

Veldbehandeling van actinische keratosen

Pim Keurlings, Carla Nij Bijvank, Satish Lubeek, Kevin Hueskes, Hans Alkemade

Actinische keratose is een zeer frequent gediagnosticeerde huidafwijking in de huisartsenpraktijk. De meeste huisartsen zullen voor de behandeling ervan bijna automatisch grijpen naar het wattenstaafje of de spuitbus met vloeibare stikstof. Jaar in jaar uit opnieuw een bezoek op het spreekuur voor cryotherapie vormt dan geen uitzondering. Een zeer goede – zo niet betere – alternatieve behandeling vormt veldbehandeling met 5-fluorouracil, zeker bij meer en/of grotere actinische keratosen. Deze behandeling verlaagt het recidiefrisico sterker dan cryotherapie. Veldbehandeling verdient een grotere bekendheid en is minder ‘spannend’ dan veel huisartsen denken.

Actinische keratose (AK) is een zeer veel voorkomende, potentieel premaligne huidafwijking, die ontstaat als gevolg van cumulatieve uv-expositie.¹ De prevalentie onder Nederlandse personen van 50 jaar of ouder zou 24% zijn.² Door vergrijzing en uv-expositiegedrag neemt de incidentie van AK daarnaast nog steeds toe. Het is dan ook niet verrassend dat zowel huisartsen als dermatologen steeds vaker geconfronteerd worden met AK.³⁻⁵ De risicofactoren voor het ontwikkelen van AK hangen voornamelijk samen met (vatbaarheid voor) uv-schade: de mate van uv-expositie (bijvoorbeeld door zonnebaden, werk buitenshuis of gebruik van zonne-apparatuur), een licht huidtype, oudere leeftijd, mannelijk geslacht en chronische immuuncompromittering (in het bijzonder na een orgaantransplantatie).^{6,7} Een aanzienlijk deel van de personen met AK heeft meerdere laesies in uitgebreidere aangedane velden.⁶ In deze gevallen spreken we van ‘actinische veldveranderingen’ (voorheen ook wel *field cancerization* genoemd).⁷

NATUURLIJK BELOOP

AK's kunnen veranderen in een (in-situ) plaveiselcelcarcinoom (PCC). Hoewel het risico van individuele AK als laag geschat wordt (< 1%/jaar), neemt de kans bij uitgebreide AK's op het ontstaan van (in situ) PCC toe.^{8,9} Een deel van de AK's kan spontaan in regressie gaan, maar recidiveert ook vaak weer.^{8,10} Patiënten met AK hebben, naast een verhoogd risico op PCC, ook een verhoogd risico op andere uv-geïnduceerde huidmaligniteiten (basaalcelcarcinoom, ziekte van Bowen, melanoom), wat verklaard kan worden door uv-expositie als overkoepelende risicofactor.⁹

ANAMNESE

Breng bij patiënten met (het vermoeden op) AK de eerdergenoemde risicofactoren en dermatologisch voorgeschiedenis in kaart.¹⁰ Inventariseer daarnaast het tijdsbeloop van de laesie(s) en de eventuele klachten. In veel gevallen is AK asymptomatisch, maar het kan ook klachten veroorzaken, waaronder gevoeligheid of jeuk. Daarnaast geven patiënten geregeld aan problemen te hebben met de cosmetische gevolgen.⁷ Wees alert op een PCC wanneer er sprake is van een snelle toename in omvang, (druk)pijn, bloeding en/of ulceratie.¹¹ Dergelijke klachten kunnen ook wijzen op andere vormen van huidkanker.

LICHAMELIJK EN AANVULLEND ONDERZOEK

AK komt voor op de veel aan uv-straling blootgestelde huid, voornamelijk het hoofd-halsgebied en de handruggen. Het klinische beeld wordt gekenmerkt door ruw aanvoelende (hyperkeratotische), huidkleurige tot soms witte of lichtbruine papels met een oppervlakkig aspect (afwezigheid van induratie) [figuur 1]. Let op voorspellende factoren voor (transformatie tot) PCC: AK met inflammatie en/of induratie, een diameter > 1 cm, drukpijn, bloeding, erytheem en/of ulceratie.¹¹ Voer naast de lokale inspectie ook een gehele huidinspectie uit, want patiënten met AK hebben een verhoogd risico op een uv-gerelateerde huidmaligniteit.^{7,10} Let dan ook meteen op kenmerken die informatie geven over 1) de vatbaarheid voor uv-schade (bijvoorbeeld een lichte huid, blauwe ogen, blond of rood haar en de aanwezigheid van sproeten) en 2) de mate van reeds opgelopen uv-schade (bijvoorbeeld diepe rimpels, teleangiëctasieën en pigmentverschillen).

De diagnose AK stel je doorgaans op basis van het klinische beeld. In sommige gevallen kan dermatoscopie je helpen bij het stellen van de diagnose – mits je daarin voldoende getraind bent. Bij diagnostische twijfel kun je een stansbiopt nemen, bijvoorbeeld ter uitsluiting van de ziekte van Bowen of PCC.^{7,10}

BEHANDELING IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

Bij een wens tot behandeling kunnen een of enkele kleine AK's doorgaans prima behandeld worden met vloeibare stikstof (cryotherapie). In deze gevallen kun je, mede afhankelijk van de algehele gezondheidssituatie van een patiënt en het vermo-

DE KERN

- Actinische keratose is een potentieel premaligne huidafwijking met een hoge en nog steeds stijgende incidentie. Bij meer en/of grotere actinische keratosen zijn patiënten doorgaans gebaat bij behandeling.
- Een veldbehandeling heeft als belangrijk voordeel ten opzichte van cryotherapie dat ook subklinische actinische keratosen worden meebehandeld, wat het risico op een recidief binnen het behandelde gebied aanzienlijk verlaagt. De meest (kosten)effectieve veldbehandeling is 5-fluorouracilcrème.
- Veldbehandeling met 5-fluorouracilcrème is zeer goed toepasbaar in de huisartsenpraktijk. Van belang zijn vooral goede voorlichting van de patiënt en een adequaat controlebeleid.

Figuur 1

Actinische keratose



Foto's: Satish Lubbeek

gen tot periodieke zelfinspectie van het aangedane gebied, ook kiezen voor een afwachtend beleid.

Bij grotere aantallen en/of grotere AK's (in de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen: ≥ 5 AK's en/of een AK met een diameter ≥ 1 cm) zijn patiënten doorgaans gebaat bij behandeling.¹⁰ Veldbehandeling heeft dan de voorkeur. Voordeel daarvan (boven cryotherapie) is dat je er ook subklinische AK's mee kunt behandelen en dat die het recidief risico binnen het behandelde gebied aanzienlijk verkleint.

Binnen de huisartsenpraktijk bestaat – in lijn met de NHG-Standaard – vooral ervaring met veldbehandeling met het lokale chemotherapeutikum 5-fluorouracilcrème (5FU), dat de DNA-synthese van atypische keratinocyten remt.¹⁰ De meest recente versie van de tweedelijnsrichtlijn Actinische keratose beveelt 5FU ook aan als eerstekeusveldbehandeling voor AK.⁷ Deze aanbeveling is grotendeels gebaseerd op de uitkomsten van een gerandomiseerd Nederlands onderzoek naar de effectiviteit van de verschillende veldbehandelingen, waarbij behandeling met 5FU het meest (kosten)effectief bleek.^{12,13} Bij patiënten met ernstige AK is aangetoond dat veldbehandeling met 5FU het risico verlaagt om in het aangedane gebied een PCC te ontwikkelen. Een placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek onder Amerikaanse veteranen met ernstige AK toonde aan dat 1 jaar na veldbehandeling met 5FU 1% van de patiënten een PCC had ontwikkeld, vergeleken met 4% van de patiënten in de placebogroep.¹⁴ Of veldbehandeling met 5FU ook kan leiden tot een risicoreductie op het ontwikkelen van een PCC bij patiënten met milde tot matige AK (het overgrote deel van de patiënten) is niet duidelijk.

Alternatieve veldbehandelingen voor AK, die in Nederland voornamelijk door de dermatoloog worden uitgevoerd, zijn onder andere imiquimodcrème en fotodynamische therapie (PDT). Imiquimodcrème induceert een lokale immunrespons en dient gedurende 4 weken (afhankelijk van de concentratie) eenmaal per dag tot 3 keer per week gesmeerd te worden in de meest toegepaste concentratie (5%). PDT maakt gebruik van een fotosensibiliserende crème (methylaminolevulinaat), gevolgd door eenmalige belichting met kunstmatig licht of daglicht. Deze behandelingen worden vooral toegepast wanneer 5FU eerder onvoldoende effect heeft gehad en/of wanneer de verwachting is dat de patiënt zich onvoldoende aan het smeerschema van 5FU zal houden. Bij het maken van een behandelkeuze is het belangrijk om de bovengenoemde noodzaak tot behandeling, de patiëntvoorkeuren, de behandelvoorgeschiedenis en de haalbaarheid/toepasbaarheid van de behandeling mee te wegen.⁷

VELDBEHANDELING MET 5-FLUOROURACILCRÈME

Wees voordat je tot behandelen met 5FU overgaat alert op de contra-indicaties zwangerschap en lactatie. Adviseer mannen en vrouwen in de vruchtbare levensfase tijdens 5FU-gebruik en tot 3 maanden erna anticonceptie te gebruiken. Maak bij ouderen die 5FU op de onderbenen gebruiken een inschatting van het risico op vertraagde wondgenezing op deze lokalisatie, die tot ulcus cruris kan leiden.¹⁰

Een andere belangrijke voorbereidende stap is goede voorlichting over de toepassing. Hierbij kun je gebruikmaken van de informatie op Thuisarts.nl of Huidziekten.nl. Een gebied van 500 cm² (20 x 25 cm) kun je in 1 keer behandelen, bijvoorbeeld de (kalende) kruin in combinatie met het voorhoofd, of juist het gehele aangezicht.

Voor je met de behandeling begint kun je met de patiënt bespreken of je keratotische laesies eerst met eenmalige curettage behandelt (bijvoorbeeld met een mesje of ringcurette) of de patiënt enkele dagen laat smeren met een ontschilferende zalf (bijvoorbeeld salicylzuur 10% in vaseline). De 5FU-crème (50 mg/gram) wordt vervolgens tweemaal per dag dun over het gehele huidveld aangebracht gedurende 3 tot 4 weken (afhankelijk van hoe snel de huid erosief wordt, zie verderop). Het is niet bezwaarlijk wanneer de crème op stukjes (ogenschijnlijk) gezonde huid terecht komt: gezonde huid reageert niet op 5FU. Omdat het een lokaal chemotherapeutikum betreft, moet de patiënt na gebruik de handen goed wassen en contact met (de huid direct rondom) ogen en slijmvliezen vermijden. Ook dient de patiënt de behandelde huid tegen de zon te beschermen (met kleding of een pet) en niet af te dekken met een pleister of verband.

Cruciaal in de uitleg is het te verwachten effect van de crème. Overall waar zich AK en ook nog niet zichtbare zonneshade bevindt, zullen erytheem en uiteindelijk oppervlakkige erosies en/of crustae ontstaan [figuur 2]. Dit is geen bijwerking van de crème, maar juist het gewenste effect. In de derde en (eventueel) vierde week kan dit gepaard gaan met een licht schrijnende pijn of jeuk, vooral nadat de patiënt de crème weer heeft aangebracht.

Vanwege dit effect en de mogelijke (milde) klachten, is het verstandig om samen met de patiënt te bepalen wat de meest geschikte periode voor de behandeling is (denk aan bijvoorbeeld feestjes en representatieve taken). Omdat het aan te raden is om blootstelling aan uv-licht te vermijden, heeft behandeling in het najaar of de winter enige voorkeur.

Maak zo nodig een tweede afspraak vóór de daadwerkelijke start van de behandeling, zodat de patiënt de verstrekte informatie rustig heeft kunnen overdenken en/of nalezen, en je eventueel instructies kunt herhalen. Hierna kan de behandeling van start gaan [figuur 3].

Controle vindt in elk geval 3 maanden na het voltooien van de behandeling plaats om te beoordelen of alle AK's weg zijn. In de praktijk is het zinnig om het 5FU-gebruik al na 3 weken te controleren. Je ziet dan of de huid goed reageert en kunt de therapietrouw beoordelen. In deze fase beginnen patiënten het soms lastig te krijgen en kunnen ze gaan twijfelen aan de behandeling. Wanneer er al veel erosies zijn ontstaan, kun je de behandeling staken. De meeste patiënten kun je echter aanmoedigen om de behandeling nog een vierde week vol te houden.

Nadat de behandeling is gestopt treedt vrij snel, doorgaans binnen 2 weken, herstel op van de laesies. Deze herstelfase kan wel gepaard gaan met een trekkerig gevoel van de huid, waarvoor je een indifferente crème of zalf kunt voorschrijven.

Figuur 2



a Voorafgaand aan behandeling met 5FU



b Tijdens behandeling met 5FU [3 weken na start: voldoende behandeldeffect om de vierde week achterwege te laten]



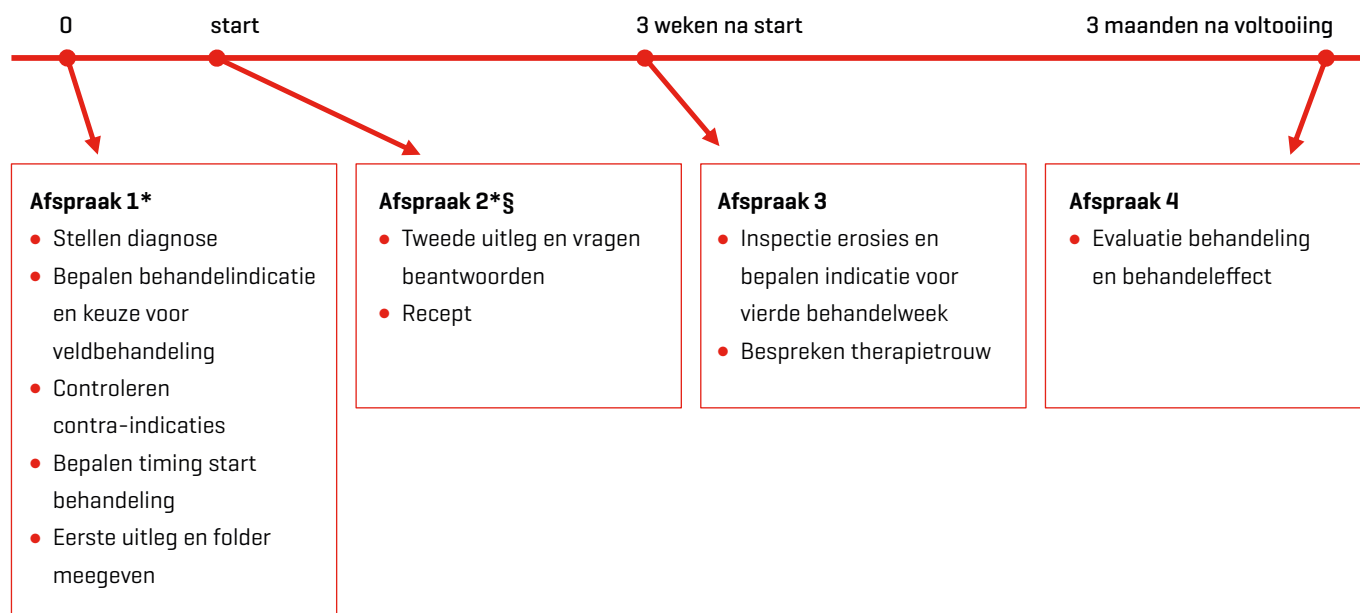
c Na behandeling met 5FU [4 weken na voltooiing]

Foto's: Kevin Hueskes

Secundaire impetiginisatie, waarvoor behandeling met een antibacteriële crème (zoals fusidinezuur) nodig is, komt zelden voor.

Bij controle na 3 maanden zijn patiënten over het algemeen zeer tevreden over het resultaat van de behandeling. Soms is daarmee een einde gekomen aan een jarenlange cryobehandeling.

Figuur 3



* Een deel van de invulling van afspraak 1 zou ook in afspraak 2 kunnen plaatsvinden.

§ Afspraak 2 kan eventueel ook telefonisch of digitaal plaatsvinden.

WANNEER ALSNOG VERWIJZEN NAAR DE DERMATOLOOG?

Wanneer de respons 3 maanden na een therapietrouwe behandeling incompleet is, kun je de patiënt het beste doorverwijzen naar de dermatoloog. Als een patiënt geen verwijzing wil, is stansbiopsie nodig om de diagnose AK te bevestigen, voordat je de behandeling (cryotherapie of 5FU) herhaalt.¹⁰

ERVARINGEN VAN HUISARTSEN MET 5-FLUOROURACIL

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de meeste huisartsen van mening zijn dat de behandeling van AK (inclusief veldbehandeling) doorgaans in de eerste lijn kan plaatsvinden en dat ze ook in grote mate bereid zijn deze behandelingen uit te voeren.^{3,15-17} Toch verwijzen huisartsen patiënten met AK nog geregeld door naar de dermatoloog, vaak met een indicatie voor veldbehandeling als reden.^{3,4,17}

Huisartsen ervaren enkele belangrijke barrières in de toepassing van 5FU als veldbehandeling: 1) onvoldoende kennis, ervaring en/of training, 2) de lokale huidreactie als gevolg van de behandeling, 3) een gebrek aan tijd en/of capaciteit, en 4) de nadrukkelijke wens van de patiënt om verwezen te worden naar een dermatoloog.¹⁵⁻¹⁷

Wat ons betreft blijven voldoende scholing en het opdoen en onderhouden van ervaring belangrijk voor het bevorderen van de toepassing van de veldbehandeling van AK in de eerste lijn. Het clusteren van ervaring bij huisartsen met een bovengemiddelde interesse voor dermatologie binnen een groepspraktijk kan hier mogelijk positief aan bijdragen. Ook de beschikbaarheid van andere vormen van veldbehandeling voor AK en nieuwe ontwikkelingen op dit vlak bieden mogelijk kansen. Een breder behandelarsenaal kan helpen om voor meer patiënten een passende behandeling te kiezen op

basis van onder andere de te verwachten therapietrouw, lokale huidreacties en eerdere behandelervaringen. Onvoldoende tijd en/of capaciteit ervaren als huisarts blijft uiteraard een belangrijk en terecht aandachtspunt en vraagt een bredere discussie en oplossingsrichting. ■

LITERATUUR

1. George CD, Lee T, Hollestein L, Asgari MM, Nijsten T. Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2024 Mar 15;190:465-76.
2. Flohil SC, Van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, De Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133:1971-8.
3. Noels E, Hollestein L, Van Egmond S, Lugtenberg M, Van Nistelrooij L, Bindels P, et al. Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care: a complementary database analysis. *Br J Dermatol* 2019;181:544-53.
4. Marra E, Van Rijsingen MCJ, Alkemade JAC, Groenewoud JMM, Hueskes KE, Nij Bijvank CHM, et al. The effect of a dermatological training programme on the diagnostic skills and quality of referrals for suspicious skin lesions by general practitioners. *Br J Dermatol* 2021;184:538-44.
5. Trejić S, Peters HJG, Lubeek SFK, Van de Laar FA. Diagnostic accuracy of skin cancer by family physicians. *J Am Board Fam Med* 2021;34:984-90.
6. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:709-17.
7. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Actinische keratose (AK). Herziening 2021. Geraadpleegd op 15 maart 2024.
8. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth

-
- E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
9. Tokez S, Alblas M, Nijsten T, Pardo L, Wakkee M. Predicting keratinocyte carcinoma in patients with actinic keratosis: development and internal validation of a multivariable risk-prediction model. *Br J Dermatol* 2020;183:495-502.
 10. NHG-werkgroep Verdachte huidafwijkingen. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen. richtlijnen.nhg.org. Utrecht: NHG, 2017. Geraadpleegd op 15 maart 2024.
 11. 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.
 12. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, Van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2019;380:935-46.
 13. Jansen MHE, Kessels J, Merks I, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K, et al. A trial-based cost-effectiveness analysis of topical 5-fluorouracil vs. imiquimod vs. ingenol mebutate vs. methyl aminolaevulinate conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2020;183:738-44.
 14. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2018;154:167-74.
 15. Van Rijnsingen MCJ, Van Bon B, Van der Wilt GJ, Lagro-Janssen ALM, Gerritsen MJP. The current and future role of general practitioners in skin cancer care: an assessment of 268 general practitioners. *Br J Dermatol* 2014;170:1366-8.
 16. Noels EC, Wakkee M, Van den Bos RR, Bindels PJE, Nijsten T, Lugtenberg M. Substitution of low-risk skin cancer hospital care towards primary care: a qualitative study on views of general practitioners and dermatologists. *PLoS One* 2019;14:e0213595.
 17. Verhoeven C, Claessens Z, Lubeek SFK, Scher HJ. Needs and challenges among general practitioners in the management of actinic keratosis: a qualitative study. *BMC Prim Care* 2023;24:260.

Keurlings PAJ, Nij Bijvank CHM, Lubeek SFK, Hueskes KF, Alkemade JAC. Veldbehandeling van actinische keratosen. *Huisarts Wet* 2024;67:DOI:10.1007/s12445-024-2914-y.
NEO Huisartsenzorg, Nijmegen: P.A.J Keurlings, huisarts, medisch manager, p.keurlings@neohuisartsenzorg.nl; C.H.M. Nij Bijvank, huisarts, voorzitter commissie Kwaliteit, Veiligheid en Scholing. Radboudumc, afdeling Dermatologie, Nijmegen: dr. S.F.K. Lubeek, dermatoloog, zorgprogrammaleider huidtumoren. Gezondheidscentrum Hazenkamp, Nijmegen: K.F. Hueskes, huisarts. Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Dermatologie, Nijmegen: dr. J.A.C. Alkemade, dermatoloog.
Mogelijke belangenverstreming: niets aangegeven.