, worden actinische keratosen steeds vaker ook op jongere leeftijd waargenomen. Personen die lang in de tropen hebben gewoond, personen met een licht huidtype en personen die langdurig het immuunsysteem onderdrukkende medicijnen hebben gebruikt lopen meer risico op het krijgen van actinische keratose. De incidentie van actinische keratosen in Nederland is in het CFH-rapport van Metvix[®] uit 2005 geschat op circa 112.500 patiënten per jaar.² Op basis van voorspellingen uit Nederlands onderzoek naar de incidentie van huidkanker werd daarbij aangenomen dat er een jaarlijkse stijging van 5.2% in de incidentie van actinische keratose zal zijn.³ Uitgaande van deze gegevens is de verwachting dat het aantal patiënten met actinische keratose in Nederland in 2009 ongeveer 138.000 bedraagt en dat de incidentie zal oplopen to ruim 160.000 in 2012.

Actinische keratose kan zich op drie manieren ontwikkelen: a) regressie, b) persisterende afwijking(en) of c) transformatie naar een plaveiselcelcarcinoom. De hoogte van het risico dat actinische keratose op den duur overgaat in een plaveiselcelcarcinoom is niet goed bekend. Er is slechts één onderzoek bekend waarin een populatie van patiënten met actinische keratosen min of meer prospectief is gevolgd. Dat onderzoek van Marks et al. stamt uit de jaren '80.^{4,5,6} De oorspronkelijke studies van Marks waarin een kans van 0,1% per jaar werd berekend zijn later door Dodson et al. bekritiseerd vanwege de korte follow-up, de relatief jonge leeftijd van de onderzochte populatie en vanwege het feit dat Marks et al. onvoldoende rekening hadden gehouden met het multipel voorkomen van actinische keratosen. In hun herberekeningen schatten Dodson et al. de kans op het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom in de rest van het leven na een onbehandelde actinische keratose op 6-10% , met een lange latentieperiode van minimaal 10 jaar.⁷

In 1996 verscheen het artikel van Harvey et al. Dit betreft een cross-sectioneel onderzoek, waarbij 1034 patiënten met actinische keratosen werden gevolgd. In deze groep werd na 12 maanden follow-up bij 21% spontane regressie gezien en geen enkele maligne ontaarding.⁸

Callen et al. schatten dat per jaar 0,25%-20% van de actinische keratosen verandert in een plaveiselcelcarcinoom. Omdat de meeste patiënten vaak meerdere actinische keratosen hebben stijgt het risico aanzienlijk.⁹ Glogau et al. (2000) kwamen in een review van 5 klinische studies uit op een geëxtrapoleerd risico van maligne transformatie van 0,025 %-16 % per laesie per jaar. Gemiddeld werd een risico van 8% berekend.¹⁰ Ofschoon dit percentage meevalt, dient rekening gehouden te worden met bijkomende klinische factoren zoals voorgeschiedenis, leeftijd en ernst van de zonneshade, morbiditeit en eerdere huidmaligniteiten, immunosuppressie en huidtype. De methoden van deze review staan in het geheel niet beschreven, zodat aan de resultaten van dit onderzoek feitelijk geen waarde kan worden gehecht in het kader van dit evidence rapport.

Het 10-jarig cumulatief risico op progressie van actinische keratosen naar plaveiselcelcarcinoom wordt geschat op ongeveer 10% (range 6 – 16%). Het relatief risico (RR) op progressie naar plaveiselcelcarcinoom neemt daarnaast toe met het aantal laesies. Patiënten met minder dan 5 actinische keratosen hebben een RR van ongeveer 1%. Bij patiënten met meer dan twintig actinische keratosen loopt het risico op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom op tot 20%.¹¹

Hoewel actinische keratosen histologisch als precancereus of premaligne worden gekarakteriseerd, is het concept van actinische keratose gebaseerd op hetzelfde continuüm als morbus Bowen en plaveiselcelcarcinomen. In een retrospectieve studie van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom en voorafgaande actinische keratosen berekende Fuchs et al. (2007) dat de progressie van actinische keratose in plaveiselcelcarcinoom gemiddeld 2 jaar duurt.¹² Dat onderzoek heeft veel minder zeggingskracht dan het prospectieve cohort van Marks et al., want de populatie die Fuchs et al. selecteerden kan een subgroep zijn van actinische keratosen met een relatief ongunstige natuurlijk beloop.

Green et al. publiceerden in 1990 de resultaten van een survey waarin een steekproef van bewoners van een stad in Australië werden onderzocht op huidafwijkingen inclusief actinische keratosen.¹³ Ook

5 allerlei andere parameters van deze personen werden verzameld. Na een jaar kregen deze personen een vragenlijst waarin zij gevraagd werden naar de diagnose van huidmaligniteiten in het afgelopen jaar. Aan het eerste onderzoek namen 2095 personen deel; aan het vervolgonderzoek 1770 (responspercentage 84,5%). Er bleek een duidelijke relatie te zijn tussen actinische keratosen en het ontstaan van basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom. Deze relatie was sterker bij een groot aantal actinische keratosen in het gezicht (RR van > 10 laesies t.o.v. geen laesies was 10,0 (95% BI 3,5-28,2) voor basaalcelcarcinoom en 11,0 (95% BI 2,6-46,6) voor plaveiselcelcarcinoom).
 10 Quaedvlieg et al. voerden een systematische review van de literatuur uit om voorspellende factoren voor maligne transformatie van actinische keratosen te onderzoeken.¹⁴ Hierbij werden 875 artikelen gevonden met behulp van een systematische zoekactie in Medline. Na scanning van het resultaat bleken 62 artikelen bruikbaar voor verdere analyse. Van deze 62 artikelen behandelden er slechts 15 de zogenaamde 'transformatie rate'. Hiertoe behoren ook de eerder in dit hoofdstuk behandelde artikelen van Foote (2001), Dodson (1991), Glogau (2000), Jerant (2000) en Marks (1988). De resultaten uit deze artikelen worden bij de bespreking van deze systematische review niet opnieuw genoemd, om overwaardering ervan te voorkomen. Wat de auteurs opvalt is dat 5 van de 15 studies de IDRBEU-criteria noemen, risicofactoren voor maligne progressie (I = induratie/inflammatie; D = diameter > 1 cm; R = snelle groei ('rapid'); B = bloedingen; E = erytheem; U = ulceratie). De auteurs van deze review adviseren dan ook deze IDRBEU-criteria mee te nemen in toekomstig prospectief onderzoek.
 15 Holmes et al. (2007) vatten de discussie over de kans maligne transformatie kort samen. Zij stelden dat niet goed bekend is hoe vaak actinische keratose overgaat in plaveiselcelcarcinoom, maar dat de meerderheid van de plaveiselcelcarcinomen wel ooit is ontstaan uit een actinische keratose. Zodoende is het gebruikelijk om alle actinische keratosen te behandelen, zeker gezien het feit dat er verschillende therapeutische opties zijn die een goed resultaat opleveren.¹⁵

25

Conclusies

Niveau 2	Actinische keratose is een veel voorkomende huidaandoening, met een incidentie oplopend tot 25% bij mensen ouder dan 40 jaar op het noordelijk halfrond. <i>A2 Babilas et al. 2003</i>
-----------------	---

Niveau 3	Er lijkt sprake van een relatie tussen actinische keratosen en het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom. De grootte van de gevonden relatie varieert tussen verschillende studies. <i>C Green, 1990; Marks, 1988; Stockfleth 2008</i>
-----------------	--

Overwegingen

30 Ofschoon de kans op maligne transformatie van een individuele actinische keratose zeer klein is, zijn mensen met multiple actinische keratosen at risk voor het ontwikkelen van non-melanoma skin cancer (NMSC).

Aanbeveling

Omdat het onmogelijk is te voorspellen welke actinische keratose uiteindelijk over kan gaan in een invasief plaveiselcelcarcinoom, adviseert de werkgroep om alle actinische keratosen te behandelen.

35

Literatuur

1. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. [Actinic keratoses]. *Hautarzt*. 2003;54:551-60; quiz 561-2.
 2. CFH rapport Aldara (imiquimod crème) bij basaalcelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2005.
 3. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005; 152(3):481-488.
 4. Marks R, Ponsford MW, Selwood TS, Goodman G, Mason G. Non-melanotic skin cancer and solar keratoses in Victoria. *Med J Aust*. 1983; 2: 619-22.
 5. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986;115: 649-55.
- 40

6. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1: 795-7.
7. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*. 1991; 127(7): 1029-31.
- 5 8. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996; 74(8): 1302-7.
9. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:650-3.
- 10 10. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:23-4.
11. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008; 18(6): 651-9.
12. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007; 33:1099-101.
- 15 13. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356-61.
14. 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.
- 20 15. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol*. 2007; 48(2): 67-74.

IV. KLINISCHE ASPECTEN

Actinische keratosen presenteren zich over het algemeen als huidkleurige tot roodbruine verhevenheden met een ruw keratotisch oppervlak, voorkomend in de chronische 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.¹ Ook het aantal laesies varieert sterk per individu. Maar actinische keratosen ontwikkelen zich zelden als solitaire laesie; meestal is sprake van multipele laesies, waartussen ogenschijnlijk onaangetaaste huid ('foto-induced field carcinogenesis').² Actinische keratosen gaan vaak gepaard met een schrijnend of branderig gevoel. Klinisch is de grens tussen actinische keratosen en plaveiselcelcarcinoom een geleidelijke overgang en dus moeilijk te trekken, vooral bij de hypertrofische laesies. De enige manier om een onderscheid te maken tussen actinische keratosen en een plaveiselcelcarcinoom is het nemen van een biopt. Als een actinische keratose overgaat in een invasief plaveiselcelcarcinoom, dan is deze vaak eerst ontstoken en pijnlijk.³

Men onderscheidt verschillende klinische types die elkaar deels overlappen. De vraag is of de verschillende morfologische typen een ander klinisch beloop vertegenwoordigen en of dit onderscheid derhalve zinvol is:

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

Tabel 2: klinische subtypes van actinische keratose

Differential diagnose	
- plaveiselcelcarcinoom	- verruca seborrhoeica
- benigne lichenoïde keratose	- stuccokeratose
- porokeratose	- keratosis lichenoïdes chronica
- gepigmenteerde huidveranderingen	- basaalcelcarcinoom

Tabel 3: differentiaal diagnose actinische keratose

45

Literatuur

1. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:650-3.

2. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:8-10.
3. 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: 810-815.
4. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J Dermatol.* 2006;16:599-606.

V. IMMUNGECOMPROMITEERDE PATIËNTEN

Patiënten die immuungecompromiteerd zijn verdienen bijzondere aandacht. Een verminderde immuunstatus kan door verschillende factoren ontstaan, bijvoorbeeld in het kader van een virusziekte, leukemiën of lymfomen. Tegenwoordig neemt de iatrogene immunosuppressie bij getransplanteerde patiënten en patiënten met auto-immuunziekten sterk toe. Voor patiënten die immuungecompromiteerd zijn geldt dat de transformatie van een actinische keratose naar een plaveiselcelcarcinoom sneller verloopt. Bovendien ontstaan bij deze patiënten ook meer metastasen als gevolg van plaveiselcelcarcinomen. Bij getransplanteerde patiënten is de belangrijkste doodsoorzaak huidkanker geworden. Met het oog op dit gegeven is nauwere controle van deze patiëntencategorie vereist. Prognostische factoren zijn hierbij de intensiteit van de immunosuppressie en actinische beschadiging. Voor preventie en behandeling zijn alle therapeutische modaliteiten beschikbaar, waarbij imiquimod geen uitzondering vormt.¹ Bij patiënten met recidiverende huidtumoren kan behandeling met systemische retinoïden overwogen worden, welke de transformatie van een actinische keratose tot een plaveiselcelcarcinoom verhindert.^{2,3,4}

Conclusies

Niveau 3	Bij immuungecompromiteerde orgaantransplantatie patiënten is de behandeling van actinische keratosen met imiquimod 5% een veilig optie en biedt een effectiviteit die vergelijkbaar is met behandeling bij niet-immuungecompromiteerde patiënten. <i>B Ulrich et al. 2007</i>
-----------------	--

25

Niveau 2	Bij patiënten met recidiverende huidtumoren kan behandeling met systemische retinoïden de transformatie van een actinische keratose tot een plaveiselcelcarcinoom verhinderen. <i>B Bavinck et al. 1995, George et al. 2002; C Harwood et al. 2005</i>
-----------------	---

Literatuur

1. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, Amerio P, Rønnevig J, Slade HB, Stockfleth E. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157 Suppl 2:25-31.
2. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 1995;13(8):1933-8.
3. George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol.* 2002;43(4):269-73.
4. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(4):456-64

De diagnose van actinische keratosen is gebaseerd op klinische aspecten, waarbij histologische bevestiging aanvullend kan zijn, wanneer de laesie bijvoorbeeld groot is, jeukt, ulcereert,

erythemateus of geïndureerd is, er klinisch tijfel bestaat, of wanneer er een speciale vorm van behandeling wordt overwogen.^{1,2}

5 Hoewel er verschillende histologische varianten van actinische keratose zijn beschreven, worden allen
gekenmerkt door een epidermis met een abnormale structuur van irregulaire acanthosis en
onregelmatige dermo-epidermale junctie, waarbij vaak hyperkeratose en parakeratose wordt gezien.
De basale laag van de epidermis is basofieler door dichte crowding en proliferatie van atypische
keratinocyten, met polariteitsverlies, nucleaire pleomorfismen, verstoorde celrijping en een verhoogd
10 aantal (atypische) mitosen, uitgaande van de basale epidermale laag, hetgeen zich kan uitbreiden
richting het stratum granulosum/corneum.³

Deze histopathologische criteria van actinische keratosen worden vaak als volgt onderverdeeld:

Vroege (beginnende) actinische keratose

15 In de epidermis basale crowding van atypische keratinocyten (grote pleomorfe kernen,
hyperchromatische kernen), met in het stratum corneum afwisseling van ortho- en parakeratose en
dermaal solaire elastose.

Verder ontwikkelde (prolifererende) actinische keratose

20 Epidermale hyperplasie/acanthose (of soms atrofie) van de epidermis, met in het stratum corneum
afwisseling van ortho- en parakeratose. Hierbij zijn de retelijsten verlengd en gerangschikt in knoppen
of rijen, waarbij de atypische epidermale keratinocyten, in voornamelijk de lagere helft van de
epidermis, soms focaal over de gehele dikte van de epidermis, met dyskeratotische cellen en mitosen.
Atypische keratinocyten uitbreidend langs epitheel van adnexen is een belangrijke vermelding,
25 aangezien dieptegroei van belang kan zijn voor de keuze van behandeling. Dermaal is vaak
actinische/solaire elastose aanwezig met een lymfocytair infiltraat van variabele dichtheid.

Subtypen van actinische keratose:

30 Het lichenoid subtype van actinische keratose wordt vergezeld door dense bandachtige infiltraten
van epidermaal overgrijpende lymfocyten in het stratum papillare, in combinatie met basale
dyskeratotische atypische keratinocyten. Suprabasale acantolytische dyskeratotische cellen worden
gevonden in de acantolytische actinische keratosen. De hyperplastische actinische keratose heeft een
acanthotische en vaak verruceuze epidermis, terwijl het atrofische type een zeer smalle epidermis
35 toont. Het Bowenoid type tenslotte toont atypische keratinocyten over de gehele breedte van de
epidermis, aan weerszijde geflankeerd door een meer beginnend type van actinische keratose en met
het ontbreken van koilocytose (HPV kenmerken).

De classificatie van actinische keratosen neemt ter overweging mee dat (prolifererende) actinische
keratosen een vroeg stadium van plaveiselcelcarcinoom zijn en dat actinische keratosen en
40 plaveiselcelcarcinoom stadia van een continu proces zijn, gekarakteriseerd door een toename van de
hoogte en ligging van prolifererende atypische keratinocyten. De mate van intraepidermale
betrokkenheid bij keratinocytische atypie kan echter ook worden gegradieerd als mild, gemiddeld of
ernstig, analoog aan de gradering van dysplasie in andere epitheliale organen.

Men stelt in de literatuur dan ook een nieuwe nomenclatuur voor genaamd KIN (keratinocytic
45 intraepidermal neoplasia of keratinocytic intraepidermal malignant neoplasia), naar analogie van de
peniele (PEIN) en vulvaire (VIN) intraepitheliale neoplasie.⁴ Hierbij wordt bij gradering van KIN I
t/m III gebruik gemaakt van histologische criteria:

KIN I. Focale atypie van basale keratinocyten van het onderste eenderde deel van de epidermis.
Door pathologen nogal eens vroege/beginnende actinische keratose genoemd.

50 KIN II. Focale atypie van keratinocyten van de onderste tweederde van de epidermis. Door
pathologen nogal eens prolifererende actinische keratose genoemd.

KIN III. Atypische keratinocyten over de gehele breedte van de epidermis, vaak met betrokkenheid
van het acrosyngium, infundibulum en haarfollikel. Door pathologen nogal eens Bowenoid type van
actinische keratose genoemd.

55

5 Een biopt inclusief de dermis is de enige histologische parameter om onderscheid te maken tussen actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom, omdat op histologische gronden van de epidermis alleen, of op basis van cytologisch celmateriaal, verkregen via een cytologische punctie, de actinische keratosen en plaveiselcelcarcinomen niet van elkaar te onderscheiden zijn.⁵ De aanwezigheid van dermale invasieve groei maakt het verschil tussen een actinische keratose of een plaveiselcelcarcinoom, hetgeen alleen kan worden beoordeeld in een biopt van voldoende diepte. Een kleuring met zilvernitraat wordt in de praktijk weinig toegepast, echter is in de literatuur wel beschreven om actinische keratosen te herkennen met hoge proliferatieve activiteit (in ontwikkeling naar plaveiselcelcarcinoom).⁶ Het is belangrijk ons te realiseren dat in een studie van > 1000 plaveiselcelcarcinomen op zonbeschadigde huid bijna 100 % van deze laesies perifeer de histologische veranderingen van actinische keratosen bevatten.⁷ Dit ondersteunt het idee dat actinische keratosen een vroeg stadium van een (in situ) plaveiselcelcarcinoom zijn.

15 Dermatoscopie kan behulpzaam zijn in de differentiaal diagnose van gepigmenteerde actinische keratosen versus lentigo maligna melanoma en superficiael basaalcelcarcinoom. Andere technieken, inclusief confocale laser scanning microscopie en het gebruik van fluorescerende spray ter opsporing van AK, zijn gebruikt in seriële klinische onderzoeken maar hebben geen toegevoegde waarde voor de praktijk.⁸

20 **Conclusies**

Niveau 4	Een biopt van voldoende diepte (inclusief de dermis) is de enige histologische parameter om onderscheid te maken tussen actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom. <i>D Mening van de werkgroep, Babilas et al. 2003</i>
-----------------	--

Niveau 4	Bij de classificatie van actinische keratosen wordt uitgegaan van een continu proces, gekarakteriseerd door een toename van de epidermale hoogte en ligging van prolifererende atypische keratinocyten. In de histologische classificatie kan gebruikt gemaakt worden van een gradering naar vroege (beginnende) actinische keratose versus een ontwikkelde (prolifererende/Bowenoïde) actinische keratose, of een KIN I versus KIN II of KIN III. <i>D Cockerell et al. 2000, D Stockfleth et al. 2006</i>
-----------------	--

Niveau 4	Uitbreiding van actinische keratose langs het epitheel van adnexen is een belangrijke vermelding, aangezien deze dieptegroei van belang kan zijn voor de keuze van behandeling. <i>D Stockfleth et al. 2006</i>
-----------------	--

25 **Overwegingen**
Aangezien actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom gezien kunnen worden als een continuüm en rond plaveiselcelcarcinomen frequent actinische keratosen wordt aangetroffen, ligt het vermelden van (prolifererende) actinische keratosen in een resectierand van een excisie wegens een plaveiselcelcarcinoom voor de hand.

30 **Aanbevelingen**

Bij klinische twijfel over de differentiaal diagnose actinische keratose of plaveiselcelcarcinoom is een biopt met voldoende diepte noodzakelijk.

In de histologische classificatie van actinische keratose dient bij voorkeur gebruik gemaakt te worden van een gradering naar vroege (beginnende) actinische keratose versus een ontwikkelde (prolifererende/Bowenoïde) actinische keratose, of eventueel een KINI versus KINII of KINIII.
--

De eventuele uitbreiding van actinische keratose langs huidadnexen dient vermeld te worden in de conclusie.

Literatuur

1. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. Arch Dermatol. 2003;139:66-70.
2. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. J Am Acad Dermatol. 1997;36:650-3.
- 5 3. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 2003; 139: 12161217.
4. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). J Am Acad Dermatol. 2000;42:11-7.
5. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. [Actinic keratoses]. Hautarzt. 2003;54:551-60; quiz 561-2.
- 10 6. Tuccari G, Giuffrè G, Catalano A, Lentini M, Batolo D. Standardized AgNOR analysis in actinic keratosis. Am J Dermatopathol. 2001;23:407-12.
7. 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: 443-448.
- 15 8. Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, Rajadhyaksha M, Menaker GM, Charles C, Jiang SB. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. Dermatol Surg 2004; 30: 1470-1478.
9. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Eur J Dermatol. 2006;16:599-606.

20

VII. THERAPIE

De primaire effectmaat van een actinische keratose behandeling wordt doorgaans gerapporteerd als het aantal patiënten dat een 'complete clearance' van actinische keratose (d.w.z. geen aantoonbaar histologisch en klinisch bewijs van actinische keratosen) in het behandelde huidgebied heeft bereikt (= 'patientgerelateerde respons').

25 In sommige gevallen wordt ook de 'partial clearance rate' gepresenteerd. Deze effectmaat wordt gedefinieerd als het aantal patiënten dat 75% reductie heeft behaald in het aantal waargenomen actinische keratosen in het behandelde gebied.

30 Ook wordt het effect van een actinische keratose behandeling weergegeven als de mate van klaring van individuele actinische keratosen (= 'laesiegerelateerde respons'). Bij een complete respons is klinisch de laesie geheel verdwenen, bij een partiële respons is er sprake van een afname van de laesieomvang met minimaal 25%

35 Naast de kortetermijn 'clearance' worden normaliter ook de langetermijn effecten van een actinische keratose behandeling bepaald. Veel gebruikte effectmaten hierbij zijn de 'sustained clearance rate' en 'recurrence rate'. Deze maten geven aan in welk deel van de populatie na verloop van tijd actinische keratosen nog steeds volledig genezen zijn en in welk percentage van patiënten actinische keratose is teruggekeerd in het behandelde gebied.

40 Het cosmetische resultaat wordt in sommige studies gerapporteerd door zowel de onderzoeker als de patiënt op een 4-puntsschaal (1=excellent, 2=goed, 3=matig en 4=slecht).

Voor meer informatie op individueel studieniveau wordt verwezen naar de evidencetabellen.

Richtlijnen

45 Uit de literatuursearch en -selectie zijn drie artikelen naar voren gekomen die richtlijnen beschreven. Twee hiervan waren algemene richtlijnen over de behandeling van actinische keratose.^{1,2} De derde handelde specifiek over het gebruik van fotodynamische therapie voor huidkanker.³ Voor de beoordeling van de kwaliteit van de richtlijnen is afgeweken van de voorgeschreven standaardprocedure voor beoordeling van interventiestudies. Voor de artikelen die in dit hoofdstuk gebruikt zijn is geen normale evidence tabel ingevuld, omdat deze bedoeld is voor de beoordeling van oorspronkelijk onderzoek van interventiestudies. De kwaliteit van de ontwikkelde beschikbare richtlijnen is beoordeeld met behulp van het AGREE-instrument.⁴ Dit internationaal door richtlijndeskundigen ontwikkelde en gevalideerde instrument beoordeelt de kwaliteit van richtlijnen in 23 items op 6 domeinen (onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing, onafhankelijkheid van de opstellers). De AGREE-scores van de

drie richtlijnen zijn vermeld in de evidencetabel in de bijlage. Vermeld moet worden dat AGREE scoort op bij de beoordelaar bekende informatie (in dit geval uit de drie artikelen). Het is mogelijk dat een bepaalde procedure bij de ontwikkeling van de richtlijn wel is uitgevoerd (bijv. gebruik van systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal), maar niet in het artikel is vermeld. In dat geval krijgt dat item een lage score, terwijl het mogelijk wel degelijk is uitgevoerd.

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

De andere algemene richtlijn is die van het European Dermatology Forum. Ook deze richtlijn heeft een lage AGREE-score. Er is vrijwel geen beschrijving van de gevolgde procedures, bijvoorbeeld met betrekking tot de methodologie van het literatuuronderzoek. Dat maakt de richtlijn weinig betrouwbaar. Er is een beschrijving per therapie van enige evidence, maar er wordt niet duidelijk weergegeven wanneer welke therapie geïndiceerd is. Wel staat in deze richtlijn vermeld dat behandeling aanbevolen wordt, omdat niet te voorspellen zou zijn welke actinische keratosen zich ontwikkelen tot plaveiselcelcarcinomen.

De derde beschikbare richtlijn was het resultaat van een internationale consensus meeting van de International Society for Photodynamic Therapy. Deze richtlijn gaf aanbevelingen voor het gebruik van fotodynamische therapie bij de behandeling van huidkanker. Actinische keratose werd hierin meegenomen. Ook deze laatste richtlijn is niet transparant in de gevolgde methodologie en scoort daarom laag met het AGREE-instrument. Behalve dat er onduidelijkheid bestaat over de gevolgde procedures, kunnen de aanbevelingen in de richtlijn bovendien vertekend zijn doordat deze is opgesteld door deskundigen op het gebied van fotodynamische therapie, terwijl ook met andere therapieën is vergeleken. Dat maakt de richtlijn mogelijk minder valide. De richtlijn concludeert dat fotodynamische therapie met gebruikmaking van topicale fotosensitizers een zeer effectieve methode is voor de behandeling van actinische keratose. Vanwege de gunstige cosmetische resultaten wordt deze therapie als eerste keus aanbevolen. Fotodynamische therapie wordt hierbij superieur bevonden ten opzichte van cryotherapie voor wat betreft het cosmetisch resultaat.

40 **Literatuur**

1. Berker de D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol 2007; 156: 222-30.
2. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Eur J Dermatol. 2006;16:599-606.
- 45 3. Braathen LD, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 125-43.
4. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org, 2001.

50

▪ **CHIRURGISCHE TECHNIEKEN**

Curettage, dermabrasie, (shave)excisie

55 **Samenvatting van de literatuur**

Excisie van actinische keratosen wordt niet routinematig gebruikt en alleen gekozen als er een verdenking bestaat op een invasief plaveiselcelcarcinoom of bij recidieven. Shave excisie kan gebruikt worden voor actinische keratosen, maar goede methodologische studies ontbreken. Hechtingen zijn niet nodig en een histologische diagnose is mogelijk.¹

5 Ook curettage kan gebruikt worden, alleen of in combinatie met cryochirurgie of electro-dissectie, met daarbij zeer goede genezingscijfers.² Net zoals bij andere chirurgische technieken en cryotherapie is het behandelingsresultaat waarschijnlijk afhankelijk van behandelingsregime en ervaring van de operateur.^{3,4} Onderbehandeling zal behalve een goed cosmetisch resultaat eerder aanleiding geven tot recidieven en overbehandeling goede recidiefpercentage maar een potentieel slechter cosmetisch resultaat.

10 Dermabrasie is speciaal geschikt voor grotere gebieden met actinische keratosen op de scalp en gelaat.⁵ Principeel laat zich dermabrasie in de techniek vergelijken met ablatieve laser therapie, met diens voor en nadelen. Als nadelig is te beschouwen dat voor al deze methoden locale anesthesie noodzakelijk is en epidermale veranderingen of littekens kunnen achterblijven.

15

Conclusies

Niveau 3	Uit de spaarzame literatuur kan geen eenduidige conclusie wat betreft de effectiviteit van chirurgische technieken worden getrokken. <i>C Emmet et al. 1987 Coleman et al. 1996, D Dinehart et al. 2000, Jeffes et al. 2000</i>
-----------------	--

Overwegingen

- 20 ▪ Een voordeel van excisie is de verkrijging van een definitieve histologische diagnose gepaard gaande met hoge genezingscijfers.
- Als nadelen worden mogelijke wondgenezingsstoornissen en littekenvorming ervaren. Excisie is alleen voor weinig actinische keratosen geschikt.
- 25 ▪ De voordelen van curettage zijn dat histologische diagnose mogelijk is ofschoon minder geschikt voor differentiatie van actinische keratosen van plaveiselcelcarcinoom. Voorts is de behandeling goedkoop en de uitvoering ongecompliceerd.
- De nadelen van curettage zijn wondgenezingsstoornissen, littekenvorming en pigmentverschuiving. Tevens is de uitvoering alleen voor weinig actinische keratosen geschikt.

Aanbevelingen

30 De werkgroep is van mening dat excisie geen plaats heeft in de behandeling van actinische keratosen, tenzij er twijfel bestaat over de diagnose en histologische bevestiging wenselijk is.

Curettage, dermabrasie en shaveexcisie kunnen aangewend worden voor de behandeling van actinische keratosen. Curettage en shaveexcisie kunnen voor (multipole) solitaire hyperkeratotische actinische keratosen worden ingezet. Bij grotere lichaamsoppervlakken verdienen niet-chirurgische behandelmodaliteiten de voorkeur.

Literatuur

- 35 1. Emmett AJ, Broadbent GD Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg.* 1987 Jul;80(1):47-54]
2. Dinehart SM: The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-28.
3. McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician.* 2007 Sep 1;76(5):667-71,
4. Jeffes EW 3rd, Tang EH. Actinic keratosis. *Am J Clin Dermatol.* 2000 May-Jun;1(3):167-79.
- 40 5. Coleman III WP, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Surg* 1996;22:17- 21.

▪ FYSISCH TECHNIEKEN

Cryotherapie

5 **Samenvatting van de literatuur**

In totaal zijn 5 bronnen geïncludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag. Cryotherapie is een veelgebruikte behandeling voor individuele als uitgebreide verspreide actinische keratosen. Cryotherapie is een specifieke techniek, wat wil zeggen dat cryotherapie zowel atypische als normale cellen vernietigt door disruptie en scheiding van de epidermis van de dermis. Debulking van de laesies door middel van curettage of tangentiële shave voorafgaande aan cryotherapie zorgt voor een grotere penetratie en effectiviteit.^{1,2,3} Soms wordt cryotherapie onderscheiden van cryochirurgie. De term cryochirurgie wordt dan gereserveerd voor de vriesbehandeling van huidkanker. Cryotherapie is beschikbaar in technieken die vloeibare stikstof, spray of contactcryotherapie gebruiken. Meestal wordt vloeibare stikstof gebruikt (kookpunt -196 C). Dit wordt op de huid aangebracht met een wattenstok of speciale spuitbus. Het verdampen van de stikstof koelt de huid af. Vaak wordt 2x bevroren, met tussentijds ontdooien. Ook bestaan er closed probe systemen, waarbij stikstof door een metalen probe wordt geleid; de afgekoelde probe wordt dan op de te behandelen huid gebracht. 'Foto-induced field carcinogenesis', een term die een regio met chronische zonschade beschrijft, kan behandeld worden met cryo-peeling.⁴ Cryotherapie is niet gestandaardiseerd wat betreft frequentie, duur, intensiteit en specificatie van de temperatuur in het bevroren weefsel. Pijn, roodheid, oedeem en blaarvorming kan optreden tijdens en na de behandeling. Litteken en hypo- en hyperpigmentatie wordt regelmatig gezien. De resultaten van de therapie zijn afhankelijk van de behandelend arts en de contacttijd van de cryo. Advies is tussen 10-45 seconden en afhankelijk van de grootte en diepte van de laesie.

25 Hoewel cryotherapie vaak gebruikt wordt ontbreken er gecontroleerde studies. Complete remissies verschillen van 75% tot 98%.^{5,6} Recidiefcijfers van actinische keratosen zijn geschat op 1,2% tot 12% na een follow-up periode van 1 jaar.^{4,7} Een studie vergeleek cryotherapie met methylaminolaevulinate (MAL)PDT bij 193 patiënten, die in totaal 699 actinische keratosen hadden. Uitkomstmaten waren responscijfers, cosmetisch resultaat en patiënttevredenheid. Complete responscijfers na 3 maanden waren 69% voor MAL-PDT en 75% voor cryotherapie. Deze resultaten waren niet statistisch significant verschillend. Beide behandelingen waren effectiever voor dunne laesies.⁸

35 Freeman et al. vergeleken de laesie respons, het cosmetisch resultaat en de patiënttevredenheid en tolerantie van PDT (gebruikmakende van topicaal methyl aminolevulinate) met cryotherapie bij 204 patiënten met actinische keratosen. De responscijfers van de laesies waren na 3 maanden 91% in de methyl aminolevulinate PDT groep, 68% in de cryotherapiegroep en 30% in de placebo PDT groep.⁹

40 Zouboulis et al. vergelijken een studie waarin 99 actinische keratosen gedurende 2 maanden met vloeibare stikstof behandeld worden met de cijfers bekend uit de literatuur.¹⁰ Hierbij wordt er geen therapeutisch of cosmetisch verschil gezien tussen deze therapieën. Bij cryotherapie kan tijdens en kort na de behandeling lokale pijn optreden. Pigmentverschil is de meest voorkomende bijwerking. Recidieven worden bij 2,1% van de laesies beschreven en na 3 jaar bij 11,5%. Dit is enigszins afwijkend met 2 andere studies waarbij 1,2 – 9,0% recidief percentages werden genoemd na 1 jaar en 30% na 3 jaar. Ongeveer 17% van de patiënten hadden last van acute bijwerkingen, zoals pijn en wondinfecties. Bij 5% van de patiënten was er sprake van blijvende pigmentstoornissen.

45 Morton et al. (2006) vergeleken cryotherapie met (MAL) PDT na 24 weken behandeling bij in totaal 119 patiënten met 1501 laesies. Cryotherapie toonde een percentage genezen laesies van 86,1% versus 89,1% voor MAL-PDT.¹¹ PDT laat in vergelijking met cryotherapie een significant beter cosmetisch resultaat zien (ingeschat door artsen en patiënten)^{6,8,12}

50 Krawchencko et al. vonden een negatieve voorspellende waarde van cryotherapie als behandelingsmodaliteit van 47%.¹³ Dat wil zeggen dat in meer dan 1 van de twee behandelde gevallen klinische curatie niet ondersteund wordt door histologische curatie.

55

Conclusies

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

Niveau 2	Er is een onvoldoende mate van standaardisatie van de behandelmethode, waardoor er geen eenduidige conclusie te trekken is wat betreft de complete remissiecijfers. (variërend van 68% tot 98%).
	<i>B Freeman et al. 2003, Szeimies et al 2000, Szeimies et al 2002, Morton et al. 2006</i>

Overwegingen

- 5
- Voordelen: de therapie is eenvoudig toe te passen, cryotherapie is goedkoop, er bestaat een hoge compliantie bij patiënten, de therapie is goed verdraagbaar, hoge genezingscijfers.
 - Nadelen: er bestaat variabiliteit in behandeltechniek, kans op littekenvorming en pigmentverschuivingen, pijnlijk tijdens en na behandeling, alleen geschikt voor solitaire keratosen.
- 10

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat wanneer actinische keratosen met cryotherapie behandeld worden, behandeling door middel van cryostaat de voorkeur verdient. Adviescontacttijd is tussen 10-45 seconden afhankelijk van de grootte en diepte van de laesie en bij voorkeur 2 vries-dooi-cycli.

Cryotherapie is een geschikte behandeling voor enkele solitaire actinische keratosen. Wanneer er sprake is van 'foto-induced field carcinogenesis', dus een regio met zonneshade, kan cryopeeling een alternatief zijn.

Literatuur

- 15
1. Drake LA, Ceiley R, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz W, Graham G, Lewis CW, Salasche SJ, Chanco Turner ML, Lewery BJ. Guidelines of care for actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 95-98.
 2. Dinehart SM: The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-28.
 3. Zouboulis ChC. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology* 1999; 198: 111-117.
 4. Chiarello SE: Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: An update and comparison. *Dermatol Surg* 2000; 26: 728-732.
 5. Graham GF. Advances in cryosurgery during the past decade. *Cutis* 1993; 52: 365-372.
 6. Szeimies RM, Radakovic S, Calzavara-Pinton PG et al: A prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix® to cryotherapy in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 235.
 7. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 631-632.
 8. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinat compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-262.
 9. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14: 99-106.
 10. Zouboulis CC, Röhrs H. Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenz-basierter Übersicht. *Hautarzt* 2005; 56: 353-8.
- 20
- 25
- 30
- 35

11. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinat-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br.J Dermatol.* 2006.155[5], 1029-1036.
12. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Brit J Dermatology* 2002; 146: 552-567.
13. Krawtchenko N, Roewert HJ, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: A comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *British Journal of Dermatology* 2007;157(SUPPL. 2): 34-40, -40.

PDT

15 Samenvatting van de literatuur

In totaal zijn 9 bronnen geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag (zie voor details per studie de evidencetabel in de bijlage).¹⁻⁹ Topicale fotodynamische therapie (PDT) werkt door selectieve destructie van atypische keratinocyten (penetratiediepte 3-4 mm) door lichtactivatie van een fotosensitizer in de aanwezigheid van zuurstof. De neoplastische cellen nemen meer fotosensitizer op dan normale cellen. De fotosensitizer maakt zuurstofradicalen bij belichting, wat resulteert in selectieve fotochemische en fothermale effecten in het bestraalde weefsel. De meest gebruikte voorlopers van protoporphyrine IX zijn 5-aminolevulaanzuur (5-ALA) en derivaten daarvan als het lipofiele methyl aminolevulinaat (MAL). MAL-PDT wordt toegepast als crème onder 3 uur durende occlusie voordat belicht wordt met rood licht. Voor Europa is MAL door de EMEA (European Medical Evaluation Agency) gelabeld met actinische keratose als indicatie. Een RCT van de effectiviteit van 2 cycli versus 1 cyclus MAL-PDT uitgevoerd door Tarstedt et al. laat zien dat 1 cyclus net zo effectiviteit is (93 vs. 89 % respons), alleen dikkere en “non-responding” laesies laten een verbeterd resultaat zien na 2 cycli (70% na 1 cyclus, 88% na 2).¹⁰

Placebo gecontroleerde gerandomiseerde studies met MAL-PDT laten complete responscijfers van 83 tot 91% zien na drie maanden follow up (tweevoudige behandelsessies). Negatieve effecten van PDT zijn lokale pijn, risico op fotosensitiviteit (vooral voor ALA) en de tijd tussen applicatie van de crème en de behandeling. PDT laat in vergelijking met cryotherapie een significant beter cosmetisch resultaat zien (ingeschat door artsen en patiënten).^{4,5,8,11} Voordelen van PDT zijn de selectieve absorptie, de behandeling van subklinische laesies en de mogelijkheid om vooraf de fluorescentie van de fotosensitizer te bekijken met een Woods lamp.² Van de andere kant zijn de behandelkosten fors hoger vergeleken met cryotherapie.

Sensitizer	Applicatietijd	Belichting	Sequentie
MAL (methyl aminolevulinaat)	3 uur	75J/cm2	Eenmalig
5-ALA (5-aminolevulaanzuur)	4 uur	45J/cm2	Herhalen na 2 uur

40 Tabel 4 Meest gebruikte behandelprogramma's PDT

Conclusies

Niveau 2	PDT is een effectieve behandeling voor actinische keratosen (83-91%), qua effectiviteit te vergelijken met cryotherapie. <i>B Szeimies et al. 2000, Morton et al. 2006</i>
-----------------	---

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

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

Niveau 2	De inzetbaarheid van PDT in de behandeling voor actinische keratosen wordt beperkt door de pijnlijkheid van de procedure. <i>A2 Pariser et al. 2003; B Jeffes et al. 2001, Wiegel et al. 2008</i>
-----------------	--

Niveau 2	Belichting met rood licht lijkt even effectief als belichting met blauw licht of daglicht. <i>B Smith et al. 2003, Wiegel et al. 2008</i>
-----------------	--

5 Overwegingen

- Voordelen: hoge genezingscijfers, geen littekens, behandeling groter aantal actinische keratosen mogelijk, behandeling van nog niet klinische zichtbare actinische keratosen, excellente cosmetische resultaten, kort behandelinterval, indoor behandeling dus geen compliantie noodzakelijk.
- 10 ▪ Nadelen: vaak pijnlijk en soms zelfs extreem pijnlijk, erytheem en crustae voor 10 tot 14 dagen, belichtingssysteem moet beschikbaar zijn, relatief kostbare behandeling.

Aanbevelingen

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

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

15

Literatuur

1. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004;151:196-200.
- 20 2. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:99-106.
3. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Kaplan R, Glazer SD, Taylor JR. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:96-104.
- 25 4. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br.J Dermatol.* 2006.155[5], 1029-1036.
- 30 5. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:227-32.
6. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF Jr, Glazer SD, Goodman JJ et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol.* 2004;140:41-6.
- 35 7. Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol.* 2003;2:629-35.
8. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:258-62.
- 40

9. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158:740-6.
10. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:424-8.
11. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1245-66.
12. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol.* 2001;144:567-74.
13. Gilbert DJ. Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-fluorouracil and photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:161-3.
14. Tschien EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155:1262-9.
15. de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:426-30.
16. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrist BA. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol.* 2004;140:33-40.
17. Zelickson B, Counters J, Coles C, Selim M. Light patch: preliminary report of a novel form of blue light delivery for the treatment of actinic keratosis. *Dermatol Surg.* 2005;31:375-8.
18. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):414-8.

30 *LASER*

Samenvatting van de literatuur

In totaal zijn 4 bronnen geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag. De bijna infrarode lasersystemen als de CO₂ of Erbium-YAG lasers zijn in speciale gevallen geïndiceerd voor actinische keratosen. Beide lasers zijn ablatieve lasersystemen en kunnen gebruikt worden voor zowel solitaire laesies als volledige gezichtsoppervlak behandeling. Hierbij wordt de huid laag voor laag verdampt totdat de papillaire dermis bereikt is. Volledige gezichtsoppervlak behandeling biedt effectieve lange termijn profylaxe tegen actinische keratosen en kan mogelijk de incidentie van plaveiselcelcarcinomen gerelateerd aan actinische keratosen verminderen.¹ Bijwerkingen zijn pijn, ontsteking, pigmentveranderingen en littekenvorming, alsmede vertraagde genezing en postinflammatoir erytheem. Hoewel complete remissie in 90 tot 91 % wordt beschreven, liggen de recidiefcijfers voor individuele laesies tussen de 10 en 15 % binnen 3 tot 6 maanden.^{2,3} Tegenvallende resultaten eerder gerapporteerd in de literatuur kunnen gerelateerd zijn aan technische aspecten, aangezien de uitkomsten van volledige gezichtsoppervlak behandeling sterk gebruiker afhankelijk zijn.⁴ Er wordt 1 prospectief gerandomiseerde studie gevonden waarbij 55 patiënten met multipole actinische keratosen in gelaat of op de schedel behandeld worden met ER:YAG laser resurfacing versus 5-fluorouracil.⁵ Na 3, 6 en 12 maanden waren er beduidend minder recidieven in de lasergroep vergeleken met de patiënten behandeld met 5-FU (respectievelijk 14% versus 48%, p=0,026) De verbetering van het aantal laesies in de lasergroep was 94% versus 83% in de 5-FU groep na 1 jaar.

Ook de verbetering van de Glogau score na 1 jaar is beter in de laser groep, echter niet significant (74% versus 43% voor 5-FU (p=0,07)). Bijwerkingen zoals erytheem en hypopigmentatie traden vaker op in de lasergroep. Tevens worden een drietal niet vergelijkende onderzoeken beschreven waarbij hoge responsrates (89,7-93%) worden genoemd.^{1,2,6} Follow-up varieert van 12-104 weken en aantal patiënten is laag.

Conclusies

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

Overwegingen

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

10 Aanbevelingen

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met uitgebreide actinische keratosen op een atrofische kale schedel waarbij het gehele gebied behandeld wordt vanwege de vertraagde wondgenezing. Dit is onafhankelijk van de gebruikte therapie.

Literatuur

- 15 1. Iyer S. Full face laser resurfans: Therapy and Prophylaxis for actinica keratoses and non-melanoma skin cancer *Laser in Surgery and Medicine* 2004
2. Wollina U., H. Konrad, T. Karamfilov Treatment of common warts and actinic keratoses by ER: YAG laser *Journal of Cutaneous Laser Therapy* 2001; 3: 63-66.
3. Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis*. 2003 May;71(5):381-4.
- 20 4. Fulton JE, Rahimi AD, Helton P, Dahlberg K, Kelly AG. Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO2 lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. *Dermatol Surg* 1999; 25: 729-32.
5. Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, Nelemans P, Christianen M, Neuman MH, Krekels GA. 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 sep; 38(8): 731-9.
- 25 6. Jiang SB, Levine VJ, Nehal KS, Baldassano M, Kamino H, Ashinoff RA. Er:YAG laser for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 2000;26:437-40.

▪ CHEMISCHE TECHNIEKEN

30

Chemische peeling

Samenvatting van de literatuur

35 In totaal zijn 2 bronnen geïncludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag.^{1,2} Chemische peeling is een destructieve methode door middel van een etsende stof als trichloroacetaat, alfa-hydroxy zuren, zink-chloride of fenolzuur. Het gebruikte chemische medium is bepalend voor de diepte van de peeling en dus voor het effect. De meest gebruikte chemische peeling voor actinische keratosen in het aangezicht is een gecombineerde Jessner en trichloorazijnzuur 35% peeling. In een links/rechts vergelijking lijkt een eenmalige Jessner/TCA
40 35% peeling even effectief te zijn als 5-FUcrème gedurende 3 weken 2dd, met een reductie van het aantal actinische keratosen van 75% en een nagenoeg gelijk percentage recidieven.¹ patiënten gaven daarbij aan een voorkeur te hebben voor de chemische peeling boven de 5-fluorouracilcreme, vanwege de eenmaligheid van de behandeling. Bijwerkingen van chemische peelings zijn pijn tijdens de behandeling, kans op secundaire infectie en kans op pigmentveranderingen.^{1,3,4}

Conclusies

Niveau 2	Chemische peeling is een effectieve behandeling met effectiviteit van 75%; recidiefkans 25-35% in 1 jaar <i>B Lawrence et al. 1995, Witheiler et al. 1997</i>
----------	--

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

5

Overwegingen

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

10

Aanbevelingen

Chemische peeling met eenmalige Jessner/TCA 35% is een effectieve behandeling voor uitgebreide en multi-pele actinische keratose in het gelaat.. De behandeling wordt dan ook aanbevolen als een goed alternatief voor 5-FU behandeling, vooral bij patiënten die een eenmalige behandeling wensen en patiënten waarbij de compliantie als laag wordt ingeschat.

Literatuur

1. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr: A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. Arch Dermatol 1995; 131: 176-181.
2. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. Dermatol Surg. 1997;23:191-6.
3. Otley CC, Roenigk RK. Medium-depth chemical peeling. Semin Cutan Med Surg 1996; 15: 145-154.
4. Stone PA. The use of modified phenol for chemical face peeling. Clin Plast Surg 1998; 25: 21-44.

20

5-FU

25

Samenvatting van de literatuur

In totaal zijn 4 van de 10 bronnen geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag. Het betreffen allemaal studies met relatief kleine patiënten aantallen (15-36) op niveau 2.^{1,2,3,4}

- 30 5-fluorouracil (5-FU) is een topicaal chemotherapeutisch antimetabool dat klinische laesies vernietigt door blokkering van de methylatie reactie van deoxyuridinezuur naar thymidinezuur in de RNA en DNA synthese. 5-FU kan gebruikt worden voor de behandeling van multi-pele laesies en wordt 2dd gedurende 4 weken aangebracht. Alle studies beschrijven lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, erosies, crustae, pijn en branderigheid. Bij gelokaliseerde ziekte zijn er klinische
- 35 reductiepercentages van 47-78% en klinische complete remissiepercentages van 43-96% gerapporteerd.^{1,2,3,4} De beschreven recidiefpercentages na 12-36 maanden bedragen 43-44%.^{1,3,5} Ondertussen zijn er nieuwe concentraties (0,5% 5-FU), aangepaste doseerschema's (intermitterend) en combinatie behandelingen (5-FU met glycerolzuur en 5-FU met PDT-ALA) onderzocht.^{6,7,8,9,10}

- 40 In 2002 verscheen het artikel van Loven et al., waarin verschillende doseringen 5-FU met elkaar vergeleken werden qua effectiviteit en tolerantie voor de behandeling van actinische keratosen. Patiënten werden gerandomiseerd en werden geïnstrueerd de ene helft van het gezicht en/of de scalp in te smeren eenmaal daags met 0,5% 5-FU creme en tweemaal daags de andere helft van het gezicht

en/of de scalp met 5% 5-FU creme. De duur van de behandeling was 4 weken, waarna 4 follow-up volgde. Op dat moment werd het aantal laesies bepaald en werd geanalyseerd in hoeverre er sprake was complete respons. De onderzoeker was blind voor de randomisatie. In totaal werden 21 patiënten geïncludeerd, van wie er 1 voortijdig de studie verliet (geen selectieve uitval). Achttien patiënten stopten voor het einde van de behandelperiode met de behandeling, het meest vanwege irritatie van de cremes. Het aantal laesies was door de behandeling sterk gedaald bij beide behandelingen (67% bij 0,5% 5-FU en 47% bij 5% 5-FU); de reductie was met 0,5% 5-FU significant groter dan met 5% 5-FU (p = 0,044). Complete respons werd bereikt bij 43% bij beide behandelingen. Alle patiënten hadden last van irritatie van de huid. Overige bijwerkingen kwamen meer voor in de 5% FU-groep, maar dit verschil was niet significant. De patiententevredenheid was groter bij de behandeling met 0,5% FU vanwege de mindere bijwerkingen en de eenvoudigere applicatie (eenmaal daags).

Conclusies

Niveau 2	5-FU is een effectieve behandeling voor actinische keratose. Complete remissie varieert van 43% tot 96% bij een behandelduur van 4 weken 2dd. <i>B Lawrence et al. 1995, Loven et al. 2002, Smith et al. 2003, Krawtchenko et al. 2007</i>
-----------------	---

Niveau 2	Behandeling met 5-FU gaat gepaard met erytheem, desquamatie, erosies en crustae. <i>B Lawrence et al. 1995, Loven et al. 2002, Smith et al. 2003, Krawtchenko et al. 2007</i>
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat 5-FU dat eenmaal daags wordt gegeven in een dosering van 0,5% een vergelijkbare effectiviteit heeft als 5-FU dat tweemaal daags wordt gegeven in een dosering van 5%, met daarbij minder bijwerkingen en een grotere patiententevredenheid. <i>B Loven, 2002</i>
-----------------	--

Overwegingen

- Voordelen: goedkoop, geen littekens, behandeling groter aantal actinische keratosen mogelijk, behandeling van nog niet klinische zichtbare actinische keratosen. Een belangrijk voordeel is dat de patiënt zelf thuis de behandeling kan uitvoeren.
- Nadelen: hoge compliantie noodzakelijk, sterk irriterend, allergische reacties, deels pijnlijk, lange behandelduur, effect afhankelijk van penetratie.

Aanbevelingen:

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

Voor grote aangedane lichaamsoppervlakten is behandeling met 5-FU 1dd gedurende 4 weken een zinvolle therapiekeuze. Nacontrole na 3 maanden wordt aanbevolen. Incomplete respons dient te worden nabehandeld.

Literatuur

1. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz Jr PD. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. Arch Dermatol. 1995;131:176-181.
2. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% Fluorouracil cream and 5% Fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. Clinical Therapeutics 2002;24:990-1000.
3. Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. J Drugs Dermatol 2003;2:6:629-635.
4. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth. A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical f-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
- 5 5. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-Term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997;23:191-196.
 6. Epstein E. Does intermittent "pulse" topical 5-FU therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998;38:77-80.
 7. Marrero G, Katz B. The new fluor-hydroxy pulse peel. A combination of 5-FU and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1998;24:973-978.
 - 10 8. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis SA, Espy P, Hine P, Rodriguez D, Savin R, Stough D, Furst K, Connolly M, Levy S. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4- week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 2002;70:335-339.
 9. Weiss J, Menter A, Hevia O, Jones T, Ling M, Rist T, Roberts J, Shavin JS, Sklar J, Webster G, Connolly M, Furst K, Levy S. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002;70:23-29.
 - 15 10. Gilbert DJ. Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-FU and photodynamic therapy. *J of Drugs in Dermatology* 2005;4:161-163.

▪ **MEDICAMENTEUZE TECHNIEKEN**

20

Imiquimod

Samenvatting van de literatuur

25 In totaal zijn 4 bronnen geïncludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag.

30 Imiquimod 5% is een toll-like receptor (TLR) 7- agonist en stimuleert de immuunrespons door inductie, synthese en het vrij laten komen van cytokines. Deze cytokines verhogen de cellulaire immuniteit. Daarom heeft imiquimod een indirecte antivirale en antitumorale potentie.^{1,2} Van de 15 studies zijn er een viertal gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd en van voldoende omvang (totaal 1473 patiënten). Deze laten een complete remissie van alle actinische keratosen zien in 45- 57% van de patiënten en een partiële reductie (>75%) in 59 -72% na een behandelperiode van 4-16 weken (twee tot drie maal per week).^{3,4,5,6} Bij een drietal studies wordt de klinische diagnose ook histologisch bevestigd.^{4,7,8} De imiquimod wordt in de thuissituatie aangebracht op specifieke zongeëxposeerde gedeelten van de huid. Het gaat het om 3-15 actinische keratosen binnen een gebied van 20-25 cm² in het gelaat of op de scalp. Een kleine studie rekruteert ook patiënten met actinische keratosen ter plaatse van de nek, onderarmen en handruggen.⁸ De follow-up varieert van 4 weken tot 1 jaar. Het recidiefpercentage na 1 jaar follow-up loopt uiteen van 0-10%.^{8,9} Praktisch alle studies rapporteren lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, crustae, oedeem, erosies, schilfering, xerosis, pijn en branderigheid. De uitval van patiënten tijdens een studie varieert van 0 -30%. Over het algemeen is deze toe te schrijven aan lokale bijwerkingen, non-compliance of in het geval van de 40 30% om een onjuist gestelde klinische diagnose van een actinische keratose die histologisch niet bevestigd werd.⁸

45 Krawtchenko et al. publiceerden in 2007 de resultaten van een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van 5% imiquimod creme in vergelijking met 5-FU en cryochirurgie. In dit onderzoek werden 75 patiënten met minimaal 5 actinische keratosen op het hoofd, de nek of op de borst gerandomiseerd naar 1 van de 3 behandelgroepen. Cryochirurgie werd eenmalig uitgevoerd en na 2 weken herhaald indien er onvoldoende effect was. 5% 5-FU werd 2x daags gegeven gedurende 4 weken. 5% imiquimod werd 3 maal per week gedurende 4 weken gegeven, gevolgd door een 50 rustperiode van 4 weken. Bij niet-complete respons werd de behandeling nog 4 weken herhaald. De follow-up periode was 12 maanden na het einde van de behandeling. Aan het eind van de behandeling was er complete respons bereikt in 68% van de patiënten in de cryochirurgie groep, in 96% van de patiënten in de 5-FU groep en in 85% van de patiënten in de imiquimod groep (p = 0,03). Van alle patiënten was 28% in de cryochirurgie groep na een jaar nog recidiefvrij, in vergelijking met 54% in de 5-FU groep en 73% in de imiquimod groep (p < 0,01). Qua cosmetische uitkomst werden geen 55 significante verschillen gevonden. Een patient in de imiquimod groep weigerde een 2e behandeling

vanwege de bijwerkingen. Hyper- of hypopigmentatie kwam meer voor bij 5-FU en cryochirurgie dan bij imiquimod. Dit artikel wordt niet opnieuw besproken bij de teksten over 5-FU en cryochirurgie.

5 Conclusions

Niveau 1	Imiquimod is effectief ten opzichte van placebo bij de behandeling van actinische keratosen. Een complete reductie werd bij 45-57% van de patiënten bereikt na een behandelperiode van 4-16 weken, met recidiefkans van 10% na 1 jaar. <i>A2 Szeimies 2004, Korman 2005, Lebwohl 2004, Alomar 2006</i>
Niveau 1	Imiquimod geeft in vergelijking met placebo meer lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, crustae, erosies, oedeem, schilfering, xerosis, pijn en branderigheid. <i>A2 Szeimies 2004, Korman 2005, Lebwohl 2004, Alomar 2006</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat imiquimod effectiever is voor de behandeling van actinische keratosen dan cryochirurgie, maar minder effectief dan 5-FU voor wat betreft de directe complete respons na de behandeling. Ook zijn er aanwijzingen dat de langetermijnresultaten voor imiquimod beter zijn dan voor 5-FU en cryochirurgie. <i>B Krawtchenko, 2007</i>

Overwegingen

- 10 Voordelen: behandeling groter aantal actinische keratosen mogelijk, behandeling van nog niet klinische zichtbare actinische keratosen, fraaier cosmetisch resultaat op den duur, betere resultaten op de korte en lange termijn dan met 5-FU, cryochirurgie en diclofenac gel. (hoewel beperkte studies)
- Nadelen: hoge compliantie noodzakelijk, zo nodig nog tweede behandeling nodig van 4 weken, kans op veel lokale bijwerkingen, lange behandelduur, voor sommige patiënten ingewikkeld schema door het interval van 3/week. Niet zo geschikt voor een enkele actinische keratose (duur, lange behandelduur etc.)
- 15 Voordelen van zowel 5-FU als van imiquimod zijn de effectiviteit en de mogelijkheid grotere oppervlakten te behandelen. Uit de onderzoeken blijkt niet direct of 5-FU of imiquimod superieur is qua effectiviteit. In de praktijk werken beiden vergelijkbaar. De bijwerkingen van imiquimod lijken wat heviger dan bij 5-FU. Bovendien is de prijs van imiquimod aanzienlijk hoger dan van 5-FU.
- 20

Aanbevelingen

Imiquimod 5% is een effectief therapeuticum met name voor de behandeling van een groter aantal actinische keratosen en bij het vermoeden op subklinische actinische keratosen.

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

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

25

Literatuur

1. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3: 196-200.
 2. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.
- 30

3. Chen K, Yap LM, Marks R, Shumack S. Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol.* 2003;44:250-5.
4. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:547-55.
5. Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol.* 2005;141:467-73.
10. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:714-21.
7. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157:133-41.
15. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. 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.
9. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth. A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157(suppl. 2):34-40.
20. Gupta AK, Davey V, McPhail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:209-14.
25. Kose O, Koc E, Erbil AH, Caliskan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:159-63.
12. Vender RB, Goldberg O. Innovative uses of imiquimod. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:58-63.
30. Torres A, Storey L, Anders M, Miller RL, Bulbulian BJ, Jin J et al. Microarray analysis of aberrant gene expression in actinic keratosis: effect of the Toll-like receptor-7 agonist imiquimod. *Br J Dermatol.* 2007;157:1132-47.
14. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:537-8.
35. Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.
16. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systemic review and meta-analysis. *Soc. Invest. Dermatol.* 2006;126:1251-1255

Diclofenac

40

Samenvatting van de literatuur

In totaal zijn 5 bronnen geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag. Diclofenac (een niet-steroïdale ontstekingsremmer die aangrijpt op de prostaglandinesynthese) in hyaluronogel wordt sinds de jaren 90 toegepast voor de
45 behandeling van pijnlijke ontstekingen rond gewrichten. Naar aanleiding van de bevinding dat bij een patiënt met een tenniselleboog een tevens aanwezig basocellulair carcinoom bleek te verdwijnen kwamen McEwan en Smith in 1997 op het idee om deze combinatie ook toe te passen bij actinische keratosen (AK).¹ Topicaal diclofenac wordt aangebracht in hyaluronzuur. Verschillende gerandomiseerde, dubbelblinde, hyaluronzuurgel-vehicle gecontroleerde klinische studies hebben de
50 effectiviteit van topicaal diclofenac geëvalueerd en vonden een significante verbetering. Een RCT van Rivers et al. uit 2001 laat in 33% complete genezing zien na behandeling met diclofenac 3% in hyaluronogel 2,5% 2dd gedurende 60 dg versus 10% in de placebo groep.² Een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, multi-centre studie laat responspercentages van 79% versus 45% zien; complete remissie van actinische keratosen werd bereikt in 50 versus 20% (placebogroep) van de gevallen
55 (p<0,001 %).³ Gebauer et al uit 2003 laat vergelijkbare effecten zien (38% complete remissie versus 10%).^{4,5} Fariba et al uit 2006 vinden een complete respons van 9% in de diclofenacgroep versus 34% in de placebogroep.

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

Conclusies

Niveau 1	Diclofenac geeft in vergelijking met placebo meer, overwegend mild tot middelmatige, huidgerelateerde bijwerkingen (jeuk, erytheem, droge huid) <i>A2 Rivers et al. 2001, Wolf et al. 2001, Gebauer et al. 2002 B Fariba et al. 2006, Mc Ewan et al. 1997</i>
-----------------	--

Niveau 1	Er is tegenstrijdig bewijs over de vraag of diclofenac effectiever is dan placebo voor de behandeling van actinische keratosen. Sommige studies vinden een voordeel voor diclofenac, een andere gevonden studie vindt geen verschil. Het gebruik van diclofenac gaat gepaard met milde voorbijgaande bijwerkingen, met name lokale huidreacties. <i>A2 McEwan, 1997; Rivers, 2002 B Fariba, 2006; Gebauer, 2003; Wolf, 2001</i>
-----------------	--

10

Overwegingen

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

15

Aanbevelingen:

Behandeling van actinische keratosen met diclofenacgel wordt niet aanbevolen.

20

Literatuur

1. McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol.* 1997;38:187-9.
2. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol.* 2002;146:94-100.
3. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschene E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001;40:709-13.
4. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol.* 2003;44:40-3.
5. Fariba I, Ali A, Hossein SA, Atefeh S, Atarzadeh Behbahan SA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:346-9.
6. Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.

25

30

35

Retinoïden

40 Samenvatting van de literatuur

Retinaldehyde is een natuurlijk derivaat van vitamine A. Het heeft effecten vergelijkbaar met retinolzuur.¹ Behalve het tegengaan van de UV-geïnduceerde vitamine A deficiëntie van de epidermis, heeft retinaldehyde mogelijk een antioxiderend effect en verminderd het aantal zonverbrande cellen.^{2,3}

Een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie meldt dat systemisch gegeven etretinaat actinische keratosen met 85% verminderd.⁴ Sommige publicaties laten zien dat de epidemiologische karakteristieken van actinische keratosen niet veranderd worden door de applicatie van retinaldehyde en dat retinaldehyde geen profylactisch effect op de ontwikkeling van actinische keratose heeft.^{5,6}

5 Bijwerkingen van topicaal aangebrachte retinoïden zijn verhoogde gevoeligheid voor zonlicht, erytheem, erosies, jeuk en pijn. Retinoïden kunnen ook oraal toegepast worden, vooral bij mensen die een groot aantal huidkankers ontwikkelen. Systemische therapie kan overwogen worden voor hoog-

10 risico patiënten, zoals patiënten met erfelijke aandoeningen als xeroderma pigmentosum (abnormale reparatie van UV-geïnduceerde schade), nevoïd basaalcelcarcinoom syndroom (abnormaal tumorsuppressoren) of na orgaantransplantatie met chronische immuunsuppressie.^{7,8}

Moriarty et al.⁴ behandelden 50 patiënten met actinische keratosen gedurende 3 maanden met tigasone (een synthetisch retinoïd extrinate lijkt veel farmacologische hoeveelheden vitamine A te hebben en is minder toxisch). De klinische respons werd beoordeeld door de maandelijkse meting en foto's van de laesies. Tevens werd er bloed afgenomen voor de plasma vitamine A spiegel. 5 patiënten hadden een

15 complete remissie en 14 een gedeeltelijke remissie (= 50% reductie in grootte of 75% van de laesies) versus 0 patiënten met complete remissie en 1 gedeeltelijke remissie in de placebogroep.

Kang et al. bestudeerden de effectiviteit van adapalene gel 0,1% of 0,3% of vehikel gedurende 4 weken gevolgd door 2 maal daags applicatie tot 9 maanden.⁹ Indien het getolereerd werd toonde de 0,1%- en 0,3% groep een duidelijke afname van de actinische keratosen van 0,5 (± 0,9) en 2,5 (± 0,9).

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

In 1994 beschreef Alirezai et al. in een dubbelblinde RCT 100 patiënten met in totaal 292 lesies op het gelaat, hoofd en armen die gedurende 24 weken behandeld werden met 2dd 0,1 % isotretinoïne crème of placebo.¹⁰ Er was een uitval van 21% ten gevolge van irritatie en ontbrekende compliance. Irritatie

25 in het gelaat trad significant vaker op bij isotretinoïne dan bij placebo. Er werd een reductie in het aantal actinische keratosen gezien, echter niet significant verschillend van placebo. Histologische controle en follow-up ontbrak.

Conclusies

Niveau 2	Isotretinoïnecreme is weinig effectief voor de behandeling van actinische keratosen (complete respons 45%)
	<i>A2 Alirezai et al. 1994</i>

30

Overwegingen

- 1.) Orale etretinate en topicale isotretinoïne zijn in Nederland niet geregistreerd en vallen derhalve buiten het therapeutisch arsenaal van de in Nederland werkende medicus practicus.
- 2.) In een studie van De Sevaux et al. werd eveneens het effect van orale acitretin op de klinische presentatie van actinische keratosen beschreven: na een jaar behandeling met acitretin per os, waren het aantal lesies verminderd.¹¹ In deze studie wordt echter ook beschreven dat het aantal nieuwe huidmaligniteiten bij de behandelde patientengroep niet significant veranderde onder gebruik van acitretin. Smit et al. onderzocht in een studie de histologische veranderingen van actinische keratosen na het gebruik van orale acitretin.¹² De auteurs toonden aan dat orale acitretin weliswaar het klinische aspect van actinische keratosen verbetert door een verbetering van de keratinisatie (resulterend in vlakkere lesies met minder hyperkeratose), maar dat er histologisch gezien geen veranderingen in de proliferatieactiviteit van de betreffende lesies ontstond na het gebruik van acitretin. Na het staken van acitretin ontstonden er in de studie tevens snelle recidieven. Dat wijst er op dat acitretin, en mogelijk ook retinoiden in het algemeen, slechts invloed hebben op het keratinisatieproces van actinische keratosen maar niet de proliferatieactiviteit beïnvloeden. Juist deze proliferatieactiviteit is echter van belang bij de ontwikkeling naar huidmaligniteiten. Derhalve lijken retinoiden slechts de klinische kenmerken van actinische keratosen te verbeteren, maar verminderen ze niet het risico op maligne onttaarding. Dit wordt zowel in de studie van De Sevaux als Smit beschreven. In feite zijn retinoiden daarmee dus onvolledige therapeutica. Dit aspect wordt niet meegenomen in de literatuuresearch en
- 50 evidence-analyse, maar is van groot belang voor de positionering van retinoiden bij de behandeling van actinische keratosen.

Aangezien uit de literatuur blijkt dat gebruik van lokale of systemische retinoiden het aantal lesies kan verminderen zou er mogelijk een plaats kunnen zijn voor retinoiden bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met uitgebreide actinische keratosen, na adequate behandeling van actuele actinische keratosen door middel van andere therapieën. Dit is echter in dit evidencierapport niet onderzocht, en valt daarom buiten de aanbevelingen.

Aanbevelingen

Er is onvoldoende bewijs voor het maligniteitsreducerend effect van retinoïden bij de behandeling van actinische keratosen. Primaire behandeling van actinische keratosen door middel van retinoiden wordt daarom niet aanbevolen.

Literatuur

1. Sass JO, Didierjean L, Carraux P, Plum C, Nau H, Saurat JH: Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4,14-retro-retinol. *Exp Dermatol* 1996; 5: 267-271.
2. Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology* 1999; 199: S61-63.
3. Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 363-372.
4. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet* 1982; 13: 364-365.
5. Campanelli A, Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 2000; 205: 146-152.
6. Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 638-44.
7. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 564-567.
8. McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1201-5.
9. Kang S, Goldfrab, Weis JS et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigenes: A randomized controlled trial *J Am Acad* 2003; 49:83-90
10. Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 447-51
11. de Sévaux RG, Smit JV, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):407-12.
12. Smit JV, de Sévaux RG, Blokx WA, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, de Jong EM. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Feb;50(2):189-96.

OVERIGE THERAPIEËN

Samenvatting van de literatuur

Colchicine

Colchicum is een alkaloid. Het heeft behalve een remmend effect op de chemotactische activiteit van leukocyten ook een antimitotische werking. In een gerandomiseerde studie van Gimaitre et al. werden in totaal 20 patiënten (10 versus 10) 2 maal daags gedurende 4 weken behandeld met ofwel colchicine 1% of placebo. Ze werden daarna wekelijks gecontroleerd gedurende 1 maand en daarna nog eenmaal na 2 maanden. Bij controles werd gelet op jeuk, branderigheid, erytheem, korstvorming en erosies. Verbetering werd gescoord op basis van een 4 punt schaal. Na 60 dagen waren er bij 7 van de 10 patiënten geen actinische laesies zichtbaar. Na 2 maanden waren er geen recidieven. Een tweede gerandomiseerde studie werd verricht door Akar et al. bij 16 patiënten die gedurende 10 dagen werden behandeld met 1% versus 0.5% colchicine. Sommige patiënten werden voor een 2^e periode van 10 dagen behandeld. Patiënten werden voor behandeling, na 10 dagen en na 1, 2 en 6 maanden onderzocht, waarbij zichtbare en palpabele actinische keratosen werden geteld. Conclusie van de

studie is dat 0,5% colchicine even effectief is als 1% met complete genezing bij 75% (1% colchicine) versus 87,2% (0,5% colchicine).

Masoprocol

- 5 In totaal is 1 bron geïnccludeerd. Masoprocol wordt verkregen uit de plant *Larea divaricata*. Masoprocol is een sterke 5-lipoxygenase remmer met antimicrobiële en antitumor eigenschappen. Olsen et al. beoordeelden de effectiviteit van topicaal 10% masoprocol bij de behandeling van actinische keratosen op het hoofd en in de nek. Er was een afname van 9,6 in de topische masoprocol versus 2,3 in de vehikel groep ($p < 0,0001$). De percentuele afname van actinische keratose was 71,4% voor masoprocol versus 4,3% voor vehikel ($P < 0,0003$). 79% had een verbetering van $> 50\%$ in het aantal actinische laesies versus 22% in de controle groep. Bijwerkingen waren erytheem, flaking, jeuk, branderigheid, oedeem, droogheid en een strak gevoel.

T4 endonuclease V

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

Difluoromethyl-dl-ornithine (DFMO)

- 25 DFMO is een enzym geactiveerde irreversibele remmer van ornithine-decarboxylase. DFMO onderdrukt de carcinogenese in de huid. Er is slechts 1 studie door Alberts die evalueerde of topicaal DFMO geassocieerd is met een significante reductie van het aantal actinische keratose op de onderarmen. DFMO gaf een reductie van 6,1 (23,5%) actinische keratotische laesies op de met DFMO behandelde arm ($P = 0,001$). Zeven van de 48 patiënten (14,6%) ervaarden ernstige (2; 4,2%) of milde (5; 10,4%) inflammatoire reacties.

30

Conclusies

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

Niveau 3	Masoprocol kan een percentuele afname van actinische keratosen van 71,4% geven. <i>B Olsen et al. 1991</i>
-----------------	---

Niveau 3	T4 endonuclease V kan een afname van 68% van actinische keratosen geven. <i>Cafardi et al. 2008. Review van 1 B studie en diverse C studies</i>
-----------------	--

Niveau 3	DFMO (Difluoromethyl-dl-ornithine) kan een reductie van 23,5% in het aantal actinische keratosen geven. <i>B Alberts et al.</i>
-----------------	--

35

Aanbevelingen

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

Literatuur

1. Gimaitre, A. Etienne, Full Face laser resurfacing: Therapy and Prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Dermatology* 2000; 200: 346-348.
- 5 2. Akar A, Bülent Tasthan H, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. Efficiency and safety assesment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *Dermatologic Treat* 2001; 12: 199-203
3. Olsen EA Abernethy ML, Kulp Shorten C, et all, A double blind, vehicle controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 10 1991; 31: 295-7
4. Alberts, DS, Dorr RT, Einspar JG et all. Chemoprevention of human actinic keratoses by topical 2-(Difluoromethyl)-dl-ornithine. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* vol.9, 1281-1286
5. Cafardi JA, Elmetts C. T4 endonuclease V: review and application to dermatology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008 8 (6): 829-838

15

▪ PREVENTIE

Uitgangsvraag

Welke plek hebben sunblockers en andere medicamenten in de preventie van actinische keratose?

20

Inleiding

In de literatuur is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de zoektermen zoals beschreven in de 'Algemene Introductie'. Bij de beantwoording van de uitgangsvraag is verder gebruik gemaakt van de EDF (European Dermatology Forum) richtlijn 'Guideline for the management of actinic keratoses.' Deze hebben de literatuur tot en met 2006 bestudeerd. In totaal zijn 2 bronnen geïnccludeerd omdat zij van voldoende methodologische kwaliteit zijn en betrekking hadden op de uitgangsvraag.

25

Samenvatting van de literatuur

30 Preventie van actinische keratosen is een belangrijk onderdeel in de behandeling van actinische keratosen.^{1,2} Educatie van patiënten (UV-bescherming, zelfonderzoek en voege detectie van laesies) is vooral belangrijk. Actinische keratose is een voortgaande ziekte die afhankelijk van ernst en uitbreidheid frequente follow-up en lange termijn behandeling behoeft.

35

Lim et al. beschreven het gebruik van sunscreens in de preventie van huidkanker.³ Hoewel erytheem meestal de uitkomstmaat is in de meeste evaluaties over sunscreens, voorziet de preventie van zonnebrand niet in de preventie van alle UV-geïnduceerde effecten. Sunscreens worden aanbevolen als onderdeel van zonneprotectie strategieën bestaande uit luchtige kleding, een hoed, schaduw zoeken en het vermijden van exposure tijden. Sunscreens (zonneprotectie middelen met name crème)

40

dienen niet gebruikt te worden om langer aan het zonlicht blootgesteld te worden. Actinische keratosen kunnen door het gebruik van zonnebrandcrèmes worden voorkomen. Omdat actinische keratosen de precursors van plaveiselcelcarcinoom zijn zouden sunscreens het risico op de ontwikkeling van plaveiselcelcarcinoom kunnen verlagen. Het gebruik van zonnebrandcrèmes bij kinderen jonger dan 6 maanden blijft lastig. Het beste is om ze uit de zon te houden en met kleding te beschermen. Kinderen van deze leeftijd zijn namelijk misschien niet in staat om de hoeveelheid zonnebrand adequaat te metaboliseren. De Food and Drug Administration adviseert om (2 mg/cm² of μL/cm²) zonnebrandcrème te gebruiken. Er is geen studie die beschrijft dat zonnebrandproducten carcinogeen zijn. Echter, chemische bestanddelen (ook wel bekend als organische sunscreens) absorberen UV straling. Ze kunnen dan in een geëxciteerd toestand komen. Deze vrijgekomen energie kan betrokken zijn bij chemische reacties in de huid die misschien met cellen inclusief DNA reageren.

50

Thompson et al. publiceerden een gerandomiseerde, enkelblinde trial waarbij sunscreen werd vergeleken met basiscrème bij 588 patiënten met 1 tot 30 actinische keratosen op hoofd, nek, handen en onderarmen.⁴

55

Na 28 weken werd het totaal aantal actinische keratosen (aantal nieuwe laesies en remissies) geëvalueerd. Er was een toename van 1 actinische keratose per persoon in de basiscrémegroep en een

afname van 0,6 in de sunscreengroep (verschil 1,53 met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van 0,81-2,25). De sunscreengroep had minder nieuwe laesies (rate ratio 0,62; 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,54-0,71) en meer remissies (odds ratio 1,53; 95 % BI 1,29–1,86) dan basiscrème. Er was een dosis gerelateerde respons: de hoeveelheid zonnebrand was gerelateerd aan de ontwikkeling van nieuwe laesies en de remissie van bestaande.

Conclusie

Niveau 2	Antizonnebrandcrème geeft minder nieuwe laesies (rate ratio 0,62) en meer remissies (odds ratio 1,53) ten opzichte van placebo. <i>A2 Thompson et al. 1993</i>
-----------------	---

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat primaire preventie in de vorm van verantwoord zongedrag zinvol is.

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

Literatuur

1. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001; 63: 8-18.
2. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med 1993; 329:1147-1151.
3. Lim HW, Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies: Report of the Environment Council, American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. 1999;41:81-99.
4. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med. 1993;329:1147-51.
5. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Eur J Dermatol. 2006;16:599-606.

VIII. CONTROLE/FOLLOW-UP

Actinische keratosen zijn een gevolg van chronische blootstelling aan ultraviolet licht. De kans op recidief van de behandelde laesies is weliswaar aanwezig, maar de kans op nieuwe elementen in de zonbeschadigde huid is nog veel groter. Uit een studie naar recidieven na chemische peeling blijkt dat recidief actinische keratosen juist in de periode van 1 jaar optreden, waarbij 3 patiënten ook daadwerkelijk een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelde.¹

De patiënt moet worden gewezen op de hoge waarschijnlijkheid van ontwikkeling van nieuwe actinische keratosen in zijn/haar toekomst. Men kan zich echter afvragen of het doenlijk is om alle patiënten met actinische keratosen onder controle te houden.

Vele factoren zijn van belang bij het inschatten van het risico op nieuwe laesies, waaronder zongedrag en immuunstatus. Een factor die mede bepalend zal zijn voor de kans op nieuwe actinische keratosen in aansluiting op een voorafgaande behandeling is de intensiteit van deze behandeling: is een lokale actinische keratose behandeld of is een oppervlaktetechniek toegepast waarbij ook de ogenschijnlijk klinisch-onbeschadigde tussenliggende huid is mee behandeld?

Conclusie

Niveau 4	De mate van controle is afhankelijk van individuele karakteristieken, zoals voorgeschiedenis van de patiënt, zongedrag, immuunstatus en de zelfredzaamheid. Eveneens van belang is de uitgebreidheid van de actinische keratosen. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Literatuur

1. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997; 23: 191-196.

5

IX. SAMENVATTING EN MATRIX THERAPIEKEUZE

- Bij de beslissing welke therapie er gekozen dient te worden spelen de volgende factoren een grote rol: duur en beloop van de laesies, lokalisatie en uitbreiding van de ziekte, solitaire of multipole actinische keratosen, leeftijd, comorbiditeit, mentale conditie en compliantie van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie).
- 10 Wanneer behandeling voor actinische keratosen overwogen wordt is er een grote variëteit van geaccepteerde methoden. Wanneer niet-chirurgische behandelopties gebruikt worden kan voorafgaande aan therapie een proefbiopt ten behoeve van histologische diagnostiek geïndiceerd zijn.
- 15 In de desbetreffende hoofdstukken is er ingegaan op de voor- en nadelen van de verschillende mogelijke therapieën. Diverse therapieën zijn als geschikte therapie voor actinische keratose aangemerkt. Het zou wenselijk zijn om op grond van vergelijkend onderzoek tussen deze behandelingsmodaliteiten een rationele keuze te kunnen maken, echter voor een aantal therapieën zijn er geen vergelijkende studies voorhanden en is het niet altijd mogelijk een voorkeursbehandeling uit te spreken. Toch heeft de werkgroep, gesteund door eigen ervaringen en buitenlandse richtlijnen, getracht een globale keuze te maken wat betreft de geschiktheid van een therapie. Hierbij is rekening gehouden met de belangrijkste factoren: patiëntkarakteristieken, behandelkarakteristieken, lokalisatie van de actinische keratose en karakteristieken van de actinische keratose (enkele actinische keratosen versus multipole laesies). Op basis hiervan kan in individuele gevallen een weloverwogen keuze
- 20 worden gemaakt. De behandeling van patiënten met actinische keratosen blijft een voor de individuele patiënt gekozen behandeling.
- 25

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

	Cryo-therapie	5-FU	Imiquimod	PDT	Oppervlakte techniek (chemische peeling/laser)	Opmerkingen
Karakteristieken van actinische keratosen						
(Enkele) solitaire laesie(s)	****	***	***	**	*	
Multipole laesies	**	****	****	****	****	
Hypertrofische actinische keratosen	**	*	*	*	*	Curretage is geschikt als therapie
Lokatie						
Peri-orbitaal	***	*	*	**	-	
Confluerend op scalp	*	***	***	****	****	
Onder de knie	*	*	*	****	-	
Handrug	****	***	***	****	*	Hypertrofische littekens
patiëntkarakteristieken						
Lage compliantie	****	**	**	****	****	
Hoge compliantie	**	****	****	**	**	
Behandelkarakteristieken						
Cosmetisch resultaat#	+	+++	+++	++++	+++	Zie legenda voor afwijkende schaal
Kosten#2	+	++	+++	++++	+/++++	Zie legenda voor afwijkende schaal Laserapparatuur in tegenstelling tot chemische peeling duur in aanschaf en OK-kosten, daarom +++++

- **** =In het algemeen de voorkeursbehandeling;
- *** =In het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar goed alternatief;
- ** =matig alternatief;
- * =niet aanbevolen

- 5 #: meer plussen des te beter is het cosmetisch resultaat
 #2: meer plussen des te hoger de algehele kosten bedragen voor de betreffende therapie.

X. LITERATUUR

- 10
 - Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1216-1217.
 - 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: 876-882.
- 15
 - Berretti B, Grupper C. Retinoids in the treatment of epithelial skin tumors. *Ther Umsch* 1986; 43: 703-706.
 - 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: 810-815.
- 20
 - Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-1730.
 - 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: 136-142.
- 25
 - Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 650-653.
 - Campanelli A, Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 2000; 205: 146-152.
 - Cerburkovas O, Krause M, Ulrich J, Bonnekoh B, Gollnick H. Disseminated actinic keratoses. Comparison of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and topical 5% imiquimod cream. *Hautarzt* 2001; 52: 942-946.
- 30
 - CFH rapport Aldara (imiquimod crème) bij basaalcelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2005.
 - Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: An update and comparison. *Dermatol Surg* 2000; 26: 728-732.
 - Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, Rajadhyaksha M, Menaker GM, Charles C, Jiang SB. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1470-1478.
- 35
 - Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 11-17.
 - Coleman WP, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1996; 22: 17-21.
- 40
 - de Sévaux RG, Smit JV, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):407-12.
 - DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 564-567.
- 45
 - Dinehart SM: The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-28.
 - Drake LA, Ceiley R, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz W, Graham G, Lewis CW, Salasche SJ, Chanco Turner ML, Lewery BJ. Guidelines of care for actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 95-98.
 - Epstein E. Does intermittent "pulse" topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998: 77-80.
- 50
 - Emmett AJ, Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 47-54.
 - Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat*. 2003; 14: 99-106.
- 55
 - Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 273-277.
 - Fu W, Cockerell C: The actinic (solar) keratosis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 66-70.

- Fulton JE, Rahimi AD, Helton P, Dahlberg K, Kelly AG. Disappointing results following resurfacing of facial skin with CO2 lasers for prophylaxis of keratoses and cancers. *Dermatol Surg*. 1999; 25: 729-732.
- 5 ▪ Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Austr J Dermatol* 2003; 44: 40-45.
- Glogau R. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 23-24.
- Graham GF. Advances in cryosurgery during the past decade. *Cutis* 1993; 52: 365-372.
- Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356-61.
- 10 ▪ 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: 443-448.
- Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmaco-economic evaluation. *Cutis* 2002; 70: 30-36.
- 15 ▪ Harwood CA, Proby M. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 101-114.
- Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 138-50.
- 20 ▪ Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3: 196-200.
- Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 638-44.
- 25 ▪ Iyer S, Friedli A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick RE. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med*. 2004; 34: 114-119.
- Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 2000; 19: 592-598.
- 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* 2000; 14: 3065-3073.
- 30 ▪ Johnson MP, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB: Life threatening toxicity in a dihydropyrimidin-dehydrogenase-deficiency patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clinical Cancer Research* 1999; 5: 2006-2011.
- Johnson R, Stockfleth E. Imiquimod 5% cream for the treatment of cutaneous lesions in immunocompromised patients. *Acta Derm Venereol* 2003; 214: S23-27.
- 35 ▪ Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis A, Davis SA, Espy P, Hino P, Rodriguez D, Savin R, Stough D, Furst K, Connolly M, Levy S. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 2002; 10: 335-339.
- 40 ▪ Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1 β -mediated up-regulation of HIF-1 α via an NF κ B/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J* 2003; 17: 2115-2117.
- Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr: A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1995; 131: 176-181.
- 45 ▪ Lawrence N. New and emerging treatments for photoaging. *Dermatol Clin* 2000; 18: 99-112.
- Levy S, Furst K, Chern W. A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of a 5% formulation. *Clin Therapeutics* 2001; 23: 901-907.
- Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000; 93: 650-655.
- 50 ▪ Loven K, Stein L, Furst K, Levy S: Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24: 990-1000.
- Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 631-632.
- 55 ▪ McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1201-5.
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1154-1159.
- Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 1-14.

- 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: 677-681.
- Moore AR, Willoughby DA: Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. *Int J Tissue React* 1995; 17: 153-156.
- 5 ▪ Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet* 1982; 13: 364-365.
- Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Brit J Dermatology* 2002; 146: 552-567.
- 10 ▪ Orth G, Jablonska S, Favre M, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1978; 75: 1537-1541.
- Otley CC, Roenigk RK. Medium-depth chemical peeling. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 145-154.
- 15 ▪ Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarrat MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-232.
- 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.
- 20 ▪ Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel. *Brit J Dermatol* 2002; 146: 94-100.
- Robins P, Gupta AK. The use of topical fluorouracil to treat actinic keratosis. *Cutis* 2002; 70: S4-7.
- Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology* 1999; 199: S61-63.
- 25 ▪ Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 4-7.
- Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 571-577.
- 30 ▪ Sass JO, Didierjean L, Carraux P, Plum C, Nau H, Saurat JH: Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4,14-retro-retinol. *Exp Dermatol* 1996; 5: 267-271.
- Schmook T, Stockfleth E. Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: S3-10.
- 35 ▪ Smit JV, de Sévaux RG, Blokx WA, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, de Jong EM. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Feb;50(2):189-96.
- Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 363-372.
- 40 ▪ Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, Stockfleth E, Tope WD; For the International Transplant-Skin Cancer Collaborative and the European Skin Care in Organ Transplant Patients Network. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 642-650.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H; European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008; 18(6): 651-9.
- 45 ▪ Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res*. 2002a; 160: 251-8.
- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002b; 138: 1498-1502.
- 50 ▪ Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004a; 30: 604-609.
- Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004b; 140: 1542.
- 55 ▪ Stone PA. The use of modified phenol for chemical face peeling. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 21-44.
- Szeimies RM, Radakovic S, Calzavara-Pinton PG et al: A prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix ® to cryotherapy in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 235.
- 60 ▪ Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland

K, Braathen L. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-262.

- 5 ▪ Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt* 2002; 53: 524-533.
- Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for non-melanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 622-627.
- 10 ▪ Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1997; 23: 191-196.
- Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001; 40: 709-713.
- Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2001; 3: 63-6.
- 15 ▪ Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis* 2003; 71: 381-4.
- Zouboulis ChC. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology* 1999; 198: 111-117.

20

25

30

35

40

45

50

55

Bijlage 1: Aanvullende zoekactie

Medline vanaf 2005 tot 17-10-2008

No.	Records	Request
5	1	666553 2005 in py
	2	6847 20081017 in UD
	3	537 ((a?tinic near3 keratos?s) or (solar near3 keratos?s)) in ti,ab
	4	681 "Keratosi s"/ all subheadings
	5	410 "Photosensitivity-Disorders"/ all subheadings
10	6	1106 explode "Photosensitivity-Disorders"/ all subheadings
	7	1737 4 or 5 or 6
	8	414 (4 or 5) and 6
	9	14651 explode "Neoplasms-Squamous-Cell"/ all subheadings
	10	11716 "Skin-Neoplasms"/ all subheadings
15	11	24851 9 or 10
	12	1576 explode "Sunlight"/ adverse-effects
	13	2657 "Precancerous-Conditions"/ all subheadings
	14	4209 12 or 13
	15	179831 explode "Probability"/ all subheadings
20	16	255034 (precancerous or premalignant or risk) in ti,ab
	17	1317 3 or 4 or 5 or 8
	18	3204728 (dutch or german or french or english) in la
	19	0 "concept P voor actinic keratosi s"
	20	1231 17 and 18
25	21	203447 (canceror carcin* or tumo?r or malignan* or neoplasm*) in ti,ab
	22	577 17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21)
	23	8548 META-ANALYSIS in PT
	24	13334 meta-anal*
	25	424 metaanal*
30	26	1025 quantitativ* near review*
	27	83 quantitativ* near overview*
	28	15285 systematic* near review*
	29	260 systematic* near overview*
	30	1573 methodologic* near review*
35	31	97 methodologic* near overview*
	32	14124 medline
	33	287145 REVIEW- in PT
	34	8915 33 and 32
	35	32163 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 34
40	36	56544 randomized-controlled-trial in pt
	37	8330 controlled-clinical-trial in pt
	38	3 randomized-controlled-trials
	39	8731 random-allocation
	40	16522 double-blind-method
45	41	3281 single-blind-method
	42	7111 (random near (selection? or sample?)) in ti,ab
	43	82823 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42
	44	360381 (tg=animals) not ((tg=humans) and (tg=animals))
	45	73061 43 not 44
50	46	14189 "Evidence-Based-Medicine"/ all subheadings
	47	1437 epidemiologic-studies/all subheadings
	48	115661 explode case-control-studies/all subheadings
	49	149894 explode cohort-studies/all subheadings
	50	53803 case with control
55	51	48407 cohort near (study or studies)
	52	5152 cohort near analy*
	53	15612 follow-up near (study or studies)
	54	32446 longitudinal
	55	103729 retrospective
60	56	48253 cross near sectional

	57	31240	cross-sectional-studies/all subheadings
	58	13556	observational near (study or studies)
	59	97229	prospective
	60	367929	(47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59)
5	61	10	(17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) and 35
	62	34	(17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) and (45 or 46)) not 35
	*63	93	(17 and 18 and (11 or 13 or 16 or 15 or 12 or 21) and 60) not (45 or 46 or 35)

Embase vanaf 2005 tot 24 sept 2008

10	No.	Records	Request
	1	569469	2005 in py
	2	2637	20080924 in UD
	3	471	((a?tinic near3 keratos?s) or (solar near3 keratos?s)) in ti,ab
	4	2738	explode "keratosis"/ all subheadings
15	5	781	"actinic-keratosis"/ all subheadings
	6	1059	"hyperkeratosis"/ all subheadings
	7	2738	4 or 5 or 6
	8	184	"Photosensitivity-Disorders"/ all subheadings
	9	10482	"squamous-cell-carcinoma"/ all subheadings
20	10	3103	"skin-cancer"/ all subheadings
	11	13006	9 or 10
	12	855	"sunlight"/ all subheadings
	13	10679	explode "ultraviolet-radiation"/ all subheadings
	14	1683	"precancer"/ all subheadings
25	15	12940	12 or 13 or 14
	16	200784	(precancerous or premalignant or risk) in ti,ab
	17	214334	explode "risk"/ all subheadings
	18	2061619	(dutch or german or french or english) in la
	19	0	" concept P voor actinic keratosis"
30	20	720	(3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14)
	21	275797	(cancer? or carcin* or tumo?r or malignan* or neoplasm*) in ti,ab
	22	1032	(3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18
	23	2	(3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and (17 in dem)
	24	126	(3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 17
35	25	28790	((extensive near3 review* near3 literature) or meta-analy* or metaanal* or (systematic* near4 (review* or overview*))) in ti,ab,su
	26	20529	"systematic-review"/ all subheadings
	27	628	quantitativ* near review?
	28	63	quantitativ* near overview?
40	29	77	methodologic near (overview? or review?)
	30	165355	(meta or synthesis or (literature with database?) or extraction) or ((review* near3 (database? or medline or embase or cinahl)) in ti,ab)
	31	312018	review in ti, ab,dt
	32	13486	"meta-analysis"/ all subheadings
45	33	7165	meta-analysis in ab,ti
	34	47758	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or (30 and 31) or 32 or 33
	35	1265664	(1999 or 2000 or 2001 or 2002 or 2003 or 2004 or 2005 or 2006) in py
	36	28549	(meta-analy* or metaanal*) or ((systematic* near4 (review* or overview*))) in ti,ab,su)
50	37	13486	"meta-analysis"/ all subheadings
	38	20529	"systematic-review"/ all subheadings
	39	17649	(36 or 37 or 38) and 35
	40	19	34 and (PY <= "1998")
	41	17668	39 or 40
55	42	0	Embase filter systematic reviews voor 2 perioden aangepast vanuit Boynton voor Medline zie site York
	43	46120	"randomized-controlled-trial"/ all subheadings
	44	819466	"controlled-study"/ all subheadings
	45	53658	randomized near controlled near trial*
60	46	156	random near allocation

47 472 double near blind near method
 48 75 single near blind near method
 49 55671 randomi?ed near controlled near trial*
 50 4807 (random near (selection? or sample?)) in ti,ab
 5 51 834730 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50
 52 159618 "clinical-trial"/ all subheadings
 53 46120 "randomized-controlled-trial"/ all subheadings
 54 12177 "multicenter-study"/ all subheadings
 55 160298 52 or 53 or 54
 10 56 5553 "clinical-study"/ all subheadings
 57 7606 "case-control-study"/ all subheadings
 58 1734 family-study/all subheadings
 59 8162 longitudinal-study/all subheadings
 60 40990 retrospective-study/all subheadings
 15 61 32542 prospective-study/all subheadings
 62 46120 randomized-controlled-trial/all subheadings
 63 28558 61 not 62
 64 26303 cohort-analysis/all subheadings
 65 21685 cohort near (study or studies)
 20 66 14936 case near control near (study or studies)
 67 12327 follow-up near (study or studies)
 68 116413 "follow-up"/ all subheadings
 69 13784 observational near (study or studies)
 70 12003 epidemiologic* near (study or studies)
 25 71 15993 cross near sectional near (study or studies)
 72 241284 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71
 73 284881 "major-clinical-study"/ all subheadings
 74 12 (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 41
 75 192 ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 55) not 41
 30 76 19 ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 55 and 73) not 41
 77 29 ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55)
 78 125699 "clinical-feature"/ all subheadings
 79 15 (3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 41
 35 80 20 ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 55 and 73) not 41
 81 33 ((3 or 4 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55)
 82 19 ((3 or 5 or 8) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55)
 40 * 83 18 ((3 or 5) and (9 or 10 or 12 or 13 or 14 or 21 or 78) and 18 and 72 and 73) not (41 or 55)

45

50

55

Bijlage 2: Evidencetabellen

Evidencetabel cryotherapie

Studie/jaar	Randomisatie/Blindering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/rede	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat	Mate van bewijs
Zouboulis 2005	niet gerandomiseerd, niet geblindeerd	Open therapie evaluatiestudie	55 (99 keratosen)	Gelaat, behaarde hoofd, oren en acra	studie 2 maanden; follow-up > 1 tot 4 jr	cryotherapie stickoxydul en stikstof gedurende 15 tot 80 sec.	-	-	hyper- en hypopigmentatie, lichte littekenvorming, pijn	recidiefpercentages na 1 jaar	-2.1% recidief na 1 jaar -11.5% na 3 jaar	C
Freeman (2003)	Randomisatie, dubbelblind (binnen PDT)	RCT	207 (n.b.)	n.b.	2 x PDT met week ertussen, 1 cryotherapie Follow-up 3 maanden	cryotherapie	2 sessies MAL-PDT MAL-PDT gerandomiseerd in een actieve en placebo-groep	n.b.	n.b.	Klinische respons (compleet of niet-compleet)	Respons 91% bij MAL-PDT, 68% bij cryotherapie, 30% bij placebo-PDT. Beter cosmetisch resultaat bij MAL-PDT, patiënten voorkeur voor PDT	B
Krawtchenko (2007)	Randomisatie, geen blindering	RCT	75 (Tenminste 5)	Hoofd, nek en borst	Wisselend, zie opzet Follow up 1 jaar	cryochirurgie (1x, evt. herhaling)	5% 5-FU 2x daags 4 weken 5% imiquimod 3x per week 4 weken (evt. herhaling)	Geen	Pigmentveranderingen, milde atrofie	Complete respons direct na behandeling, recidivering na 12 maanden	Complete respons: 68% cryochirurgie, 96% 5-FU, 85% imiquimod (p = 0,03). Recidiefvrij : 28% cryochirurgie, 54% 5-	B

											FU, 73% imiquimod	
Morton (2006)	Randomisatie binnen personen, geen blinding	RCT	119 (Gem. 12 per patiënt)	Gezicht en scalp	1 behandeling Follow up 24 weken	Cryotherapie 2 cycli	PDT	5% Bijwerkingen, wens patiënt en lost-to-follow-up	Lokale huidreacties 72% (mild en transient)	% reductie laesies vanaf baseline na 24 weken	24 weken: 86,1% reductie laesies met cryo. PDT: 89% (niet significant)	B
Szeimies (2002)	Randomisatie, niet-geblindeerd	RCT	202 (Tot 10)	Voornameeljk gezicht en scalp	2 behandelingen MAL-PDT met interval 1 week of 1 x cryotherapie Follow up 3 maanden	cryotherapie	MAL-PDT	7% Lost-to-follow-up, bijwerkingen, andere behandeling (geen selectieve uitval)	Branderig gevoel, pijn, korstvorming	Respons, cosmetische resultaten en patiëntentevredenheid	Respons compleet in 69% in MAL-PDT groep en in 75% in cryotherapie groep. Betere cosmetische resultaten in MAL-PDT (96% vs. 81% goed/excellent (p = 0,035))	B

Evidencetabel laser

Studie/jaar	Randomisatie/Blinding	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat	Mate van bewijs
Wollina 2001	niet gerandomiseerd, niet geblindeerd	Open therapie evaluatie studie	29	-	3 maanden follow-up	Er;Yag laser	-	geen	brandend gevoel	-complete respons	26/29 (89.7%) CR3/29 PR 10.3%	C
Iyer 2004	Geen randomisatie, geen blinding	Retrospectief niet-vergelijken	24 (Tenminste 30 voor Laser)	Gezicht	Retrospectief Follow up tenminste een jaar na	Laser	-	-	Erytheem 3-12 weken. Wondinfectie,	Aantal laesies	87,5% laesievrij na 1 jaar. Na mediane	C

		cohortonderzoek na laserbehandeling			behandeling				littetekvorming, acne, hyperpigmentatie, hypopigmentatie		followup 42 maanden 50% laesievrij	
Jiang 2000	Geen randomisatie, geen blindering	Prospectief niet vergelijkend cohortonderzoek	5 (Gemiddeld 24)		1 Behandeling (follow up 3 maanden)	Er:Yag laser	-	-	Exsudaten, kortsvorming, erytheem	Aantal laesies	Gemiddeld 93% afname laesies, gemiddeld 1,6 laesie per patient na 3 maanden	C

Evidencetabel diclofenac

Studie/jaar	Randomisatie/Blindering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat	Mate van bewijs
Mc Ewan 1997	gerandomiseerd, dubbelblind	RCT (intention to treat analyse)	130 (>1 p.p.)	Overal, vnl hand en gelaat	8-24 wkn; follow-up 0 dg	3% diclofenac in 2,5% hyaluronogel 2dd (73 pt.)	Vehicle (2,5% hyaluronogel) 2dd (77 pt.)	35 (34% diclo en 20% placebo) voor 8 wk (bijwerkingen, respons)	29 % bij diflonac versus 5% bij controle (uitslag en irritatie)	complete genezing klinisch vastgesteld	29% bij diflonac versus 17% bij controle	B
Wolf 2001	gerandomiseerd, dubbelblind	RCT (multi-centre)	120 (>5 pp.)	Voorhoofd, gelaat, scalp, armen, handen	30-90 dgn; follow-up 30 dg	3% diclofenac in 2,5% hyaluronogel 0,5 g 2dd	Vehicle (2,5% hyaluronogel) 0,5 g 2dd	24 (14 diclo (8 bijwerkingen; 6 non-compliance) en 8 placebo (4 bijwerkingen)	79% bij diflonac versus 64% bij controle (96% mild/middelmatig)	Scorelijst op 7-puntsschaal van verslechterd tot complete genezing	Complete genezing: 50% bij diflonac versus 20% bij controle	A2
Rivers 2001	gerandomiseerd,	RCT (multi-	195 (>5 pp.)	Voorhoofd, gelaat,	30-60 dgn;	3% diclofenac	Vehicle (2,5%	11 (8 bijwerkingen	Mild tot middelmatig	Scorelijst op 7-	Complete genezing	A2

	dubbel-blind	centre)		scalp, armen, handen	follow-up 30 dgn	in 2,5% hyaluronogel 0,5 g 2dd voor 30 (49 pt) of 60 dg (48 pt)	hyaluronogel 0,5 g 2dd voor 30 (49 pt) of 60 dg (49 pt)	gen (6 diclo, 2 vehicel) 1 lost-to-follow-up, 1 non-compliance)	tige bijwerkingen vergelijkbaar (pruritus, uitslag, droge huid) Diclofenac: 6 ernstige vs. 0 placebogroep	puntsschaal van verslechterd tot complete genezing	33% bij diclofenac versus 10% bij controle	
Gebauer 2002	gerandomiseerd, dubbel-blind	RCT (multi-centre)	150 (>1 pp.)	Hoofd, nek, armen, handen	tot 12 wkn; follow-up 4 wk.	3% diclofenac in 2,5% hyaluronogel 0,25 g 2dd (73 pt.)	Vehicel (2,5% hyaluronogel) 0,25 g 2dd (77 pt.)	35 (6 protocol violation, 6 complete respons, 18 bijwerkingen (15 diclo; 3 placebo)	Mild tot middelmatige bijwerkingen vergelijkbaar Diclofenac: ernstig 19% v/d pruritus, 12% v/d uitslag, 18% v/d droge huid) Placebo: vergelijkbaar, geen ernst. droge huid	-complete genezing -> 50% verbetering	Complete genezing: wk 12: 29% bij diflonac versus 13% bij controle wk 16: 38% bij diflonac versus 10% bij controle	A2
Fariba 2006	gerandomiseerd, dubbel-blind	RCT (split-face)	20 (totaal 64)	Scalp, gelaat	3 mnd	3% diclofenac in 2,5% hyaluronogel 0,5 g 2dd	Vehicel (2,5% hyaluronogel) 0,5 g 2dd	niet gemeld	8 pt. met irritatie bij diflonac versus 0 bij	complete genezing	9,3 % bij diflonac versus 3,1% bij controle	B

									controle			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------	--	--	--

Evidencetabel 5-FU

Studie/jaar	Randomisatie/Blinding	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat	Mate van bewijs
Lawrence 1995	Geen, nee	Klinische trial	n =15 (Gem. 15 re. Gelaatshel ft, gem. 16 li. Gelaatshel ft)	Gelaat	3 weken, follow-up 12 maanden	Jessner's solution & 35% TCA (li. gelaatshel ft) eenmalig. Na 1 mnd bij persistente laesies; - li. Gelaatshel ft: 35% TCA	5% 5-FU-crème (re. gelaatshel ft) 2dd (split-face trial) re. Gelaatshel ft: cryochirurgie	4 ? Not evaluated ?	Peeling: erytheem, milde desquamatie, pijn (n=2) 5-FU: erytheem, desquamatie, erosies en crustae, diffuus geïmpetiginiseerd eczeem (n=2), pijn (n=4)	1. % Klinische reductie (aantal AK's) 2. Histologische verbetering obv 7 parameters (dmv biopten). Totaal 8 biopten per patient. 3. Cosmetische verbetering	1.) +/- 78% bij 5-FU vs +/- 80% bij peeling, verschil niet significant (P>0.01) 2.) ▪ Hyper-, parakeratose, atypie in (non) folliculaire epidermis en inflammatie: significant verminderd (P<0.01) ▪ Geen verbetering in elastose en teleangiectasieën 3.) Zeker cosmetische verbetering	B (kleine patiëntengroep, geen randomisatie, geen blinding)

											g bij 12/15 ptn	
Witheiler 1997 (Vervolg Lawrence !)	Geen, nee	klinische trial	n=15 (gem. 18 re. Gelaatshel ft, gem. 20 li. Gelaatshel ft)	Gelaat	3 weken, follow- up 32 maanden	Jessner's solution & 35% TCA 1dd	5% FU- crème 2dd (split-face trial)	5 overleden (niet gerelateer d aan studie) 2 niet te traceren	Peeling: erytheem, milde desquama tie, pijn (n=2) 5-FU: erytheem, desquama tie, erosies en crustae, diffuus geïmpetig iniseerd eczeem (n=2), pijn (n=4)	1. % Klinische reductie (aantal AK's) 2. Histologis che verbeterin g obv 7 parameter s (dmv biopten)	1.) +/- 44% bij 5-FU vs +/- 25% bij peeling, verschil is niet significant (P=0.039) 2.) ▪ Significan te vermind ering hyper , parakerato se, atypie in (non) folliculair e epidermis en inflammat ie voortdure nd tot in 32 ^e maand; tussen 12- 32 mnd sniet- signiifcant e toename in atypie en inflammat ie	B (kleine patiënteng roep, geen randomisa tie, geen blinding)
Epstein	Geen, ja	Klinische	Patiënt:	Gelaat	Gemiddel	Intermitte	2dd 5% 5-	Geen	Milde	Verbeteri	<u>Intermitte</u>	B (kleine

1998	beoordeling foto, voor/na therapie	trial	n= 13 Controle: n=5 Geen informatie		d 10.5 weken (range 7-15 wkn) Follow-up gem. 5 maanden (1.5-11)	rend 'pulse' therapie met topisch 5% 5-FU oplossing 2dd 1dg/wk (bij geen respons 2dd 2dg/wk)	FU crème		huidirritatie	ng na therapie dmv foto's (voor en na) mbv score-systeem: 0= geen significant verschil 1= duidelijk zichtbaar verschil 2= opvallende verschil	<u>rend:</u> - 0= 46% (6/13) - 1= 23% (3/13) - 2= 15% (2/13) - dubieus (2/13) <u>Dagelijks:</u> - 1= 40% (2/5) - 2= 60% (3/5)	patiëntengroep, geen randomisatie, geen blinding, ongelijke groepen, niet te vergelijken)
Marrero 1998	Ja, nee	RCT	n = 18 (5-FU+GA: gem. 13.05 GA: Gem. 13.72)	Gelaat	8 weken, follow-up 6 maanden na eindigen therapie	Intermitterend (1x/wk) 5% 5-FU oplossing + glycerolzuur (5-FU+GA)	intermitterend (1x/wk) glycerolzuur (GA) monotherapie (split-face-trial)	Geen	Licht erytheem en milde xerosis (onbekend bij welke therapie)	1. % Klinische reductie (aantal AK's) 2. % Complete remissie (aantal patiënten) 3. Beoordeelen alg. conditie en cosmetiek van de huid door pt en onderzoeker (lentigines, teleangiectasieën en	1.) 91.94% 5-FU+GA vs. 19.67% GA Significat (P<0.05) 2. 22,2% 5-FU+GA vs. 6-20% GA Significat?? 2.) Betere algemene conditie v/d huid en verbeterde cosmetiek bij combinatietherapie	B (kleine patiëntengroep, geen blinding)

Jorizzo 2002	Ja, dubbelblind	RCT intent-to-treat analyse	n = 207 (gem. 14.6-15.8)	Gelaat en voorhoofd	1, 2 of 4 weken, follow-up 4 weken na eindigen of na discontinuëren therapie	0.5% 5-FU crème 1dd	vehikel 1dd	24 (12 5-FU 12 vehikel)	5-FU: 1, 2, 4 wk 89%, 98%, 96% resp. Vehikel: 65% Mildmatige irritatie (erytheem en xerosis) ▪ Verschil is significant (P=0.004 1wk vs. vehikel; P<0.001 2 en 4wk vs. vehikel)	1. % Klinische reductie (aantal AK's) 2. % Complete remissie (aantal patiënten)	1.) 5-FU: 1, 2, 4 wk 69.5%, 86.1%, 91.7% resp. Vehikel: 21.6% ▪ Verschil is significant (P<0.001) 2.) 5-FU: 1, 2, 4wk 14.9%, 37.0%, 57.8% resp. Vehikel: 0% ▪ Verschil is significant (P<0.001)	A2 (wel korte follow-up, vehikel?)
Weiss 2002 (zelfde studie?)	Ja, Dubbelblind	RCT intent-to-treat analyse	n = 177 (gem. 12.8-16.4)	Gelaat en voorhoofd	1, 2 of 4 weken, follow-up 4 weken na eindigen of na discontinuëren therapie	0.5% 5-FU crème 1dd	vehikel 1dd	7 (3 in 5-FU groep, rest onbekend) Reden: bijwerkingen	5-FU: 1, 2, 4 wk 94.7%, 92.7%, 97.5% resp. Vehikel: 95.0% Mildmatige irritatie (branderigheid, erytheem en xerosis)	1. % Klinische reductie (aantal AK's) 2. % Complete remissie (aantal patiënten)	1.) 5-FU: 1, 2, 4wk 78.5%, 83.6%, 88.7% resp. Vehikel: 34.4% ▪ Verschil is significant (P<0.001) 2.) 5-FU: 1, 2, 4wk	A2 (wel korte follow-up, vehikel?)

									▪ Verschil is significant (P<0.001)		26.3%, 19.5%, 47.5% resp. <u>Vehikel:</u> 3.4% ▪ Verschil is significant (P<0.001)	
Loven 2002	Ja, Enkelblind (onderzoeker)	RCT split-face-trial, intent-to-treat analyse	n =21 (gem.21.7 (10.9 re. gelaatshel ft, 10.8 li. gelaatshel ft))	Gelaat, scalp frontaal en voorhoofd	4 weken, follow-up 4 weken na eindigen of discontinuëren therapie	0.5% 5-FU crème 1dd	5% 5-FU crème 2dd	19 (Depressie (1) + Irritatie (4: 0.5%, 8: 5% en 4: beide) - Andere redenen (2)	- 1pt BCC (niet-gerelateerd aan studie) - 5ptn irritatie v/h oog (2 niet-gelateerd aan studie) - 3ptn neus congestie - alle ptn irritatie v/d huid geassocieerd met beide behandelingen (geen significant verschil)	1. % Klinische reductie (aantal AK's) 2. % Complete remissie (aantal patiënten) 3. Voorkeursbehandeling pt	1.) <u>0.5% vs 5%</u> ; 67% vs 47% ▪ Geen significant verschil (P?) 2.) +/- 43% beide groepen 3.) ▪ 85% geeft voorkeur aan 0.5% vs. 15% bij 5% (P=0.003) ▪ Significant meer patiënten willen herbehandeld worden met 0.5% (P=0.031)	B (kleine patiëntengroep, niet geblindeerd, geen goede statistische onderbouwing)

											vw betere tolerantie, minder irritatie en makkelijker aan te brengen (1dd)	
Smith 2003	Ja, Nee	RCT	n= 36 (PDT+ALA: gem. 5.8, ALA+PDL: gem. 6.5, 5-FU: Gem. 6.8)	Gelaat en scalp	4 weken (alle groepen), follow-up 4 weken na eindigen therapie	0.5% 5-FU crème (1-2dd)	PDT+ALA & blauw licht (2x/mnd = dag 1 + 30) of ALA+PDL (2x/mnd)	1 (Ernstig erytheem na 3 dagen 5-FU)	Matig stekende pijn (4 PDT-ALA, 3 PDL-ALA) Erytheem (grootste gem. toename bij 5-FU) Crusten/erosies (5-FU)	1. ≥75% Klinische reductie (aantal AK's) 2. % Complete remissie (aantal patiënten) 3. Cumulatief % klinische reductie 4. Effect op huidveroudering	1.) <u>5-FU</u> : 75% <u>PDT-ALA</u> : 75% <u>PDL-ALA</u> : 43% 2.) <u>5-FU</u> : 50% <u>PDT-ALA</u> : 50% <u>PDL-ALA</u> : 8% 3.) <u>5-FU</u> : 79% <u>PDT-ALA</u> : 80% <u>PDL-ALA</u> : 60% 4.) Alle 3 gunstig effect op de huidveroudering	B?
Gilbert 2005	Geen, Nee	Therapie evaluatie	n= 15 (Geen	Gelaat	6 dagen, follow-up	Combinatietherapie	geen	Geen	Erytheem Schilferin	1. % Klinische	1.) 90% bij	C

		studie	informatie)		12 maanden	5% 5-FU + PDT+ALA & IPL (5 nachten 5-FU, dag 6 PDT-ALA)			g Crusten Jeuk	reductie (aantal AK's) 2. Cosmetisch resultaat door pt en onderzoeker	14 ptn 50% bij 1 pt 2.) Goed cosmetisch resultaat	
Gupta 2005	Geen, Nee	Review en meta-analyse van 10 studies naar de effectiviteit van	5-FU: n= 145 (6 studies) Imiquimod: n= 393 (4 studies) (Geen informatie aantal keratose)	Gelaat en scalp	0.5% 5-FU: 2-4 wkn 1% 5-FU: 2-6 wkn 5% 5-FU: 2-4 wkn <u>Imiquimod</u> : tot 16 wkn. Follow-up: 5-FU: 4 wkn tot 11 maanden na therapie Imiquimod: 2-8 wkn na therapie	0.5% (1dd), 1%(2dd) en 5% (2dd) 5-FU	Imiquimod 5% (2-3x/wk)	Geen informatie	Geen informatie	Gem. % Complete remissie / Average efficacy rate (aantal patiënten)	5-FU: 52% <u>Imiquimod</u> : 70% Significantie?	?

Evidencetabel imiquimod

Studie/jaar	Randomisatie/Blindering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat	Mate van bewijs
Chen 2003	ja/ja	RCT	39 (5-15 AK in veld)	Scalp Voorhoofd Temporaal Wangen	3/6 wk; follow-up 14 wk na start therapie	3 wk 3x per wk Imiquimod 5%; bij < 75% reductie nog een 2 ^e	Vehicle	-	? (wordt goed getolereerd)	>/< 75 % klin. reductie	klin. reductie van > 75 %: 21/29 (72%) in imiquimod groep vs	B (korte follow up, kleine patiëntengroep) Gesponsoord door

						episode van 3 weken					3/10 (30%) in vehicle groep (P= 0.027)	3M
Szeimies 2004	ja/ja	RCT	286 (5-9 AK < 25 cm ²)	Gelaat of Scalp	16 wk; follow-up 8 wk na therapie	Imiquimod 5% 3x per wk	Vehicle	10; Bijwerkingen creme	Ja (70.7 % van pt met imiquimod) en 48.2 % van pt met vehicle; Roodheid Crustae Erosie/ulceratie	Complete reductie Partieel > 75 % klin. en histol reductie	Compleet: 57.1 % (84 van 147) Imiquimod vs 2.2 % (3 van 139) van vehicle groep (P<.001) Partieel: 72.1 % (106 van 147) Imiquimod vs 4.3 % (6 van 139) van vehicle groep (P..001)	A2 (wel korte follow up) Gesponsoord door 3M
Stockfleth 2002	ja/ja	RCT	52 (3-10 AK < 20 cm ²)	Voorhoofd Scalp Dors. Onderarm Nek Handrug	12 wk of tot genezing; follow-up 1 jr	Imiquimod 5% 3x per wk	Vehicle	26; Misdiagnose (na histologie) Hoge leeftijd Noncomplianc	Ja; Erytheem Induratie Vesikels Erosies Ulceratie Excoriatie	Percentage reductie	Compleet : 84% (21 van 25) Partieel: 8% (2 van 25) Vehicle geen effect (11 pten) Na 1 jaar: recidief 10 % (2/25)	B (kleine groep) Gesponsoord door 3M
Korman 2005	ja/ja	RCT	492 (4-8 AK < 25	Gelaat Scalp	16 wkn; follow-up	Imiquimod 5% 3x	Vehicle	47 (imiquimod)	Ja; Jeuk Branderig	Complete reductie	Compleet: 48.3%	A2 (gesponso

			cm ²)		8 wk	per wk		28 vehicle Bijwerkingen Lost to follow-up Persoonlijk Noncompliance Lokale reactie	heid Pijn/gevoelig. Infectie, Zwelling	Partieel > 75 % klinische reductie	(117/242) Imiquimod vs 7.2 % (18/250) in vehicle groep (P,001) Partieel: 64% (155/242) Imiquimod vs 13.6% (34/250) vehicle	rd door 3M)
Kose 2008	ja/nee	RCT	49 (3 of meer)	Gelaat Scalp	12 wkn; follow-up 1 jr	Imiquimod 5% 3x per wk	3 % diclofenac sodium gel 1 dd	0	Ja; Erytheem Crustae Schilfering Xerosis	Globale verbetering gescoord door pt en onderzoeker	Compleet: Onderzoeker: 12 % Diclo vs 22 % in Imiquimod Patient: 28 % Diclo vs 23 % in Imiquimod	B
Lebwohl 2004	ja/ja	RCT	436 (4-8)	Gelaat of scalp (niet allebei) < 25 cm ²	16 wkn; follow-up 8 wk	Imiquimod 5% 2x per wk	Vehicle	9 totaal; 7 (3%) van Imiquimod groep en 2 (1%) van vehicle groep	Ja; Erytheem Crustae Schilfering/xerosis	Complete reductie Partieel (> 75 % klinische reductie)	Compleet: Imiquimod 45.1% (97/215) vs 3.2 (7/221) voor vehicle. Partieel: Imiquimod 59.1% (127/215) vs 11.8% (26/221) voor vehicle	A2 (gesponsoord door 3M)

Gupta 2005	??	(incl. Stockfleth '02 en Szeimies '04)	145 5-FU; 393 imiquimod (?)	Gelaat of scalp	2-6 wkn voor 5FU & t/m 16 wkn voor imiquimod; follow-up 5 FU 1-11 mnd Imiquimod 2 wk-12 mnd	Imiquimod 2/3 per wk tot 16 wkn (n=4)	0.5 % 5 FU 1 dd 2-4 wkn, 1% 5 FU 2 dd 2-6 wkn, 5% 5 FU 2dd 2-4 wkn (n=6)	?	?	Complete reductie	5 FU: 52.2 +/- 18 % Imiquimod: 70.8% +/- 12.3 %	B (?)
Torres 2007	ja/ja		17 (6-13 < 25 cm ²)	scalp	4 wkn; follow-up 4 wk	Imiquimod 5% 3x per wk	vehicel	?	?	Genexpressie veranderingen in AK en in zonblootgestelde huid	Genexpressie veranderingen waargenomen in AK en zonb. huid. Imiquimod maakt deze veranderingen geheel/ge deeltelijk ongedaan	C (?) Gesponso rd door 3M
Hadley (2006)	Gerandomiseerd en dubbelblind	Meta-analyse RCT's	1293 in totaal (n.b.)	Gelaat en scalp	12-16 wk Follow-up verschillend; tot 1 jaar	Meta-analyse van 5 RCT (afzonderlijk ook geïncludeerd) met 5% imiquimod 2-3 per week	placebo	Gem. 12% in imiquimod groep en 6,6 % in placebogroep	Meer bijwerkingen in imiquimod groep. Number – needed-to-harm 3,2 tot 5,9. 27 % erytheem, 21 % korstvorming.	Complete respons	Complete respons klinisch imiquimod 50 % vs. 5 % Number-needed-to-treat 2,2 (95 BI 2,0-2,5)	A1

Falagas 2006	Niet bruikbaar	Meta-analyse zonder gepoolde data van Korman, Stockfleth, Lebwohl en Szeimies								
Vender 2005	Niet bruikbaar									

Evidencetabel PDT

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

Pariser 2003	Dubbel blind RCT	80 (gem. 4-10 pp.)	Gelaat en scalp	3 mnd	MAL	3 hr	rood	2 (na 1 wk)	Placebo en rood licht	3 MAL-PDT (2 bijwerkingen, 1 lost-to-follow-up)	-MAL 90% bijwerking; 5% ernstig (erytheem, crustae, blaren, pijn) -Placebo 58% bijwerking; 0% ernstig	-Complete remissie (%) -Cosmetisch resultaat	-Week 12: 82% vs 21% (p=0,001) -MAL: 97% (pt) en 91% (arts) uitstekend of goed cosmetisch resultaat	A2
Jeffes 2001	Enkel blind (onderzoeker) RCT (split-face)	36 (>4 pp.)	Gelaat en scalp	16 wk	5-ALA	14-18 hr	blauw in verschillende sterktes	1, bij residu 2 (in wk 8)	Placebo en blauw licht	2 lost to follow-up	89% branderigheid/stek en bij ALA, 3% placebo direct na PDT. > 80% weg na 24 hr.	Complete remissie (%)	Week 8: 66% vs 17% (placebo) Week 16: 85% vs. 17% Geen sign. verschil bij lichtdozis 2 J/cm2	B
Morton 2006	Niet geblindeerd; RCT (split-face)	119 (1501)	Gelaat en scalp	24 wk	MAL	3 hr	rood	1	N2	9	1 fototoxische reactie MAL	Percentage reductie laesies	89,1% vs 86,1% (N2)	B

	studie funded by Galderma													
Smith 2003	Niet geblindeerd RCT	36 (>4 pp.)	Gelaat en scalp	4 wk	5-ALA	1 hr	1) blauw 2) 595 nm pulsedye laser	2 (30 dg tussentijd)	3) 5-FU 2dd gedurende 4 wk	1 in 5-FU v.w. ernstig erythem	5-FU: 1 heftig erythem, 6 pt. significante erosies/crustae/erythem	> 75% AK verdwenen	75% vs 75% vs 42% (laser) Cum. clearance rate: 79% vs 80% (PDT) vs 60% (laser)	B
Szeimies 2002	Niet geblindeerd Open RCT	193 (699; tot 10 pp.)	Gelaat, scalp, anders	3 mnd	5-ALA	3 hr	rood	1 (gelaat/scalp), 2 (elders)	N2 (twee cycli)	-PDT: 4 pt (1 bijwerking, 2 lost to follow-up, 1 cryo na PDT) -cryo: 5pt (2 bijwerkingen, 2 lost-to-follow-up, 1 v.w. 5 FU gebruik)	43% lokale bijwerkingen vs. 26%	-Complete reductie (%) - Cosmetisch resultaat dorpt en arts (tekstueel)	-69% vs 75% - cosmetisch goed resultaat: 96/98% (arts/pt.) vs. 81/91%	B
Wiegel 2008	Enkel blind	30 (gem. 11 pp.)	Gelaat en scalp	3 mnd	MAL	3 hr	rood	1	MAL met daglicht	1 pt niet	Pijnscore 2/10 bij	-Complete reductie	71% vs	B

	(onderzoeker) RCT								ad 2,5 hr	versche- nen, 5 pt niet bij evaluati e bijwerk ing	daglicht en 6,7/10 bij LED (p=0,0001)	(%)	79% (p=0,1 3)	
--	-------------------	--	--	--	--	--	--	--	-----------	---	--	-----	---------------------	--

Evidencetabel retinoïden

Studie/ jaar	Randomi- satie/Blin- dering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokali- satie keratose	Duur studie/ follow-up	Interventie	Controle	Uitval/ reden	Bij- werkingen/ aard	Effectmaat	Resultaat	Mate van bewijs
Moriarty 1982	gerandom iseerd, dubbelbli nd	RCT (cross- over)	50	-	studie 2 maanden; waarna nog 2 mnd	etretinaat (tigason)	placebo	6 pt met onbekend e reden	droge mond, huidrash, desquama tie, misselijkh eid	-complete respons - partiele respons (50% afname in grootte of 75% minder laesies)	84.1% CR of PR in behandelg roep	B
Kang 2003	gerandom iseerd; blinding onbekend	RCT	90 (5 tot 25 keratosen van > 2 mm)	gelaat, schedels en soms armen en handrug	4 weken tot 9 mnd; follouw- up 9 maanden	adapalene gel 0,1 % vs. 0,3 %	placebo	7 patiënten; huidirritat ie en ander met behandeli ng gerelateer de gebeurteni s	roodheid, peeling, droogheid , branden en jeuk	reductie aantal lesies	In 0,1%- en 0,3% groep duidelijke afname van AK van 0,5 ± 0,9 en 2,5 ± 0,9. p< 0,05 0,3% AP gaf duidelijke verbeterin g na 3, 6 en 9 maanden (p < 0,01)	A2

											62% (P<0,01) en 66% (P<0,01) van de patiënten in adepalene groep 0,1% en 0,3% hadden duidelijke verbetering in vergelijking met 34% behandeld met vehikel.	
Alirezai (1994)	Gerandomiseerd; dubbelblind	RCT	292 (100)	Gelaat, hoofd en armen	24 weken	2dd 0,1 % isotretinoïne creme	placebo	21/100 compliance	Irritatie gelaat, significant vaker bij RA dan bij placebo. 2x conjunctivitis bij	Reductie in aantal AK	Reductie in aantal AK (gelaat 9->5,5), echter niet significant verschillend van placebo	A2

Evidencetabel risicofactoren

Studie/ jaar	Randomisatie/Blin-dering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Foote 2001	ja, dubbelblind	Grote trial, AK als predictor voor BCC en SCC	918 (>dan 10 AK)	onderarmen	4 jaar/follow-up 12,7 mnd	niet genoemd	niet genoemd	BCC en SCC in persoonsjaar en bij de eerder genoemde	De kans op zowel BCC maar met name SCC is duidelijk verhoogd	A2	

								patiënten populatie	(41,06 BCC en 31,98 SCC per 1000 persoonsjaren)		
Dodson 1991	nee, n.v.t.	baserend op andere studies (Marks et al 1986 en 1988) een mathematische risikoberekening 10 jaars kans op SCC van AK	n.v.t. (429)	gehele lichaam	nvt	nvt	nvt	kans op SCC uit AK	6,1% en 10,2%	B	
Suchniak 1997	nee, nee	klinisch AK in histopathologie	42 (50)	hand arms wrists	nvt	nvt	nvt	kans op histopathologisch SCC in klinische AK	36%	B	
Rowe 1992	nee, nee	Review studies met risico factoren voor SCC, zowel recief als metastasering	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	risikofactor en SCC afh. Van locatie en behandeling	A1	
Marks (Arch Derm) 1988	nee,nee	grote vergelijkende bevolkings onderzoek naar de relatie tusse BCC, SCC en	6416 (?)	geen informatie	nvt	nvt	nvt	relatie AK ten opzichte BCC en SCC	Ak wel aan SCC gerelateerd; BCC niet	A2	

		aktinische keratosen (alleen abstract beschikbaar)									
Quaedvlieg 2006	nee, nee	review metname voor behandeling en van verschillende AK	geen informatie	geen informatie	nvt	nvt	nvt	voorkomen van actinische keratosen, voor en nadelen van behandeling met verschillende therapieën	kans tussen 0,025% en 16% per 10jaar	B	mooi omvattende artikel, maar helpt ons niet verder
Mittelbron 1998	nee, nee	In aantallen SCC naar histopathologische teken van AK zoeken	136 AK van 165 SCC	overall	nvt	nvt	nvt	histologische tekenen van AK in SCC	in 82,4 % tekenen van AK gevonden die aannemelijk maakt dat SCC hiervan afkomstig is	B	
Dinehart 1997	nee, nee	AK als predictor voor metastasering in SCC	8 AK van 22 SCC	geen informatie	nvt	nvt	nvt	histologische tekenen van AK in primaire tumor (SCC) bij gemetastaseerd SCC	In 44 % tekenen van AK in en bij primaire tumor van gemetastaseerd SCC	B wel erg kleine aantallen	mogelijk wel bruikbaar voor richtlijn SCC
Marks 1988 (Lancet)	ja, nee	populatie ouder dan 40 jaar in Australië, hoe groot is de kans op	1698	geen informatie	follow-up 5 jr	niet genoemd	nvt	kans op SCC uit AK	0,075 per jaar	A1	grote studie zeer belangrijk, toch methodische fouten

		AK									
Long 1996	ja, nee	Kale mannen met AK (N=30) vegleken met kale contole groep zonder AK (N=21)	30 (?)	Scalp	?	nvt	nvt	Analyse oorzaak AK	minimaal 35 jaar "normale" zon expositie voor het ontwikkele n van AK	B wel erg kleine aantallen	geen goede statistische onderbouw ing
Caforiio 2000	nee, nee	300 patienten met harttransplanta tie op prevalentie huidkanker na aantal jaren	300 (?)	geen informatie	follow-up 4,6 jr	nvt	nvt	voorkomen van huidkanker bij transplantat ie patienten in de loop der tijd	toename kans op huidkanker van 15% (5 jaar) naar 35%(10jaar). Samenhang huidtype, zonexpositi e en AK met huidkanker	A2	suppopulati e, geen preciese samenhang AK en SCC
Lebwohl 2003	nee, nee	review op risikofactor en AK. (huidtype, zonexpositi e, breedtegraa d, hoogte)	geen informatie	geen informatie	nvt	nvt	nvt	kans op AK door verschillen de parameters (huidtype, zonexpositi e, breedtegraa d, hoogte)	14,1 x meer kans op AK met licht huidtype; 2,4x meer kans met veel zonlichtexp ositie; breedtegraa d: UV verdubbeli ng 3x meer AK; hoogte geen cijfers	A2	geen eigen studie, geen samenhang AK en SCC gedocumen teerd
Green 1990	ja, nee	grote trial naar risikofactor	1770 (?)	gelaat	1jaar; follow-up 1 jr	325 lost to follow up	nvt	invloed van verschillen de factoren	de kans op zowel BCC als SCC	A2	

		en in Australie voor BCC en SCC						op ontstaan van BCC en SCC	stijgt aanzienlijk met aantal AK in het gelaat. >20 AK factor 10 voor BCC en factor 11 voor SCC		
Kennedy 2003	ja, nee	grote trial met risikofactor en voor BCC, SCC en melanoom Zonverbran ding en cumulatiev e dosis	966 (?)	geen informatie	retrospectie f	nvt	nvt	invloed van verschillen de factoren (chronische zonexpositie, pijnlijke zonverbran ding) op ontstaan van BCC en SCC	de kans op AK neemt zowel bij pijnlijke zonsverbra ndingen als bij chronische zonlichtexp ositie toe	A2	
Glogau 2000	nee, nee	review van meerdere studies en alle datas vergelijken en nivellieren	geen informatie	geen informatie	afh van studie	nvt	nvt	nivellieren van kansdata van eerdere studies	8% kans op ontstaan van SCC uit AK	A2	alleen abstract (fout bij elsevierscie nce)
Ramsay 2003	ja, nee	klinische trial naar risikofactor en bij transplantat iepatienten	361 (nvt)	geen informatie	9 mnd	nvt	nvt	odds ratio van parameters voor ontstaan NMSC.	AK belangrijke parameter afh. van aantallen SCC 1-10 AK 2,5, 10-100 AK 11,7, >1100 AK 59,8	A2	
Jerant 2000	nee, nee	overzichtar tikel huidkanker	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	geen effectmaat		geen uitspraak mogelijk	mooie omvattende artikel,

											maar helpt ons niet verder
Venna 2005	ja, nee	herkennen AK en bevestigen met histopathologie	18 (meestal 1?)	geen informatie	nvt	nvt	nvt	kliniek vergelijken met histopathologie	74 % overeenkomst klinisch en histopathol AK, 3 SCC, 1 BCC, 1LM	B leuk opzet maar kleine getallen	voor ons allen bruikbaar in die zin dat sommige AK reeds SCC kunnen zijn (13%)

Evidencetabel pathologie (diagnostiek)

Studie/ jaar	Randomisatie/Blindering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/ follow-up	Interventie	Controle	Uitval/ reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat
Yu, 1990	vergelijkend onderzoek, enkel blind, retrospectief	Alle patiënten met een cutane hoorn tussen 1970 en 1989 afd derm Liverpool	643	cornu cutaneum	vergelijk van leeftijd, lokalisatie, geslacht, geometrie en van de laesie.	vergelijkbare groep zonder hoorn	Positief voorspellende waarde	In AK met en zonder hoornvorming vergelijkbaar aantal histologische (micro)invasief groeiende PCC's	B	van de totale groep (643) patiënten hadden slechts 149 een (pre)maligne histologisch beeld
Barnaby, 1997	boek hoofdstuk	DD en behandeling van AK's	-	-	-	-	-	Overzichtsverhaal AK voor wat betreft klinisch beeld, histologische subtypes, differentiaal diagnoses, behandeling en preventie	D	Deels achterhaald en onvolledig artikel

Lever, 1988	vergelijkend onderzoek, enkel blind, prospectief	Alle patienten met klinische diagnose AK	40	plaque of nodus op zonlicht beschreven huddelen, met histologische kenmerken van epidermale dysplasie en dyskeratose, zonder infiltratie in onderliggende dermis	Aanwezigheid van acantholyse, suprabasale splijting, en aanwezigheid van losse cellen. Tevens de mate van dysplasie, ontsteking, acanthose en elastose	Vergelijk groep met acantholyse tov groep zonder acantholyse	Positief voorspellende waarde	Van het totaal 27% AK's met acantholyse, met een significant grotere diameter, komen vaker op gelaat en handen voor, tonen histologisch meer dysplasie en zijn dikker, dan AK's zonder acantholyse. AK met en zonder (Darier-achtige) acantholyse hebben een vergelijkbaar klinisch beeld, leeftijd, geslacht, ontstekingscomponent en elastose	B	Dat AK's met acantholyse dikker zijn en meer dysplasie tonen, doet vermoeden dat er meer potentie is tot invasieve groei.
Guenther, 1999	vergelijkend onderzoek, enkel blind, retrospectief	Alle patienten met een PCC afd. derm. Indianapolis tussen 1996 en 1998	1011	Histologische diagnose PCC	% aanwezige CIS (AK) rond het PCC	intern	Positief voorspellende waarde	983 van de 1011 casus heeft naast het PCC ook een CIS (AK). Stelling: AK is een CIS, het initiele stadium van	B	Advies: term AK verlaten en vervangen door CIS

								een PCC.		
Cockerell, 2000	Mening van deskundige	Histologische diagnose AK, PCC	-	AK	Gradering AK	-	-	Pleidooi voor het gebruik van KIN (keratinocyti c intraepidermal neoplasia) graad I, II en III (of eventueel CIS), Analooq aan de dysplasie gradering van de cervix.	D	De term AK wordt als niet sufficient omschreven.
Berhane, 2001	vergelijkend onderzoek, enkel blind, retrospectief		50	klinische diagnose AK	Vergelijk AK met AAK, IAK en SCC voor wat betreft: heat shock protein HSP27, soort ontstekingscellen, p53, BCL-2, FASL gemedieerde apoptose	AK	Positief voorspellende waarde	In de ontwikkeling van AK naar AAK en IAK en SCC: minder heat shock proteïne, meer inflammatie, p53 en BCL-2 toename, verlies van FAS	B	Model voor tumor progressie

Khanna, 2003	Vergelijkend onderzoek, retrospectief	Diagnose PCC	120	dermatopathologen	<p>Gevraagd werd een vragenlijst in te vullen over de prognostisch voorspellende waarde bij PCC's van het histologische subtype, graad, anatomische diepte groei, dipetegroei in mm, perineurale groei, bloed-/lymfvatinvasie, geassocieerde AK en inflammatie</p>	-	Positief voorspellende waarde	<p>De rapportage van dermatopathologen voor wat betreft cutane PCC's is niet uniform. Het histologisch type, de aanwezigheid van perineurale groei en (lymf)vaat invasie worden genoemd als onderdelen die volgens dermatopathologen de prognose beïnvloeden. Ook de tumor dikte wordt in 55% gedacht een voorspellende waarde te hebben. Al deze onderdelen worden echter niet door iedereen consequent bij de beoordeling benoemd.</p>	D	<p>Een praktisch schema voor beoordeling van cutane PCC's zou meer uniformiteit moeten geven voor de verslaglegging en dus de prognose van deze tumoren.</p>
--------------	---------------------------------------	--------------	-----	-------------------	--	---	-------------------------------	--	---	--