

Actinische keratose

Dr. R.C. Beljaards, drs. R.J. Borgonjen

De richtlijn dateert uit 2010. De tekst van de samenvatting is niet gewijzigd. Het voor actinische keratose in 2013 geregistreerde ingenol mebutaat ontbreekt nog in onderstaande tekst.

Inleiding

De richtlijn Actinische keratose geeft aanbevelingen over voornamelijk de behandeling van patiënten met actinische keratose, 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 is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) hebben de richtlijn geautoriseerd.

Actinische keratose is de meest voorkomende premaligne huidafwijking bij mensen met huidtype I-III en komt zowel als individuele als multipale laesie voor, gekenmerkt door gevarieerd erytheem en irregulaire, ruw aanvoelende verhoorning op de aan zon blootgestelde huid. Chronische expositie aan UV-straling is een belangrijke etiologische factor. Actinische keratosen kunnen zich op drie manieren ontwikkelen: a) regressie, b) persisterende afwijking(en) of c) transformatie naar een plaveiselcelcarcinoom. De hoogte van het risico waarmee actinische keratose op den duur overgaat in een plaveiselcelcarcinoom is niet goed bekend. De kans op maligne ontarding in studies loopt uiteen van

0,025%-16% per laesie per jaar. Aangezien het onmogelijk is te voorspellen welke actinische keratose overgaat in een plaveiselcelcarcinoom, wordt geadviseerd actinische keratosen te behandelen. Er zijn echter meerdere behandelopties, variërend in (cosmetisch) resultaat en bijwerkingen.

Diagnostiek

De diagnose van actinische keratosen is gebaseerd op het klinisch aspect, eventueel aangevuld door histologische bevestiging. Dit is vooral geïndiceerd bij infiltratie onder en rond een actinische keratose. Bij klinische twijfel over de differentiaal diagnose actinische keratose of plaveiselcelcarcinoom is een biopt met voldoende diepte noodzakelijk. Een biopt inclusief de dermis is de enige histologische parameter om onderscheid te maken tussen actinische keratose en plaveiselcelcarcinoom. De aanwezigheid van dermale invasieve groei maakt het verschil tussen een actinische keratose of een plaveiselcelcarcinoom, wat alleen kan worden beoordeeld in een biopt van voldoende diepte.

Behandeling *(zie tabel 1)*

Chirurgische technieken

Curettage, dermabrasie, (shave)excisie

Excisie heeft geen plaats in de behandeling van actinische keratosen tenzij er twijfel bestaat over de diagnose en histologische bevestiging wenselijk is. Uit de spaarzame literatuur kan geen eenduidige conclusie wat betreft de effectiviteit van chirurgische technieken worden getrokken. Curettage, dermabrasie en shave-excisie kunnen aangewend worden voor de behandeling van actinische keratosen. Curettage en shave-excisie kunnen voor solitaire hyperkeratotische actinische keratosen worden ingezet.

Bij multipale laesies over een groter lichaamsoppervlak verdienen niet-chirurgische behandelmodaliteiten de voorkeur.

Tabel 1. Vergelijking tussen de verschillende vormen van behandeling wat betreft voor- en nadelen.

	Cryotherapie	5-FU	Imiquimod	PDT	Oppervlakte technische (chemische peeling/laser)	Opmerkingen
Karakteristieken van actinische keratosen						
(Enkele) solitaire laesie(s)	****	***	***	**	*	
Multipale laesies	**	****	****	****	****	
Hypertrofische actinische keratosen	**	*	*	*	*	Nota bene: curretage is geschikt als therapie voor hypertrofische actinische keratosen
Locatie						
Peri-orbitaal	***	*	*	**	-	
Confluerend op scalp	*	***	***	****	****	
Onder de knie	**	**	**	****	-	
Handrug	****	***	***	****	*	Hypertrofische littekens
Patiëntkarakteristieken						
Patiënten met een mogelijk lage compliantie	****	**	**	****	****	
Patiënten met waarschijnlijk een 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 + /++++

**** is in het algemeen de voorkeursbehandeling

*** is in het algemeen niet de voorkeursbehandeling, maar goed alternatief

** matig alternatief

* niet aanbevolen

#: meer plussen des te beter is het cosmetisch resultaat

#2: meer plussen des te hoger de volledige kosten bedragen voor de betreffende therapie

Fysische technieken

Cryotherapie

Cryotherapie is een veelgebruikte behandeling voor zowel individuele als 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.

Cryotherapie is een effectieve behandeling bij actinische keratosen. Cryotherapie is beschikbaar in technieken die spray- of contactcryotherapie gebruiken. Als medium wordt bijna altijd vloeibare stikstof gebruikt (kookpunt $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$). Vaak worden twee vries-dooicycli toegepast (2x bevriezen met tussentijds ontdooien). Cryotherapie is niet gestandaardiseerd wat betreft frequentie, duur, intensiteit en specificatie van de temperatuur in het bevroren weefsel. Derhalve zijn studies ook moeilijk te vergelijken. Pijn, roodheid, oedeem en blaarvorming kan optreden tijdens en na de behandeling. Vorming van littekenweefsel en hypo- en hyperpigmentatie wordt in 5-20% van de patiënten gezien. De richtlijnwerkgroep is van mening dat wanneer actinische keratosen met cryotherapie behandeld worden, behandeling door middel van cryostaat de voorkeur verdient. De adviescontacttijd is afhankelijk van de grootte en diepte van de laesie. Cryotherapie is een geschikte behandeling voor de patiënt met beperkte solitaire actinische keratosen. Wanneer er sprake is van 'foto-induced field carcinogenesis', dus een grotere regio met zonneshade, kan cryopeeling een alternatief zijn.

PDT

Topicale fotodynamische therapie (PDT) werkt door selectieve destructie op atypische keratinocyten (penetratiediepte 3-4 mm) door lichtactivatie van een fotosensitizer in de aanwezigheid van zuurstof. De neoplastische cellen activeren meer fotosensitizer dan normale cellen. De fotosensitizer maakt zuurstofradicalen

bij belichting, wat resulteert in selectieve fotochemische en fothermale effecten in het belichte weefsel. De gebruikte farmaca dienen als precursor van fotosensitizer protoporfyrine IX, en betreffen 5-aminolevulaanzuur (5-ALA) en derivaten daarvan als het lipofiele methyl aminolevulinaat (MAL). Voor Europa is MAL door de EMA (European Medicines Agency) gelabeld met actinische keratosen als indicatie.

PDT is een effectieve behandeling voor actinische keratosen, qua effectiviteit te vergelijken met cryotherapie. Behandelschema zie tabel 2. De meerwaarde van PDT is gelegen in de inzetbaarheid als behandeling bij uitgebreide actinische keratosen over een groot huidareaal. Voor solitaire afwijkingen is de meerwaarde ten opzichte van eenvoudigere en goedkopere behandelingen niet aangetoond. De inzetbaarheid van PDT wordt beperkt door pijn. Voor bestrijding van deze pijnlijkheid zijn nog geen eenduidige behandelingschema's voorhanden.

Tabel 2. Voorbeeld behandelingschema PDT.

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

Laser

Slechts ablatieve lasersystemen als de CO₂ of Erbium-YAG lasers zijn werkzaam voor actinische keratosen. Deze behandeling wordt slechts ingezet bij uitgebreide laesies zoals volledige gezichtsoppervlak behandeling. Hierbij wordt de huid laag voor laag verdampt totdat de papillaire dermis bereikt is. Bijwerkingen zijn pijn, kans op infectie, pigmentverschuivingen 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 drie tot zes maanden.

In ervaren handen is er een plaats 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 patiënt, 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.

Chemische technieken

Chemische peeling

Chemische peeling is eveneens een ablatieve techniek waarbij een destructie van de epidermis en eventueel onderliggende dermis wordt bewerkstelligd door middel van etsende stoffen als trichloroacetaat, alfahydroxy zuren, zinkchloride of fenolzuur. Het gebruikte chemische medium is bepalend voor de diepte van de peeling en dus voor het effect. Chemische peeling met eenmalige Jessner/TCA 35% is een effectieve behandeling voor uitgebreide en multipole actinische keratosen 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.

Medicamenteuze technieken

5-FU

5-fluorouracil (5-FU) is een topicaal chemotherapeutisch anti-metaboliëet dat klinische laesies vernietigt door blokkering van de methylering reactie van deoxyuridinezuur naar thymidinezuur in de RNA- en DNA-synthese. Voor grote aangedane lichaamsoppervlakten is behandeling met 5-FU 2dd gedurende enkele weken (2-4 weken) een zinvolle therapiekeuze. Nacontrole na drie maanden wordt aanbevolen. Incomplete respons dient te worden nabehandeld. Studies beschrijven lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, kans op infectie, pijn en branderigheid. Deze out-doorbehandeling wordt beperkt door de compliance; om deze zo hoog mogelijk te houden is het van belang de patiënt goed voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen.

Imiquimod

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. Imiquimod 5% is een effectief therapeutisch middel vooral voor de behandeling van een groot aantal actinische keratosen en bij het vermoeden op subklinische actinische keratosen. De aan te bevelen behandelingsduur is vier weken met een frequentie van drie 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 vier weken met een frequentie van drie keer per week. Imiquimod kan leiden tot heftige lokale en soms systemische bijwerkingen; het is daarom van belang de patiënt goed voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen en in de behandelperiode te begeleiden om de compliantie zo hoog mogelijk te houden.

Diclofenac

Diclofenac (een niet-steroidale ontstekingsremmer die aangrijpt op de prostaglandinesynthese) in hyalurongel wordt sinds de jaren negentig toegepast voor de 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. Er is echter tegenstrijdig bewijs over de vraag of diclofenac effectiever is dan placebo voor de behandeling van actinische keratosen.

Behandeling van actinische keratosen met diclofenacgel wordt niet aanbevolen.

Retinoïden

Retinaldehyde is een natuurlijk derivaat van vitamine A. Het heeft effecten vergelijkbaar met retinolzuur. Behalve het tegengaan van de UV-geïnduceerde vitamine A-deficiëntie van de epidermis, heeft retinaldehyde mogelijk een antioxiderend effect en vermindert het aantal zonverbrande cellen. Er is echter onvoldoende bewijs voor het maligniteitsreducerend effect van retinoïden bij de behandeling van actinische keratosen. Primaire behandeling van actinische keratosen door middel van retinoïden wordt daarom niet aanbevolen.

Overige therapieën

De diverse overige therapieën (onder andere masoprocol en colchicine) 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.

Keuze behandeling (zie tabel 1)

Bij de behandelkeuze spelen de volgende factoren een grote rol (zie tabel 3):

Tabel 3. Factoren die een belangrijke rol spelen bij de behandelkeuze.

Factoren
Duur en beloop van de laesies
Lokalisatie
Uitgebreidheid van het aangedane huidareaal
Solitaire of multipele actinische keratosen
Leeftijd
Comorbiditeit
Mentale conditie
Compliantie van de patiënt
Pre-existente (huid)kanker
Aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie)

Wanneer behandeling voor actinische keratosen wordt overwogen, is er een grote variëteit van geaccepteerde en geschikte methoden met voor elke therapie specifieke voor- en nadelen. 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 richtlijnwerkgroep, 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 (solitaire actinische keratosen versus multipele laesies). Op basis hiervan kan in indi-

viduele gevallen een weloverwogen keuze worden gemaakt. De behandeling van patiënten met actinische keratosen blijft een voor de individuele patiënt gekozen behandeling.

Follow-up

De kans op een recidief van behandelde laesies is weliswaar aanwezig, maar de kans op nieuwe actinische keratosen in de zonbeschadigde huid is veel groter. 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 schatten van het risico op nieuwe laesies, waaronder zongedrag en immuunstatus. Daarnaast zal de kans op het ontstaan van nieuwe actinische keratosen ook worden bepaald door het type voorafgaande behandeling. Als hierbij ook de ogenschijnlijk klinisch onbeschadigde tussenliggende huid is meebehandeld, zal die kans wellicht veel kleiner zijn. Het is wenselijk patiënten te instrueren zelfonderzoek van de huid te verrichten en heldere instructies te geven wat te doen als ze een recidief of een nieuwe lesie vermoeden. Het zelfonderzoek dient bij voldoende belichting te worden uitgevoerd. Behalve inspectie, eventueel met een loep, moet de patiënt ook geïnstrueerd worden over het feit dat een actinische keratose vaak beter te voelen is dan te zien door het ruwe oppervlak.

De mate van controle en of controle moet plaatsvinden 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.

De controle moet bestaan uit inspectie en palpatie van het behandelde gebied alsmede inspectie van de gehele huid. Zie tabel 4.

Tabel 4. 'expert-opinion' leidraad voor follow-up.

Follow-upschema voor patiënten met 3 of minder actinische keratosen en zonder non-melanoma huidkanker in de voorgeschiedenis	Controle alleen op basis van (hernieuwde) klachten na zelfcontrole patiënt
Follow-upschema voor patiënten met > 3 actinische keratosen en non-melanoma huidkanker in de voorgeschiedenis en/of risicovol zongedrag en/of gecompromiteerde immuunstatus en/of alleen behandeling gericht op de klinisch beschadigde huid	1 keer per zes maanden gedurende het eerste jaar 1 keer per jaar gedurende het tweede, derde en vierde jaar