

Actinische keratose

Dr. R.C. Beljaards

De oorspronkelijke richtlijn dateert uit 2010 en werd in 2017 herzien. Er werd gekozen voor een gedeeltelijke herziening, waarbij de hoofdstukken *Klinische aspecten*, *Pathologie*, *Therapie*, *Keuze van behandeling* en *Controle* deels werden herzien en twee hoofdstukken (*Preventie* en *De rol van de huisarts*) werden toegevoegd. De andere delen van de richtlijntekst zijn ongewijzigd gebleven.

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), de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) hebben de richtlijn geautoriseerd.

Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende potentieel premaligne huidafwijking bij mensen met een lichte huidskleur. Omdat slechts de minderheid van AK-laesies daadwerkelijk maligne ontardt, kiest de werkgroep ervoor om de term 'potentieel premaligne' te gebruiken, of zoals in de literatuur wordt geopperd: 'indolent lesions of epithelial origin' (IDLE). Actinische keratosen kunnen als individuele of als multipale laesies voorkomen, gekenmerkt door gevarieerd erytheem en irregulaire, ruw aanvoelende verhoorning op de aan zon blootgestelde huid. Chronische expositie aan uvstraling is een belangrijke etiologische factor.

Voor patiënten met uitgebreide actinische keratosen in een groot huidareaal wordt in de dermatologische literatuur vaak de term 'field cancerization' gebruikt. In de richtlijn wordt geadviseerd deze term te verlaten en wordt gesproken van 'actinische veldveranderingen', omdat het gaat om separate laesies met normale tussenliggende huid.

Actinische keratosen kunnen zich op drie manieren ontwikkelen: a) regressie, b) persisterende afwijking(en) of c) transformatie naar een plaveiselcelcarcinoom (PCC). Het is niet aangetoond dat de kans op maligne ontarding groter is wanneer actinische keratosen onbehandeld blijven. Anderzijds is het aangetoond dat ongeveer 10% van de patiënten met actinische keratosen een plaveiselcelcarcinoom ontwikkelt. Ook neemt het relatieve risico op een plaveiselcelcarcinoom toe met het aantal aanwezige actinische keratosen van 1% in geval van minder dan vijf actinische keratosen tot 20% in geval van meer dan twintig. Actinische keratosen moeten dus zeker als een biomarker worden beschouwd. Het hebben van deze afwijkingen geeft aan dat een huid 'at risk' is om een plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen.

Klinische aspecten

Het is bekend dat actinische keratosen zich kunnen ontwikkelen tot plaveiselcelcarcinomen, echter het is onduidelijk welke laesies een hoger risico lopen op maligne ontarding. Op grond van klinische kenmerken kan men onderscheid maken in hoogrisicolaesies en/of hoogrisicopatiënten.

Hoogrisicolaesies

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat actinische keratosen met inflammatie/induratie, een diameter groter dan 1 cm, een snelle toename in omvang, bloeden van de laesie, erytheem of ulceratie een hogere kans hebben op transformatie tot een plaveiselcelcarcinoom. De werkgroep beveelt behandeling aan bij actinische keratosen met bovenstaande kenmerken, die duiden op een verhoogd risico op ontwikkeling tot een plaveiselcelcarcinoom, bij voorkeur door middel van een excisie in verband met de mogelijkheid tot histologisch onderzoek.

Hoogrisicopatienten

Patienten die immuungecompromitteerd zijn, hebben een verhoogd risico op het krijgen van actinische keratosen en het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen. Ook patienten met non-melanoma huidkanker in de voorgeschiedenis hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom uit actinische keratosen. Deze patienten verdienen bijzondere aandacht.

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 biopsie met voldoende diepte noodzakelijk. Een biopsie inclusief de dermis is de enige methode 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 biopsie van voldoende diepte.

Behandeling *(zie tabel 1 en 2)*

Noodzaak/wenselijkheid behandeling

Het is om oncologische redenen niet noodzakelijk solitaire actinische keratosen te behandelen indien het risico op maligne transformatie niet hoog wordt geschat en de patient zelf kan controleren. Gezien het feit dat actinische keratosen ook klachten geven, is het aan de patient of hij/zij zich laat behandelen. Er zijn meerdere factoren die de oncologische noodzaak tot behandeling doen toenemen: a) meerdere laesies/actinische veldveranderingen; b) hoogrisicopatienten en c) hoogrisicolaesies (zie volledige richtlijn).

Behandel mogelijkheden

Hieronder worden verschillende behandelmodaliteiten besproken, waarbij gekeken werd naar effectiviteit, bijwerkingen en kosten.

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 uitsluiting van een plaveiselcelcarcinoom 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 nietchirurgische behandelmodaliteiten de voorkeur.

Fysische technieken

Cryotherapie

Cryotherapie is een veelgebruikte behandeling voor zowel individuele als multipale actinische keratosen. Cryotherapie is een aselectieve techniek, wat wil zeggen dat cryotherapie zowel atypische als normale keratinocyten 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° C). Vaak worden twee vriesdooicycli toegepast (2x bevroren 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 kunnen optreden tijdens en na de behandeling. Vorming van littekenweefsel en hypo- en hyperpigmentatie wordt in 520% 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 patient met beperkte solitaire actinische keratosen. Wanneer er sprake is van 'fotoinduced field carcinogenesis', dus een grotere regio met zonneshade, kan cryopeeling een alternatief zijn.

Conventionele PDT

Topicale fotodynamische therapie (PDT) werkt door selectieve destructie op atypische keratinocyten (penetratiediepte 34 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 fotothermale effecten in het belichte weefsel. De gebruikte farmaca dienen als precursor van fotosensitizer protoporphyrine IX, en betreffen 5aminolevulaanzuur (5ALA) en derivaten daarvan als het lipofiele methylaminolevulinaat (MAL). PDT is een effectieve behandeling voor actinische keratosen. Behandelingschema zie tabel 1. 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 pijnlijke pijn zijn nog geen eenduidige behandelingschema's voorhanden.

Tabel 1. Voorbeeld behandelingschema PDT.

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

Daglicht PDT

Daglicht als lichtbron bij PDT kent een goede effectiviteit (voornamelijk graad I actinische keratosen) en wordt door de patiënt beter verdragen dan de conventionele PDT, omdat het nagenoeg pijnvrij is uit te voeren. Daglicht PDT kan worden ingezet in geval van: a) dunne laesies (type I actinische keratosen) en b) bij uitgebreide afwijkingen over een groot huidareaal. De applicatie vooraf van een chemische sunblocker (SPF \geq 30) strekt tot de aanbeveling. Daarnaast dient de behandeling te worden beperkt tot dagen met voldoende daglicht in de atmosfeer (maart-oktober).

Laser

Slechts ablatieve lasersystemen als de CO₂ of ErbiumYAG-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/ErbiumYAG-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 patienten 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, alfahydroxyzuren, 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 5FU-behandeling, vooral bij patienten die een eenmalige behandeling wensen en patienten waarbij de compliantie als laag wordt ingeschat.

Medicamenteuze technieken

5-FU

5-fluorouracil (5FU) is een topicaal chemotherapeutisch antimetabool dat klinische laesies vernietigt door blokkering van de methylatiereductie van deoxyuridinezuur naar thymidinezuur in de RNA- en DNA-synthese. Voor grote aangedane lichaamsoppervlakten is behandeling met 5FU 2dd gedurende enkele weken (24 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 outdoorbehandeling wordt beperkt door de compliance; om deze zo hoog mogelijk te houden is het van belang de patient goed voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen.

Imiquimod

Imiquimod 5% is een tolllike receptor (TLR) 7agonist 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 groter 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. Therapieevaluatie 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 patient goed voor te lichten over de te verwachten bijwerkingen en in de behandelperiode te begeleiden om de compliance zo hoog mogelijk te houden.

Diclofenac

Diclofenac (een nietsteroidale 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 patient 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 deuvgeïnduceerde 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

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 multipele actinische keratosen, leeftijd, comorbiditeit, mentale conditie en therapietrouw van de patiënt, pre-existente (huid)kanker en de aanwezigheid van andere risicofactoren (immunosuppressie).

Wanneer behandeling voor actinische keratosen overwogen wordt is er een grote variëteit van geaccepteerde methoden. 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. In een recente Cochrane review (2016) waarin 24 verschillende behandelmodaliteiten in 83 studies worden vergeleken, wordt geconcludeerd dat de therapieën over het algemeen vergelijkbaar effectief zijn. Toch heeft de werkgroep, gesteund door eigen ervaringen en buitenlandse richtlijnen, getracht een globale keuze te maken wat betreft de geschiktheid van een therapie (zie tabel 2). Hierbij is rekening gehouden met de karakteristieken van de actinische keratose (graad van de laesie en enkele actinische keratosen versus multipele laesies). Op basis hiervan kan in individuele gevallen een weloverwogen keuze worden gemaakt. De behandeling van patiënten met actinische keratosen blijft een voor de individuele patiënt gekozen behandeling.

Tabel 2. Vergelijking tussen de verschillende vormen van behandeling wat betreft voor- en nadelen.

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

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

** Curettage is bedoeld als solitaire behandeling.*

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

+++ = In het algemeen de voorkeursbehandeling;

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

+ = Matig alternatief;

- = Niet aanbevolen.

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 patient moet worden gewezen op de hoge waarschijnlijkheid van ontwikkeling van nieuwe actinische keratosen in zijn/haar toekomst. Gezien de hoge prevalentie van actinische keratosen onder de Nederlandse bevolking is het ondoenlijk 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. 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 laesie 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.

Op grond van de gevonden literatuur kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden wat betreft de gewenste follow-upfrequentie na behandeling van actinische keratosen. Maar gelet op de hoge incidentie van actinische keratosen en de kans op recidief, afgezet tegen de lage kans op maligne transformatie, is nacontrole door de medisch professional niet noodzakelijk. Follow-up kan beperkt worden tot patiënten met hoogrisicolaesies, actinische veldveranderingen en non-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis en/of gecompromitteerde immuunstatus bijvoorbeeld 1 keer per 6 tot 12 maanden.

Rol van de huisarts

Voor de huisarts is er een rol bij de preventie en de behandeling van solitaire actinische keratosen en bij beperkte multipiele actinische keratosen. Daartoe staat de huisarts cryotherapie en als farmacon 5-fluorouracil ter beschikking. Verder is er een rol voor de huisarts in de preventie van actinische keratosen. Zie hiervoor ook de NHG standaard 'Verdachte huidafwijkingen 2017'.