

# Bijlagedocument

## Richtlijn Actinische Keratose

### Herziening 2021



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon 030-2006800

E-mail [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)

Website [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl)

# Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE .....	2
BIJLAGE 1: VERANTWOORDING .....	4
GELDIGHEID .....	4
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF .....	4
IMPLEMENTATIE.....	4
BELANGENVERKLARING .....	4
WERKWIJZE .....	4
AUTORISATIE.....	9
REFERENTIES .....	9
BIJLAGE 2: OVERZICHT WERKGROEPEN EN BETROKKEN PARTIJEN .....	10
BIJLAGE 3: BELANGENVERKLARINGEN (2021) .....	13
BIJLAGE 4: LITERATUURANALYSE (2021) .....	15
CONVENTIONELE MAL-PDT VERSUS PLACEBO .....	19
MAL-PDT VERSUS CRYOTHERAPIE .....	22
MAL-PDT VERSUS 5-FLUOROURACIL .....	24
MAL-PDT VERSUS IMIQUIMOD .....	27
MAL-PDT (ROOD, WIT, BLAUW LICHT) VERSUS DAGLICHT PDT .....	30
MAL-PDT VERSUS LASER .....	34
IMIQUIMOD VERSUS PLACEBO .....	36
IMIQUIMOD VERSUS 5-FLUOROURACIL .....	41
IMIQUIMOD VERSUS CRYOTHERAPIE.....	44
5-FLUOROURACIL VERSUS PLACEBO .....	46
5-FLUOROURACIL VERSUS CRYOTHERAPIE .....	49
5-FLUOROURACIL VERSUS LASER .....	51
CHEMISCHE PEELING VERSUS 5-FLUOROURACIL EN LASER .....	53
BIJLAGE 5: NETWERK META ANALYSE (2021).....	55
BIJLAGE 6: ZOEKSTRATEGIEËN .....	61
HERZIENING 2021 .....	61
HERZIENING 2017 .....	65
BIJLAGE 7: EXCLUSIETABELLEN.....	71
EXCLUSIETABEL SEARCH 2021 .....	71
EXCLUSIETABELLEN OUDE RICHTLIJN (2015) VS NIEUWE RICHTLIJN (2021) .....	73
BIJLAGE 8: TABELLEN KARAKTERISTIEKEN GEÏNCLUDEERDE STUDIES .....	75
KARAKTERISTIEKEN EN RESULTATEN VAN GEÏNCLUDEERDE STUDIES 2021 .....	75
KARAKTERISTIEKEN EN RESULTATEN VAN GEÏNCLUDEERDE STUDIES 2017 .....	121
BIJLAGE 9: RISK OF BIAS TABELLEN (2021) .....	133
RISK OF BIAS TABELLEN - INTRA- EN EXTRAMURALE VELDBEHANDELINGEN ACTINISCHE KERATOSE 2021 .....	133
OBSERVATIONELE STUDIES - INTRA- EN EXTRAMURALE VELDBEHANDELINGEN ACTINISCHE KERATOSE (2021) .....	153
BIJLAGE 10: SUMMARY OF FINDINGS TABELLEN GRADE (2021) .....	155
BIJLAGE 11: OVERZICHT KENNISLACUNES (2021) .....	182
BIJLAGE 12: IMPLEMENTATIEPLAN (2021) .....	183
INLEIDING .....	183
WERKWIJZE .....	183
FASE 1 HERZIENING VAN DE RICHTLIJN (2020-2021) .....	183
FASE 2 VERSPREIDING VAN DE RICHTLIJN (2021) .....	183

FASE 3 IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN IN DAGELIJKE PRAKTIJKVOERING (2021-2022).....184

# Bijlage 1: Verantwoording

---

## **Geldigheid**

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep grotendeels in stand gehouden. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update).

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van deze richtlijn actinische keratose en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

## **Inbreng patiëntenperspectief**

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de zitting neming van een patiënt in de werkgroep en de opname van een module over patiëntenvoorlichting. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenvereniging Huid Nederland.

## **Implementatie**

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn(module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt via het internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Tevens zal een samenvatting worden gemaakt. De voorlichtingsfolder van de NVDV zal worden afgestemd op de richtlijn. Het volledige implementatieplan is opgenomen in het bijlagedocument.

## **Belangenverklaring**

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in [Bijlage 3: Belangenverklaringen \(2021\)](#).

## **Werkwijze**

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Onderstaand is de methode stapsgewijs beschreven.

### Knelpuntenanalyse

In de voorbereidingsfase heeft een bijeenkomst plaatsgevonden waarvoor alle belanghebbenden zijn uitgenodigd. In deze bijeenkomst zijn knelpunten aangedragen door de werkgroepleden; NVDV, NHG, V&VN en HPN. Tevens werden uitgenodigd Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging Ziekenhuizen (NVZ), Zorginstituut Nederland (ZiNL), Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Voor een volledig overzicht wordt verwezen naar [Bijlage 2: Overzicht werkgroepen en betrokken partijen](#).

### Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse heeft de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Daarbij inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

### Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen en consultatie van experts. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. Literatuur is geselecteerd op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in [Bijlage 6: Zoekstrategieën](#).

### Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR - voor systematische reviews; Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa - voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

### Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen zijn overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs (2021)

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>

#### B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008) en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE-criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

#### C) Voor vragen over de waarde van meet- of classificatie-instrumenten (klinimetrie)

Deze instrumenten werden beoordeeld op validiteit, intra- (test-hertest) en inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid, responsiviteit (alleen bij meetinstrumenten) en bruikbaarheid in de praktijk. (naar keuze: optie-1 'Bij ontbreken van een gouden standaard, werd een beoordeling van de bewijskracht van literatuurconclusies achterwege gelaten.' Of optie-2 'De kracht van het wetenschappelijk bewijs werd bepaald met de generieke GRADE-methode').

#### Beoordelen van het niveau van het wetenschappelijke bewijs (oude modules)

Bij de EBRO-methode (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) wordt een andere classificatie voor de beoordeling van de kwaliteit van studies aangehouden (van Everdingen 2004). Hierbij ligt de belangrijkheid van de uitkomstmaten niet van tevoren vast en is er geen vastgelegde procedure voor upgraden en downgraden van bewijs, zoals die bij GRADE geldt.

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch accuratesse-onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)		
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bij het werken volgens de EBRO-methode zijn op basis van de beschikbare literatuur een of meerdere conclusies geformuleerd. Afhankelijk van het aantal onderzoeken en de mate van bewijs is een niveau van bewijskracht toegekend aan de conclusie (van Everdingen 2004).

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

#### Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in één of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overkoepelende bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overkoepelende conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

#### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk. Door gebruik te maken van de Guideline Development Tool werd het Evidence to decision framework conform GRADE methodiek toegepast. Alle werkgroepleden hebben systematisch antwoord gegeven op vragen over de grootte van het effect en grootte van negatieve consequenties, waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten en kosteneffectiviteit, beschikbaarheid van voorzieningen, aanvaardbaarheid, en overwegingen voor subgroepen in de patiëntenpopulatie. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

#### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

#### Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg

#### Indicatorontwikkeling

Er werden geen indicatoren ontwikkeld voor deze richtlijn.

#### Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling beschreven (zie [Bijlage 11: Overzicht Kennislacunes](#)).

#### 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 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. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de



richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is. Informatie over kosten zoals beschreven in de richtlijn is gebaseerd op beschikbare gegevens ten tijde van schrijven.

#### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, (patiënt) organisaties en stakeholders voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter autorisatie door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

### **Autorisatie**

De richtlijn is geautoriseerd door de NVDV op 10-06-2021. De richtlijn is tevens geautoriseerd door NHG, V&VN en HN

### **Referenties**

- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G.,... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842.
- Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Utrecht, 2015
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. <https://www.demedischspecialist.nl/publicaties/medisch-specialistische-richtlijnen-20-rapport>
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html)
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E.,... & Bossuyt, P. (2008). Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations: GRADE: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ: British Medical Journal*, 336(7653), 1106.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 32

## Bijlage 2: Overzicht werkgroepen en betrokken partijen

---

Werkgroepleden - modulaire herziening 2020	Vereniging
Dr. R.C. Beljaards (voorzitter)	NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	NVDV
Dr. V. Sigurdsson	NVDV
Dr. K. Mosterd	NVDV
Drs. Z. Damen-van Beek	NHG
Mr. E. Schilt	HN
Mw. C.B. den Hartog-Jorissen M-ANP	V&VN
Drs. M.H.E. Vos	Arts-onderzoeker NVDV
Dr. W.A. van Enst	Klinisch epidemioloog NVDV

Werkgroepleden - modulaire herziening 2017	Vereniging
Dr. R.C. Beljaards (voorzitter)	NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	NVDV
Dr. A.M.W. van Marion	NVVP
Dr. S. van der Geer-Rutten	NVDV
Dr. V. Sigurdsson	NVDV
Dr. R.J.T. van der Leest	NVDV
Dr. P.A.J. Buis	NHG
Mw. M. van Bekkum	HPN
Drs. S.A.T. Karsch	Arts-onderzoeker NVDV
Drs. A. Lamberts	Arts-onderzoeker NVDV
Drs. A.A.J. van der Sande	Arts-onderzoeker NVDV

<b>Werkgroepleden - versie 2010</b>	<b>Vereniging</b>
Dr. R.C. Beljaards (voorzitter)	NVDV
Drs. R.J. Borgonjen	Arts-onderzoeker NVDV
Drs. J.W.M. Engelen	NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	NVDV
Dr. A.M.W. van Marion	NVVP
Dr. K. Munte	NVDV
Dr. P.J.F. Quaedvlieg	NVDV
Dr. M.E.J.M. Verhaegh	NVDV

Tabel 1: Overzicht betrokken partijen modulaire herziening 2021

Overzicht betrokken partijen modulaire herziening 2021*	Zitting neming in werkgroep	Knelpunten analyse	Commentaarfase	Autorisatie	Opmerkingen
<b>Wetenschappelijke verenigingen</b>					
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)	X	X	X	X	Autorisatie 10-06-2021
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	X	X	X	X	Autorisatie 22-07-2021
<b>Overige organisaties</b>					
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)	X	X	X	X	Autorisatie 17-06-2021
<b>Patiëntenverenigingen</b>					
Huid Nederland (HN)	X	X	X	X	Autorisatie 28-07-2021
<b>Stakeholders</b>					
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)		X	X		
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)					
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)					
Zorginstituut Nederland (ZiN)			X		
Nederlandse Vereniging Ziekenhuizen (NVZ)			X		
Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA)		X	X		

\*alle partijen werden uitgenodigd voor de knelpuntenanalyse (invitational conference) en de commentaarfase.

Deelname aan de werkgroep en autorisatie wordt enkel aan de wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en overige organisaties voorgelegd.

## Bijlage 3: Belangenverklaringen (2021)

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Werkgroeplid	Hoofdfunctie(s)	Nevenfunctie(s)	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Getekend op	Acties (voorstel)
<b>Dhr. Dr. R.C. Beljaards (voorzitter)</b>	Dermatoloog Centrum Oosterwal, 0,6 FTE	- Mede eigenaar Sandstep Healthcare Invest (onbezoldigd) - Hoofdredacteur Ned. Tijdschrift Dermatologie en Venereologie NTVdV (bezoldigd) - Penningmeester dermatologie immunologie stichting (onbezoldigd) - Mede eigenaar Immunotherapy Today (onbezoldigd)	- Adviesraad HEDA Pharma (reiskosten en diner vergoeding) - Adviesraad Galderma (reiskosten en diner vergoeding)	Geen	Geen	Geen	Geen	21-01-2020	Geen
<b>Mw. Dr. K. Mosterd</b>	Dermatoloog Maastricht Universitair Medisch Centrum	- Op ad hoc basis advisory boards voor diverse farmaceutische industrieën, waaronder Roche (advanced BCC), Novartis (advanced BCC) en Leopharma (basaalcel nevus syndroom)	Geen	Geen	Geen	- Hoofd onderzoeker bij onderzoek naar behandeling van actinische keratosen. Het bewijs uit dit onderzoek is een belangrijke reden voor de	Geen	19-11-2020	Geen

						aanpassing van de richtlijn. Er is reeds veel aandacht voor dit onderzoek			
<b>Dhr. Dr. V. Sigurdsson</b>	Dermatoloog UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	22-01-2020	Geen
<b>Mw. Drs. Z. Damen-van Beek</b>	- Huisarts n.p. - Wetenschappelijk medewerker, afdeling richtlijn-ontwikkeling & wetenschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	23-01-2020	Geen
<b>Mw. C.B. den Hartog-Jorissen M-ANP</b>	- Verpleegkundig specialist Erasmus MC, afdeling dermatologie	- Voorzitter vakgroep dermatologie verpleegkundig specialisten (Nederland)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	22-01-2020	Geen
<b>Mw. mr. E. Schilt</b>	- Hoofd Personeel en organisatie Stichting NWO-I	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	22-01-2020	Geen

## Bijlage 4: Literatuuranalyse (2021)

---

### Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Voor het beoordelen van de effectiviteit wordt gebruikgemaakt van een aantal effectmaten. De belangrijkste uitkomstmaat betreft curatie. Deze uitkomstmaat wordt op verschillende wijze weergegeven in de geïnccludeerde artikelen. De meest gebruikte effectmaat voor de curatie is *complete clearance* van AK. Deze uitkomstmaat omvat met name de klinische remissie, maar kan soms ook de histologische remissie omvatten (Gupta 2012). In sommige gevallen wordt ook de *partial clearance rate* gepresenteerd. Deze effectmaat wordt meestal gedefinieerd als het aantal patiënten dat  $\geq 75\%$  reductie heeft behaald in het aantal waargenomen AK's in het behandelde gebied. Ook wordt het effect van een AK-behandeling weergegeven als de mate van klaring van individuele AK's (= laesie gerelateerde 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%.

Naast de korte termijn *clearance* worden normaliter ook de langetermijneffecten van een AK-behandeling bepaald. Veel gebruikte effectmaten hierbij zijn de *sustained clearance rate* en *recurrence rate*. Deze maten geven aan welk deel van de populatie na verloop van tijd nog steeds vrij van AK is en in welk percentage van patiënten AK is teruggekeerd in het behandelde gebied. 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 in [Bijlage 8: Tabellen karakteristieken geïnccludeerde studies](#).

In Tabel 2 is een overzicht gegeven van de geïnccludeerde studies per vergelijking, gevolgd door een overzicht gegeven van de belangrijkste uitkomsten. Daarna volgt een uitvoerige beschrijving per vergelijking.

Tabel 2. Overzicht van vergelijkende studies

<b>MAL conventionele PDT versus placebo</b>	<b>MAL conventionele PDT versus MAL daglicht PDT</b>	<b>MAL conventionele PDT versus Cryotherapie</b>
Dragieva 2004 <i>Freeman 2003*</i> Pariser 2008 Pariser 2003 Photocure-Australian 2004 Photocure-US 2004 Szeimies 2009	Assikar 2019 Fagnoli 2015 Lacour 2015 Neittaanmaki 2015 O'Gorman 2016 Rubel 2014 Sotiriou 2018 <i>Togsverd-Bo 2014*</i> Wiegell 2008 Wiegell 2011	<i>Freeman 2003*</i> Kaufmann 2008 Morton 2006 Szeimies 2002
<b>MAL conventionele PDT versus 5-FU</b>	<b>MAL conventionele PDT versus IMQ</b>	<b>MAL conventionele/ daglicht PDT versus laser</b>
<i>Jansen 2019*</i> Perrett 2007 <i>van Rijsingen 2016*</i>	<i>Jansen 2019*</i> <i>van Rijsingen 2016*</i> Serra-Guillèn 2012 Togsverd-Bo 2018	<i>Togsverd-Bo 2014*</i>
IMQ versus placebo	IMQ versus cryotherapie	IMQ versus 5-FU
Alomar 2007 Chen 2003 Gebauer 2009 Jorizzo 2007 Korman 2005 Lebwohl 2004 NCT00828568 Aldara NCT00828568 Taro Persaud 2002 Ooi 2006 Ortonne 2010 Stockfleth 2002 Szeimies 2004 Ulrich 2007	<i>Krawchencko 2007*</i>	<i>Jansen 2019*</i> <i>Krawchencko 2007*</i> Neugebauer 2018 Tanghetti 2007 <i>van Rijsingen 2016*</i>
<b>5-FU versus placebo</b>	<b>5-FU versus laser</b>	<b>5-FU versus chemische peeling en laser</b>
Jorizzo 2002 Jorizzo 2004 Pomerantz 2015 Weiss 2002	<i>Hantash 2006*</i> Ostertag 2006	<i>Hantash 2006*</i>

\* studie onderzoekt meer dan één vergelijkende behandeling



Tabel 3. Overzicht van cruciale uitkomsten per vergelijking en per follow-up

### Participant complete clearance (100%)

1-4 maanden

IMQ	0,61 (0,34-1,08)	1,30 (0,77-2,20)	7,70 (4,63-12,79)	RR
5-FU		2,23 (1,50-3,32)	8,86 (3,67-21,40)	
		MAL-PDT	4,46 (3,17-6,28)	
			Placebo	

12 maanden

IMQ	1,34 (0,55-3,28)	1,73 (1,07-2,79)	x	RR
5-FU		2,14 (1,34-3,44)	x	
		MAL-PDT	x	
			Placebo	

### Participant partial clearance (≥75%)

1-4 maanden

IMQ	0,84 (0,75-0,93)	0,92 (0,72-1,17)	6,71 (3,89-11,57)	RR
5-FU		1,19 (1,08-1,32)	x	
		MAL-PDT	3,28 (1,73-6,23)	
			Placebo	

12 maanden

IMQ	0,86 (0,75-1,00)	1,43 (1,15-1,79)	x	RR
5-FU		1,66 (1,36-2,03)	x	
		MAL-PDT	x	
			Placebo	

Tabel 4: Overzicht geschiktheid behandeling actinische keratosen

Karakteristieken van actinische keratosen		Cryotherapie	5-FU	Imiquimod	PDT daglicht	PDT Conventioneel	Curettagen*	Chemische peeling	Laser
<b>Toepasbaarheid van behandeling (combinatie van effectiviteit, veiligheid, cosmetiek, gebruiksgemak, kosten en beschikbaarheid):</b>									
Solitaire laesie(s) Graad I/II		+++	+	+	+	+	++	+	-
Solitaire laesie(s) Graad III*		+++	-	-	-	-	++	-	-
Multiples, Graad I/II	Hoge compliance	+	+++	++	+	+	-	+	+
	Lage compliance	+	-	-	+++	+++	-	+++	++
Multiples laesies Graad III*		-	+++	++	+	+	++	+	++

Deze tabel is ingevuld op basis van expert opinion van de werkgroep.

\* Curettage kan overwogen worden in combinatie met andere behandelingen of als solitaire behandeling.

+++ = In het algemeen de voorkeursbehandeling;

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

+ = Matig alternatief;

- = Niet aanbevolen.

## Conventionele MAL-PDT versus placebo

Topicale Fotodynamische Therapie (Photodynamic therapy; 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 belichte weefsel. De meest gebruikte voorlopers van protoporphyrine IX zijn 5-aminolevulaanzuur (5-ALA) en derivaten daarvan als het lipofiele MAL. MAL-PDT wordt toegepast als crème onder 3 uur durende occlusie voordat belicht wordt met rood licht. Voor Europa is MAL door de EMA (European Medicines Agency) gelabeld met AK als indicatie.

Voor de vergelijking MAL-PDT versus placebo zijn zeven studies geïnccludeerd (Dragieva, 2004, Freeman, 2003, Pariser, 2003, Pariser, 2008, Photocure-Australian, 2004, Photocure-US, 2004, Szeimies, 2009). De studie van Dragieva et al. (2004) werd specifiek uitgevoerd onder immuun gecompromitteerde patiënten.

### Curatie ratio

Zes studies rapporteerden de complete respons voor patiënten. De studie van Dragieva 2004 had een afwijkende studipopulatie. De andere vijf studies waren voldoende vergelijkbaar. De uitkomsten van deze studies werden samen geanalyseerd in een meta-analyse en laat een voorkeur voor MAL-PDT zien ten opzichte van placebo met een gepoolde RR van 4,46 (95% BI 3,17 tot 6,28) (Pariser 2003, Photocure-US 2004, Australian 2004, Pariser 2008, Szeimies 2009). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor het gepoolde RR van de partiële ( $\geq 75\%$ ) respons (RR 3,28, 95% BI 1,73 tot 6,23) (Photocure-US 2004 en Australian 2004).

Freeman et al. (2003) rapporteerden de complete respons van 91% (267/295) bij MAL-PDT, 68% (278/407) bij cryotherapie, 30% (18/61) bij placebo-PDT voor de individuele laesies.

Een funnel plot van de vergelijking voor de complete remissie laat geen aanwijzingen zien voor publicatiebias.

### Recidief ratio/percentage

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Cosmetisch eindresultaat

Excellente cosmetische uitkomsten werden gezien in 81% tot 93% van de patiënten (Freeman, 2003; Pariser, 2003). Daarnaast werd er geen significant verschil gezien in hyperpigmentatie (Photocure Australian, 2004).

### Bijwerkingen

Het gepoolde RR voor 4 studies liet geen significant verschil zien tussen MAL-PDT en placebo-PDT in het aantal patiënten dat zich terugtrok uit de studie vanwege AE's (RR 2,00 95% BI 0,23 tot 17,74) (Freeman 2003, Pariser 2003, Pariser 2008, Szeimies 2009).

Gerapporteerde lokale bijwerkingen werden gezien bij 75%-98% in de MAL-PDT groep versus 27-60% in de placebo-PDT groep (Freeman 2003, Szeimies 2009, Pariser 2008). Gerapporteerde bijwerkingen voor MAL-PDT werden in 83% tot 95% geclassificeerd als *mild* tot *moderate* (Freeman 2003, Pariser 2003, Pariser 2008). De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling met MAL-PDT betroffen brandend gevoel (36% tot 72%), erytheem (23,9% tot 77%) en lokale pijn (55% tot 60%) [Freeman 2003, Pariser 2008, (Szeimies 2009). Minder frequent voorkomende bijwerkingen betreffen oedeem (8,5%) en ontvelling (5,7%) (Freeman 2003).

## Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

## Immuun gecompromitteerde patiënten

In immuun gecompromitteerde patiënten werd een vergelijkende studie uitgevoerd waarbij patiënten gerandomiseerd werden tussen AK's per persoon (of; waar bij personen twee gebieden met AK's werden geselecteerd en per gebied werd gerandomiseerd voor MAL-PDT en placebo-PDT) (Dragieva, 2004). Een complete respons werd gezien bij 13 van de 17 patiënten (76%) voor de kant behandeld met MAL-PDT en 0 van de 17 (0%) voor de kant behandeld met placebo-PDT. Deze uitkomst wijst op superioriteit van MAL-PDT ten opzichte van placebo. Tevens werd een absolute reductie in het aantal laesies gezien van 90,3% (56/62) versus 0% (0/67) voor MAL-PDT en placebo-PDT respectievelijk. Beschreven bijwerkingen betroffen erytheem, oedeem en korstvorming.

## Conclusies – GRADE

### Conventionele MAL-PDT versus Placebo

<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie</p> <p>MAL-PDT is waarschijnlijk een effectieve behandeling voor actinische keratose met een RR voor de complete respons van 4.46 ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Pariser 2003; Photocure-US 2004; Australian 2004; Pariser 2008; Szeimies 2009</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>
<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>MAL-PDT laat waarschijnlijk excellente cosmetische uitkomsten zien in 81% tot 93% van de patiënten. Er is daarnaast geen sprake van significante pigmentveranderingen ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Freeman 2003; Photocure Australian 2004</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>De meest voorkomende bijwerkingen zijn een brandend gevoel, erytheem en lokale pijn. Er kon geen gradering van de uitkomsten plaatsvinden.</p> <p><i>Freeman 2003; Pariser 2003</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies. Enkele andere vergelijkende studies laten hogere kosten zien voor MAL-PDT.</p>

<b>Zeer laag</b>	<p>Immuun gecompromitteerde patiënten</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat MAL-PDT een effectieve behandeling voor actinische keratose kan zijn in immuun gecompromitteerde patiënten.</p> <p><i>Dragieva 2004</i></p>
------------------	---

#### Referenties

- 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
- 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.
- 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.
- Pariser D, Loss R, Jarratt M, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2009;59: 569-76.
- Photocure-Australian 2004 {unpublished data only} Photocure ASA. Metvixia cream, 16.8%, product insert. Data on file 2004
- Photocure-US 2004 {unpublished data only} Photocure ASA. Metvixia cream 16.8%, product insert. Data on file 2004
- Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Derm Surg* 2009;35:586-92.

## MAL-PDT versus Cryotherapie

Voor de vergelijking MAL-PDT versus cryotherapie zijn vier studies geïncludeerd (Freeman 2003, Kaufmann 2008, Morton 2006, Szeimies 2002). Alle studies hebben een open design en maakten gebruik van 16% MAL crème en belichting met rood licht.

### Curatie ratio

Morton et al. (2006) en Kaufmann et al. (2008) presenteerden de percentages zonder standaarddeviatie. Hierdoor kon er geen statistische analyse worden uitgevoerd. In de studie van Morton (2006) werd op 24 weken een gemiddeld (mean) percentage reductie gezien van 87% voor cryotherapie versus 75% voor MAL-PDT. Voor de studie van Kaufmann betrof dit op 12 weken 74,5% en 84,4% en voor 24 weken 83,9% en 86,7% voor cryotherapie en MAL-PDT respectievelijk. De twee behandelingen lijken hiermee een vergelijkbaar effect te hebben.

Freeman et al. (2003) bepaalden de complete respons na 3 maanden. Dit betrof 91% (267/295 patiënten) bij MAL-PDT, 68% (278/407 patiënten) bij cryotherapie. Szeimies et al. (2002) lieten een complete respons zien van 69% (95% BI 64 tot 74%) in de MAL-PDT groep en in 75% (95% CI 70 tot 80%) in de cryotherapie groep.

### Recidief ratio/percentage

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Cosmetisch eindresultaat

Alle geïncludeerde studies evalueerden het cosmetisch resultaat (beoordeeld door de behandelaar). In de studies werd de uitkomstmaat verschillend gescoord. Hierdoor konden de resultaten niet samen geanalyseerd worden in een meta-analyse.

Zowel Kaufmann et al. (2008) als Szeimies et al. (2002) vonden een statistische significant voordeel van de MAL-PDT ten opzichte van cryotherapie. Kaufmann et al. vonden een excellente uitkomst in 79% van de MAL-PDT groep versus 56% van de cryotherapie groep ( $p < 0,001$ ). In de studie van Szeimies (2002) hadden 96% voor de MAL-PDT groep een goede/excellente uitkomst vs. 81% voor de cryotherapiegroep,  $p = 0,035$ ) Morton et al. (2006) rapporteerden voor MAL-PDT een hoger percentage met excellente cosmetische uitkomst dan cryotherapie (week 12: 70,8% vs. 57,4%; week 24: 77,2% vs. 49,7%), maar statistische vergelijking kon niet worden uitgevoerd. Freeman et al. (2003) rapporteerden geen statistisch significant. Een excellente cosmetische uitkomst werd gezien bij 83% voor MAL-PDT en 51% voor cryotherapie na 3 maanden follow-up (RR 0,72 ; 95% BI 0,50 tot 1,05).

### Bijwerkingen

In de parallelle groep studies (Freeman 2003, Szeimies 2002) werd er geen significant verschil gevonden in het aantal patiënten dat zich terugtrok vanwege *adverse events* (AE's): gepoolde data van twee studies met een RR voor cryotherapie versus MAL-PDT van 1,06 (95% BI 0,16 tot 7,16). In de studies die binnen een persoon randomiseerde (Morton 2006 en Kaufmann 2008) trokken respectievelijk 4/119 en 2/121 patiënten zich terug vanwege *adverse events*, waarvan een event gerelateerd was aan MAL-PDT.

Kaufmann (2008) rapporteerde tevens dat de twee meest geobserveerde AE's een fotosensitieve reactie (43% van de 121 patiënten) en 'cold exposure injury' (62% van 121 patiënten) betroffen.

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

## Conclusies – GRADE

### MAL-PDT versus Cryotherapie

<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie</p> <p>PDT zou een mogelijk een effectieve behandeling voor AK's (69-91%) en is qua effectiviteit mogelijk vergelijkbaar met cryotherapie.</p> <p><i>Szeimies, 2002; Morton, 2006; Kaufmann, 2008; Freeman, 2003</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>
<b>Zeer laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat MAL-PDT een beter cosmetisch eindresultaat geeft dan cryotherapie.</p> <p><i>Szeimies 2002; Freeman 2003</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>Er lijkt geen sprake te zijn van een verschil tussen cryotherapie en MAL-PDT ten aanzien van het terugtrekken uit de studie ten gevolge van adverse events. Veel van de gerapporteerde bijwerkingen betreffen lokale huidreacties (erytheem, lokale pijn)</p> <p><i>Szeimies 2002; Freeman 2003</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>

### Referenties

- 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. *Journal of Dermatological Treatment* 2003;14(2):99–106.
- Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies R M, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *British Journal of Dermatology* 2008;158(5):994–9.
- Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraparticipant, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *British Journal of Dermatology* 2006;155(5):1029–36
- 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. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;47(2):258–62.

## MAL-PDT versus 5-Fluorouracil

Voor de vergelijking MAL-PDT versus 5-Fluorouracil zijn drie studies geïnccludeerd (Perrett 2007, Van Rijsingen 2016, Jansen 2019+b). De studie van Perrett (2007) onderzocht de effectiviteit van MAL-PDT versus 5-FU specifiek voor immuun gecompromitteerde patiënten ('organ transplant recipients'). De studie van Van Rijsingen (2016) betreft een observationeel cohortonderzoek met drie studiearmen. De studie van Jansen (2019) betreft een RCT.

### Curatie ratio

5-FU is effectiever dan MAL-PDT. De studie van Jansen (2019) en van Rijsingen (2016) konden niet direct met elkaar worden vergeleken door een verschil in de notatie van de uitkomstmaten. Jansen et al. (2019) liet zien dat de mediane reductie van de cumulatieve kans op behandel-succes na 12 maanden volgens gemodificeerde ITT analyse 36,25 betrof (95% BI 25,92 tot 46,58) voor 5-FU versus MAL-PDT. Voor het behandel-succes na 3 maanden werd een mediane reductie gevonden van 14,3 (95% BI 6,04-22,56) ten gunste van 5-FU.

Van Rijsingen (2016) liet een hogere mediane reductie in aantal laesies zien bij 5-FU na 1 jaar (mediane reductie 6,47, 95% BI 2,18 tot 10,76).

### Recidief ratio/percentage

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Cosmetisch eindresultaat

Van Rijsingen et al. (2016) lieten een excellente cosmetische uitkomst zien na 12 maanden bij 65,6% van de patiënten na MAL-PDT en 54,9% na 5-FU. Jansen et al. (2019) lieten een goede tot excellente uitkomst statistisch significant vaker voorkwam na MAL-PDT dan in de 5-FU groep (RR 0,93; 95% BI 0,88 tot 0,99).

### Bijwerkingen

Jansen et al. (2019) rapporteerden bijwerkingen gedurende de studie. Er werd geen uitval van deelnemers gezien vanwege adverse events. De belangrijkste bijwerkingen voor 5-FU gedurende de behandeling betroffen erytheem (*moderate-severe*) (81,5%), jeuk, (62,2%), crustae (57%), brandend gevoel (46,7%) en erosies (40%).

Tijdens de behandeling werd een statistisch significant verschil in brandend gevoel en pijn gezien ten nadele van MAL-PDT. In de 5-FU groep had 16,3% ernstige pijn en 15,6% redelijke pijn gedurende de behandeling versus 62,4% en 17,1% respectievelijk voor MAL-PDT. Voor brandend gevoel was dit 21,5% ernstig en 25,2% redelijk bij 5-FU versus 66,7% en 18,8% respectievelijk voor MAL-PDT.

De meest voorkomende bijwerkingen (*redelijk tot ernstig*) 2 weken na het einde van de behandeling waren erytheem (58,5% voor 5-FU en 74,4% voor MAL-PDT), desquamatie (57% voor 5-FU en 59,8% voor MAL-PDT), jeuk (55,6% voor 5-FU en 47,9% voor MAL-PDT), korstvorming (48,9% voor 5-FU en 41,9% voor MAL-PDT) en erosies (36,3% voor 5-FU en 25,6% voor MAL-PDT).

### Kosten

Zowel de studie Van Rijsingen (2016) als Jansen (2020) voerden een kosteneffectiviteits-analyse uit. Beide studies zijn van Nederlandse origine en vertegenwoordigen representatieve getallen. Jansen (2020) heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd en berekende een *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) voor 5-FU vs. IMI vs. MAL-PDT. IM is ook meegenomen in de kostenanalyse, maar wordt hier buiten beschouwing gelaten. De analyse wees uit dat de kosten voor een behandeling met 5-FU naast de hoogste effectiviteit ook de minste kosten met zich meebracht. Kosten betroffen 433,- euro voor 5-FU ten opzichte van €728, en €1621,- voor IMI en MAL-PDT respectievelijk. Van Rijsingen (2016) berekende de mediane kosten per patiënt op 87,- euro per AK laesie voor MAL-PDT,



€71,- voor IMI en €55,- euro voor 5-FU. Hierbij zijn alle kosten die gerelateerd werden aan de behandeling gedurende 1 jaar verzameld.

#### Immuun gecompromitteerde patiënten

Bij patiënten met immunosuppressiva liet de studie van Perrett (2007) op 3 maanden een complete respons zien voor 8/9 (89%) regio's voor MAL-PDT versus 1/9 regio's (11%) voor 5-FU. Na 6 maanden was het verschil in complete respons 78% ten gunste van de MAL-PDT behandelde regio (95% BI 0,40-1,00, p=0,02).

Huidreacties waren identiek aan bovengenoemde bijwerkingen. Daarnaast omschreef de studie een superieur cosmetisch resultaat van MAL-PDT boven 5-FU. Er werden echter geen getallen genoemd.

De waarde van de uitkomsten uit deze studie zijn laag, omdat er sprake is van een enkele kleine studie met maar 8 patiënten (met 9 AK regio's).

#### Conclusies – GRADE

##### MAL-PDT versus 5-Fluorouracil

<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie</p> <p>5-FU heeft waarschijnlijk een klein voordeel in de behandeling van AK's ten opzichte van MAL-PDT.</p> <p><i>Jansen 2019, van Rijsingen 2016</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>
<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Er is waarschijnlijk geen verschil tussen MAL-PDT en 5-FU in cosmetisch eindresultaat. Beide veldbehandelingen laten een uitstekend cosmetisch eindresultaat zien.</p> <p><i>Jansen 2019, van Rijsingen 2016</i></p>
<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>De meest beschreven bijwerkingen zijn erytheem, zwelling, erosie, crustae, vesikels/bullae, desquamatie, jeuk, pijn en een brandend gevoel. Behandeling met MAL-PDT geeft waarschijnlijk meer pijnklachten dan een behandeling met 5-FU.</p> <p><i>Jansen 2019, van Rijsingen 2016</i></p>
<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>5-FU heeft waarschijnlijk een hogere kosteneffectiviteit dan MAL-PDT.</p> <p><i>Jansen 2020, van Rijsingen 2016</i></p>

<b>Zeer laag</b>	<p>Immuun gecompromitteerde patiënten.</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat MAL-PDT een effectiever is dan 5-FU in deze patiëntengroep.</p> <p><i>Perrett 2007</i></p>
------------------	---

#### Referenties

- Jansen, MHE, et al. "Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis." *New England Journal of Medicine* 380.10 (2019): 935-946.
- Jansen, M. H. E., 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." *British Journal of Dermatology* (2020).
- Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient active-controlled study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology* 2007;156(2):320–8.
- Van Rijsingen, Margit CJ, et al. "Real-life data on patient characteristics, cost and effectiveness of field-directed treatment for actinic keratoses: an observational study." *Acta Dermato-Venereologica* 96.3 (2016): 346-350.

## MAL-PDT versus Imiquimod

Voor de vergelijking MAL-PDT versus Imiquimod (IMQ) zijn vier studies geïncludeerd (Serra-Guillèn 2012, Van Rijsingen 2016, Togsverd-Bo 2018, Jansen 2019+b).

### Curatie ratio

Jansen et al. (2019) lieten zien dat de mediane reductie van de cumulatieve kans op behandel-succes na 12 maanden volgens gemodificeerde ITT analyse 15,85 betrof (95% BI 4,99 tot 26,71) voor IMQ versus MAL-PDT. Voor het behandel-succes na 3 maanden werd een mediane reductie gevonden van 0,2 (95% BI -9,81 tot 9,41) .

Van Rijsingen (2016) lieten een hogere mediane reductie in aantal laesies zien bij IMQ na 1 jaar (MD 10,67, 95% BI 6,55 tot 14,79). Serra-Guillèn et al (2012) lieten een hogere reductie van het aantal laesies zien na 1 maand bij MAL-PDT versus IMQ met een RR van 0,77 (95% BI 0,54 tot 1,08). Door de korte follow-up periode is dit resultaat echter niet geheel representatief.

### Recidief ratio/percentage

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Cosmetisch eindresultaat

Van Rijsingen et al. (2016) lieten een excellente cosmetische uitkomst zien na 12 maanden bij 65,6% van de patiënten na MAL-PDT en 64,9% na IMQ. Jansen et al. (2019) vonden een statistisch significant voordeel voor MAL-PDT ten opzichte van IMQ (RR 0,93; 95% BI 0,87 tot 0,99).

### Bijwerkingen

Jansen et al. (2019) rapporteerden bijwerkingen gedurende de studie. Er werd geen uitval van deelnemers gezien vanwege adverse events. De belangrijkste bijwerkingen (moderate-severe) voor IMQ gedurende de behandeling betroffen erytheem (72,7%), crustvorming (68,6%), jeuk (61,2%), erosies (47,9%) en zwelling (43,8%). Tijdens de behandeling werd een statistisch significant verschil in brandend gevoel en pijn gezien ten nadele van MAL-PDT. In de IMQ groep had 9,1% *severe pain* en 17,4% *moderate pain* gedurende de behandeling versus 62,4% en 17,1% respectievelijk voor MAL-PDT. Voor brandend gevoel was dit 9,9% *severe* en 24,8% *moderate* bij IMQ versus 66,7% en 18,8% respectievelijk voor MAL-PDT. De meest voorkomende bijwerkingen (*moderate-severe*) 2 weken na het einde van de behandeling waren erytheem (50,4% voor IMQ en 74,4% voor MAL-PDT), crustvorming (56,2% voor IMQ en 41,9% voor MAL-PDT), desquamatie (38% voor IMQ en 59,8% voor MAL-PDT), jeuk (38,8% voor IMQ en 47,9% voor MAL-PDT) en erosies (29,8% voor IMQ en 25,6% voor MAL-PDT).

### Kosten

Zowel de studie Van Rijsingen (2016) als Jansen (2020) voerden een kosteneffectiviteitsanalyse uit. Beide studies zijn van Nederlandse origine en vertegenwoordigen representatieve getallen. Jansen (2020) heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd en berekende een *'incremental cost-effectiveness ratio'* (ICER) voor 5-FU vs. IMQ vs. MAL-PDT. De analyse wees uit dat de kosten voor een behandeling met 5-FU naast de hoogste effectiviteit ook de minste kosten met zich meebracht. Kosten betroffen 433,- euro voor 5-FU ten opzichte van €728, en €1621,- voor IMQ en MAL-PDT respectievelijk. Van Rijsingen (2016) berekende de mediane kosten per patiënt op 87,- euro per AK laesie voor MAL-PDT, €71,- voor IMQ en €55,- euro voor 5-FU. Hierbij zijn alle kosten die gerelateerd werden aan de behandeling gedurende 1 jaar verzameld.

### Immuun gecompromitteerde patiënten

Togsverd-Bo et al. (2018) onderzochten middels een split-site RCT het effect van MAL-PDT vs. IMQ in 35 patiënten met graad I-III AKs die een donororgaan hebben ontvangen. De complete respons was statistisch significant beter na MAL-PDT dan na IMQ zowel na de eerste als na de tweede behandeling bij 3 maanden follow-up. Na een behandeling betrof de complete respons 66% voor MAL-PDT versus 49% voor IMQ bij 3 maanden follow-up ( $p < 0,001$ ). Na twee behandelingen werd er een complete respons gezien bij 78% van de MAL-PDT groep en 61% bij de IMQ groep ( $p < 0,01$ ).

Secundaire uitkomstmaten waren nieuwe laesies, lokale huidreacties, pijn/discomfort gedurende de behandeling, veranderingen in labwaarden, cosmetisch resultaat en voorkeur voor behandeling van patiënten. Er werden gemiddeld 1,5 (range 0-5) en 0,7 (range 0-7) nieuwe AK laesies gezien in ieder studiegebied voor IMQ en MAL-PDT respectievelijk. Pijnintensiteit was significant hoger bij MAL-PDT dan bij IMQ (2,8 versus 1,7,  $p < 0,001$ ). Er was een tendens voor superieur cosmetisch resultaat bij PDT behandeling, maar dit was niet statistisch significant ( $p = 0,37$ ).

### Conclusies – GRADE

#### MAL-PDT versus Imiquimod

<b>Redelijk</b>	Uitkomstmaat: Curatie MAL-PDT is waarschijnlijk even effectief als IMQ op curatie. <i>Jansen 2019; Van Rijsingen 2016; Serra-Guillèn 2012</i>
-	Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.
<b>Redelijk</b>	Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat Er is waarschijnlijk geen verschil tussen MAL-PDT en IMQ in cosmetisch eindresultaat. Beide veldbehandelingen laten een uitstekend cosmetisch eindresultaat zien. <i>Jansen 2019; Van Rijsingen 2016</i>
<b>Redelijk</b>	Uitkomstmaat: Bijwerkingen De meest beschreven bijwerkingen zijn erytheem, zwelling, erosie, crustae, vesikels/bullae, desquamatie, jeuk, pijn en een brandend gevoel. Behandeling met MAL-PDT geeft waarschijnlijk significant meer pijnklachten dan een behandeling met IMQ. <i>Jansen 2019; Van Rijsingen 2016</i>
<b>Redelijk</b>	Uitkomstmaat: Kosten IMQ heeft waarschijnlijk een hogere kosteneffectiviteit dan MAL-PDT <i>Jansen 2020, van Rijsingen 2016</i>

<b>Laag</b>	<p>Immuun gecompromitteerde patiënten</p> <p>Bij 1 cyclus lijkt een hogere effectiviteit van de behandeling MAL-PDT ten opzichte van IMQ. Bij 2 cycli is dit verschil kleiner.</p> <p><i>Togsverd-Bo 2018</i></p>
-------------	---

#### Referenties

- Togsverd-Bo, K., et al. "Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial." *British Journal of Dermatology* 178.4 (2018): 903-909.
- Jansen, Maud HE, et al. "Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis." *New England Journal of Medicine* 380.10 (2019): 935-946.
- Jansen, M. H. E., 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." *British Journal of Dermatology* (2020).
- Van Rijsingen, Margit CJ, et al. "Real-life data on patient characteristics, cost and effectiveness of field-directed treatment for actinic keratoses: an observational study." *Acta Dermato-Venereologica* 96.3 (2016): 346-350.
- Serra-Guillén, Carlos, et al. "A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes." *Journal of the American Academy of Dermatology* 66.4 (2012): e131-e137.

## **MAL-PDT (rood, wit, blauw licht) versus Daglicht PDT**

Voor de vergelijking conventionele PDT met rood licht versus Daglicht-PDT (DL-PDT) werden zeven studies geïnccludeerd (Fargnoli 2015, Lacour 2015, Neittaanmaki 2015, Rubel 2014, Sotiriou 2018, Togsverd-Bo 2014, Wiegell 2008). Togsverd-Bo 2014 was specifiek gericht op patiënten die een donor orgaan hebben ontvangen. Alle studies maakten gebruik van de fotosensitizer MAL.

Er werden voor de vergelijking van DL-PDT met wit en blauw licht conventionele PDT (cPDT) allebei één enkele studie geïnccludeerd (Assikar 2019, O’Gorman 2016). Deze studies zullen los besproken worden.

### Curatie ratio

Er werd een meta-analyse voor de remissie van het aantal laesies verricht. Hierin werden zes studies, met daarin 5.416 AK’s geïnccludeerd, waarbij analyses werden opgedeeld in subgroepen (Fargnoli 2015, Lacour 2015, Rubel 2014, Sotiriou 2018, Togsverd-Bo 2015, Wiegel 2008, Neittaanmaki 2016).

Na 1 en 4 maanden follow-up was er geen relevant verschil in remissie tussen cPDT en DL-PDT (RR 1,05; 95% BI 0,98 tot 1,12).

Na 6 maanden was er statistisch significant voordeel voor cPDT ten opzichte DL-PDT (RR 1,24, 95% BI 1,08 tot 1,42) (Neittaanmaki, 2015).

Na 12 maanden follow-up was er geen verschil in remissie (RR 1,04, 95% BI 0,92 tot 1,16) Sotiriou et al. (2018).

Wanneer de resultaten van alle studies worden gepoold, ongeacht van de follow-up periode, dan is er een klein statistisch significant verschil voor cPDT (RR 1,07 (95% BI 1,00 tot 1,14; I<sup>2</sup>: 79%). Een sensitiviteitsanalyse

Wiegel et al. 2008 geeft een gemiddelde reductie in het aantal laesies van 8 (±5,6) voor cPDT versus 8,4 (±5,4) voor DL-PDT. Hier wordt geen significant verschil in effect gevonden.

Zhao (2018) onderzocht middels een systematische review met meta-analyse de effectiviteit van DL-PDT versus cPDT in de behandeling van AK’s. Er werden in totaal acht RCT’s geïnccludeerd. Gepoolde data van vier studies laten een significant verschil zien in de complete respons voor patiënten tussen ten gunste van cPDT (n=244; RR 0,892; 95% BI, 0,82 tot 0,97, p=0,01). Gepoolde data van vijf studies laten een gemiddelde respons per laesie zien voor DL-PDT van -0,221 (n=237; 95% BI, -0,40 tot -0,03, p=0,024).

### Recidief ratio/percentage na 6 maanden

Twee studies beschreven de recidief ratio na een follow-up van 6 maanden. Er werd geen verschil gevonden tussen de twee behandelopties: 3,2% voor c-PDT en 3,8% voor DL-PDT (76 van 2.193 AK’s) RR van 0,84 (95% BI 0,54 tot 1,30) (Fargnoli 2015, Rubel 2014).

### Cosmetisch eindresultaat

Een goede-excellente uitkomst werd gezien bij 99,2% en 98,4% voor cPDT en DL-PDT respectievelijk (Lacour 2015, Togsverd-Bo 2014).

Gepoolde data van vijf studies laat zien dat mensen meer tevreden waren over DL-PDT dan cPDT (n=318; RR 4,00; 95% BI, 2,02 - 7,94, p <0,001 (Zhao 2018).

### Bijwerkingen

cPDT gaf gemiddeld een statistisch significant hogere pijnscore dan DL-PDT. Een meta-analyse van drie studies gaf gemiddeld verschil in mediane pijnscore van 4,24 (95% BI 2,75 tot 5,73) (Fargnoli 2015, Rubel 2014, Sotiriou 2018).

## Kosten

Een enkele studie beschreef de kosten voor de vergelijking DL-PDT versus cPDT. Mediaan totale kosten per patiënt (1-2 behandelingen) betrof €132 (95% BI, 111,3 tot 152,6) voor DL-PDT vs. €170 (95% BI, 126,0 tot 213,5) voor cPDT. Dit is een kostenbesparing van €38 ( $p=0,022$ ). DL-PDT laat een lagere kosteneffectiviteit zien dan cPDT; verlies van 0,257 voor de kans op remissie bij DL-PDT met een winst van €147 per unit van verloren effectiviteit.

## MAL-wit licht PDT versus DL-PDT

O’Gorman et al. (2016) onderzochten in een geblindeerde RCT het effect van DL-PDT vs. cPDT met artificieel wit licht bij 22 patiënten, waarbij het te onderzoeken gebied in tweeën werd opgedeeld en de ene helft werd behandeld met DL-PDT en de andere helft met cPDT. Er werd gekeken naar de reductie van het aantal AK’s per oppervlak. Daarnaast werden AE’s gemonitord en werd gekeken naar de tolerantie van de lokale veldbehandelingen. Er was geen relevant verschil in absolute reductie.

Na 1 maand betrof de absolute reductie 12 (63%) voor DL-PDT vs. 14 (67,7%) voor AWLPDT ( $p=0,21$  en  $0,13$  respectievelijk), na 3 maanden reductie 11,5 (52,3%) voor DL-PDT vs. 12,5 (58,0%) voor AWLPDT ( $p=0,43$  en  $0,29$  resp.), na 6 maanden reductie 11,0 (59,3%) voor DL-PDT vs. 12,0 (50,03%) voor AWLPDT ( $p=0,73$  en  $0,99$  resp.), na 9 maanden reductie 9,0 (42,4%) voor DL-PDT vs. 12,0 (64,4%) voor AWLPDT ( $p=0,13$  en  $0,05$  resp.).

## MAL-blauw licht PDT versus DL-PDT

Assikar et al. (2019) onderzochten de effectiviteit van DL-PDT vs. blauw licht cPDT middels een intra-individuele RCT bij 26 patiënten. 1119 AK’s werden geïncludeerd in de studie. Er werd gekeken naar het effect van de behandeling na 1 maand, 3 maanden en 6 maanden. Daarnaast werden de factoren lichtdosis, adverse events en het aantal recidief AK’s na 6 maanden onderzocht.

Na 3 en na 6 maanden werd er geen verschil gezien in mediane remissie tussen DL-PDT en cPDT (MD 0,40, 95% BI -3,11 tot 3,91 en MD 0,50, 95% BI -3,18 tot 4,18 respectievelijk). De mediane pijnscore was significant lager voor DL-PDT (MD 3,90, 95% BI 2,75 tot 5,05).

## Immuun gecompromitteerde patiënten

Togsverd-Bo et al. (2014) onderzocht in een RCT de effectiviteit van de Er:YAG laser, DL-PDT, cPDT en een combinatietherapie van de laser met DL-PDT bij 16 transplantatiepatiënten. De laser wordt in deze studie toegepast om de effectiviteit van PDT te verhogen, waarbij gedacht wordt dat de laserbehandeling voorafgaand aan de PDT microscopische verticale kanalen creëert waardoor het stratum corneum onderbroken wordt en de MAL fotosensitizer beter kan doordringen in de huid. Daarnaast werd de laser als monotherapie onderzocht. Uitkomsten werden na 1 en 3 maanden geëvalueerd. Secundair werd gekeken naar de factoren pijn tijdens behandeling, korte en lange termijn lokale huidreacties en cosmetisch resultaat (door onderzoekers en door patiënten).

Complete respons na 3 maanden kwam voor bij 74% patiënten met Er:YAG laser+DL-PDT (range 37-100; mediaan 4, range 2-14), 46% bij DL-PDT (range 0-75; mediaan 3, range 0-13), 50% bij cPDT (range 25-83; mediaan 3, range 1-16), en 5% bij de Er:YAG laser (range 0-40; mediaan 0, range 0-2),  $p<0,001$ . Het effect van DL-PDT en cPDT was vergelijkbaar. Cosmetisch eindresultaat was vergelijkbaar tussen DL-PDT en cPDT. De maximale pijnscore was significant lager bij DL-PDT ten opzichte van cPDT ( $p<0,001$ ).

## Conclusies – GRADE

MAL-PDT (rood, wit, blauw licht) versus Daglicht PDT

	Uitkomstmaat: Curatie ratio
<b>Laag</b>	De curatie ratio van DL-PDT en cPDT zijn mogelijk vergelijkbaar met een trend naar een hogere effectiviteit van cPDT.

	<i>Fagnoli 2015, Lacour 2015, Rubel 2014, Sotiriou 2018, Togsverd-Bo 2015, Wiegel 2008, Neittaanmaki 2016, Zhao 2018, Mei 2019</i>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage na 6 maanden</p> <p>Er lijkt een vergelijkbaar recidiefpercentage te zijn voor cPDT en DL-PDT respectievelijk na 6 maanden.</p> <p><i>Fagnoli 2015, Rubel 2014</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>DL-PDT en cPDT laten mogelijk een vergelijkbaar cosmetisch eindresultaat zien. Voor beide behandelingen is dit cosmetisch eindresultaat als zeer fraai beschreven.</p> <p><i>Lacour 2015, Togsverd-Bo 2014, Zhao 2018</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>cPDT is mogelijk pijnlijker dan DL-PDT. Ook worden er mogelijk meer lokale bijwerkingen gezien bij cPDT.</p> <p><i>Fagnoli 2015, Lacour 2015, Rubel 2014, Sotiriou 2018, Zhao 2018, Mei 2019</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Kosten per patiënt zijn mogelijk lager voor DL-PDT dan voor cPDT. Kosteneffectiviteit lijkt echter enigszins hoger voor cPDT met een winst van €147 per unit van verloren effectiviteit.</p> <p><i>Neittaanmaki 2016</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Immuun gecompromitteerde patiënten</p> <p>Het effect van DL-PDT en cPDT lijkt niet verschillend bij patiënten met een donororgaan. Bovendien is het effect van beide behandelingen mogelijk vergelijkbaar met immuun competente patiënten.</p> <p><i>Togsverd-Bo 2014</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Blauw-licht PDT versus DL-PDT</p> <p>cPDT met blauw licht is mogelijk even effectief als DL-PDT in de behandeling van actinische keratose bij immuun gecompromitteerde patiënten.</p> <p><i>Assikar 2019</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Wit-licht PDT versus DL-PDT</p>



	cPDT met artificieel wit licht is mogelijk even effectief als DL-PDT in de behandeling van actinische keratose.
--	---

O’Gorman 2016

## Referenties

- Assikar, S., et al. "Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is as effective as conventional photodynamic therapy with blue light in the treatment of actinic keratosis: a controlled randomized intra-individual study." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2020).
- Fagnoli MC, Piccioni A, Neri L, Tambone S, Pellegrini C, Peris K. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1926-32.
- Lacour, J-P., et al. "Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29.12 (2015): 2342-2348.
- Mei, XueLing, et al. "Daylight versus conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 25 (2019): 23-28.
- Neittaanmäki-Perttu, Noora, et al. "Photodynamic therapy for actinic keratoses: a randomized prospective non-sponsored cost-effectiveness study of daylight-mediated treatment compared with light-emitting diode treatment." *Acta Dermato-Venereologica* 96.2 (2016): 241-244.
- O’Gorman, Susan M., et al. "Artificial white light vs daylight photodynamic therapy for actinic keratoses: A randomized clinical trial." *JAMA dermatology* 152.6 (2016): 638-644.
- Rubel DM, Spelman L, Murrell DF. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment; a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;171:1164-71.
- Sotiriou, E., et al. "Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32.4 (2018): 595-600.
- Togsverd-Bo, Katrine, et al. "Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients—a randomized controlled trial." *British Journal of Dermatology* 172.2 (2015): 467-474.
- Tomas-Velazquez, A., and P. Redondo. "Switching from conventional photodynamic therapy to daylight photodynamic therapy for actinic keratoses: systematic review and meta-analysis." *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 108.4 (2017): 282-292.
- Wiegel SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. 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. - Wiegel SR, Fabricius S, Gnaidecka M. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp; a randomized multicentre study. *Br J Dermatol* 2012;166:327-32.
- Zhao, Weijia, et al. "The safety and efficacy of daylight photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis." *International Journal of Dermatology* 58.2 (2019): 159-16

## MAL-PDT versus Laser

Togsverd-Bo et al. (2014) onderzocht in een RCT de effectiviteit van de Er:YAG laser, DL-PDT, cPDT en een combinatietherapie van de laser met DL-PDT bij 16 transplantatiepatiënten. De laser wordt in deze studie toegepast om de effectiviteit van PDT te verhogen, waarbij gedacht wordt dat de laserbehandeling voorafgaand aan de PDT microscopische verticale kanalen creëert waardoor het stratum corneum onderbroken wordt en de MAL fotosensitizer beter kan doordringen in de huid. Daarnaast werd de laser als monotherapie onderzocht. Uitkomsten werden na 1 en 3 maanden geëvalueerd. Secundair werd gekeken naar de factoren pijn tijdens behandeling, korte en lange termijn lokale huidreacties en cosmetisch resultaat (door onderzoekers en door patiënten).

### Curatie ratio

Complete respons na 3 maanden kwam voor bij 74% patiënten met Er:YAGlaser+DL-PDT (range 37-100; mediaan 4, range 2-14), 46% bij DL-PDT (range 0-75; mediaan 3, range 0-13), 50% bij cPDT (range 25-83; mediaan 3, range 1-16), en 5% bij de Er:YAG laser (range 0-40; mediaan 0, range 0-2),  $p < 0.001$ . De Er:YAG laser als stand-alone behandeling liet onvoldoende effect zien. Het effect van DL-PDT en cPDT zijn vergelijkbaar. Een combinatie van de laser en DL-DPT geeft de grootste respons.

### Recidief ratio/percentage

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

### Cosmetisch eindresultaat

AFL-DL-PDT liet een beter resultaat zien in vergelijking met DL-PDT, cPDT en AFL ( $p < 0,01$ ). Uitkomsten tussen DL-PDT, cPDT en AFL waren vergelijkbaar.

### Bijwerkingen

De maximale pijnscore is significant lager bij AFL, AFL-DL-PDT en DL-PDT ten opzichte van cPDT ( $p < 0,001$ ) (Togsverd-Bo 2014). Daarnaast is er een significant verschil in de ontwikkeling van erytheem en crusten in de PDT gebieden ten opzichte van AFL monotherapie ( $p < 0.001$ ) (Togsverd-Bo 2014). Lange termijn huidreacties (hypo-/hyperpigmentatie) werden slechts bij twee patiënten waargenomen. Alle lokale huidreacties waren verdwenen na 3 maanden.

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

## Conclusies – GRADE

### MAL-PDT versus Laser

<b>Laag</b>	Uitkomstmaat: Curatie ratio  De Er:YAG laser is mogelijk niet effectief in de behandeling van AK's bij immuun gecompromitteerde patiënten in vergelijking met DL-PDT en cPDT. Combinatie van de Er:YAG laser en DL-PDT laat mogelijk een beter effect zien dan DL-PDT monotherapie.  <i>Togsverd-Bo 2014</i>
-------------	--

-	Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage  Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.
---	---

<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Combinatietherapie AFL+DL-PDT laat mogelijk een beter cosmetisch eindresultaat zien dan DL-PDT, cPDT en AFL. De overige groepen zijn mogelijk even effectief.</p> <p><i>Togsverd-Bo 2014</i></p>
-------------	---

<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>De maximale pijnscore lijkt mogelijk lager bij AFL, AFL-DL-PDT en DL-PDT ten opzichte van cPDT. Daarnaast worden er mogelijk meer lokale huidreacties gezien bij PDT tov AFL.</p> <p><i>Togsverd-Bo 2014</i></p>
-------------	---

-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.</p>
---	---

#### Referenties

- Togsverd-Bo, Katrine, et al. "Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients—a randomized controlled trial." *British Journal of Dermatology* 172.2 (2015): 467-474.

## Imiquimod versus Placebo

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 (Hemmi 2002, Miller 1999).

De dosering 3,75% IMQ is niet meegenomen in de analyses. De systematische review van Gupta et al. toonde aan dat de grootte van het effect toenam met toenemende concentratie van IMQ. De partiële respons laat voor de verschillende concentraties een significant verschil zien ( $p=0,01$ ) in het voordeel van 5,0% IMQ (Gupta, 2012).

Er werden 14 studies geïncorporeerd in de analyse waarin IMQ 5% met een doseringsschema van meer dan eenmaal per week werd vergeleken met een vehikel/placebo (Alomar 2007, Chen 2003, Gebauer 2009, Jorizzo 2007, Korman 2005, Lebwohl 2004, NCT00828568 Aldara, NCT00828568 Taro, Persaud 2002, Ooi 2006, Ortonne 2010, Stockfleth 2002, Szeimies 2004, Ulrich 2007). De studie van Persaud (2002) betrof een intra-individueel studiedesign. Alle andere geïncorporeerde studies maken gebruik van een parallel studiedesign. In één studie werd het effect onderzocht van IMQ bij immuun gecompromitteerde patiënten (Ulrich 2007). Deze studie is apart geanalyseerd. De studies maakten gebruik van verschillende doseringsschema's (weergegeven in onderstaande Tabel 5).

Tabel 5. Gebruikte doseringsschema's per studie

Studie	Dosering (aantal doses/week)	Duur (weken)	evaluatie
Persaud 2002	3	24 of minder	8 weken na behandeling
Stockfleth 2002	3	12 of minder	Op week 12
Chen 2003	3	3 of 6	4 weken na behandeling
Lebwohl 2004	2	16 of minder	8 weken na behandeling
Szeimies 2004	3	16 of minder	8 weken na behandeling
Korman 2005	3	16	8 weken na behandeling
Ooi 2006	3	16 of minder	Na einde behandeling
Alomar 2007	3	4 of 8	4 weken na behandeling
Jorizzo 2007	3	4 of 8	4 weken na behandeling
Ulrich 2007	3	16	8 weken na behandeling
Gebauer 2009	2,3,5,7	8	8 weken na behandeling
Ortonne 2010	3	8 (4+,4-,4+)	Op week 20
NCT00828568 Aldara	2	16	8 weken na behandeling
NCT00828568 Taro	2	16	weken na behandeling

### Curatie ratio

Een meta-analyse met negen studies (totaal 1871 patiënten) gaf een relatief effect van 7,70 (95% BI 4,63 tot 12,79) voor de complete respons van IMQ versus placebo (476/1145 patiënten voor IMQ versus 35/726 patiënten voor placebo). Voor de partiële (>75%) respons werd een meta-analyse uitgevoerd met 4 studies (totaal 1363 patiënten). Hier werd een relatief effect gezien van 6,71 (95% BI 3,89 tot 11,57) ten gunste van IMQ. Voor beide meta-analyses werd afgewaardeerd voor inconsistentie, omdat er verschillende

behandelschema's zijn aangehouden en beoordeling van het effect op verschillende momenten gemeten werd. Bij verhoging van het aantal doses werd geen stijging gevonden in de waarden van de relatieve risico's (RR's). Dit suggereert dat het aantal doses geen determinerende factor lijkt voor de effectiviteit van IMQ. Een andere subanalyse liet zien dat de amplitude van de respons hoger was voor applicatie van IMQ 3x per week (RR 8,38; 95% BI 23,79 tot 18,15) versus 2x per week (RR 5,36; 95% BI 2,03 tot 14,16) voor de complete remissie en voor de partiële remissie werd een hogere risk ratio gevonden bij IMQ dosering 3x per week (RR 7,65; 95% BI 2,51 tot 23,32) versus dosering 2x per week (RR 4,99; 95% BI 3,43 tot 7,26).

Twee studies presenteerden het effect in de gemiddelde reductie in aantal laesies ( $2,8 \pm 2,1$  en  $3,9$ ) voor IMQ en voor placebo ( $0,6 \pm 2,6$  en  $0,5$ ). De RR gaf geen statistisch significant voordeel voor IMQ, maar beide studies zijn van lage kwaliteit met daardoor een beperkte relevantie van deze uitkomst.

#### Recidief ratio/percentage na 1 jaar

Na follow up van 1 jaar vond een studie van Jorizzo et al. (2007) recidief percentages van 39% en 57% voor IMQ en placebogroepen respectievelijk. De studie van Stockfleth et al. (2002) gaf een recidiefpercentage van 10% voor patiënten behandeld met IMQ.

#### Cosmetisch eindresultaat

Slechts enkele studies gaven een kwantitatieve cosmetische uitkomst (Lebwohl 2004, Szeimies 2004). Een significante afname in ruwheid, xerosis en schilfering van de huid was geassocieerd met 5% IMQ vergeleken met placebo (RR 3,23, 95% BI 1,86 tot 5,58, NNT = 2,6).

#### Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van IMQ betreffen erytheem (31,5% tot 100%), desquamatie (10,2% tot 94,6%), erosies (10,2% tot 59%), crustvorming (29,9% tot 88,4%), jeuk (2,12% tot 67%), pijn/branden (7,4% tot 39,6%) (Alomar 2007, Chen 2003, Gebauer 2009, Korman 2005, Lebwohl 2004, Persaud 2002, Ooi 2006, Szeimies 2004). Alle overige geïnccludeerde studies rapporteerden vergelijkbare bijwerkingen, maar gaven hiervoor geen getallen. De mate van algemene huidirritatie is niet significant verschillend tussen IMQ en placebo. Een meta-analyse van 3 studies (IMQ n=509, placebo n=199) een RR van 3,68 (95% BI 0,89 tot 15,71) (NCT00828568 Aldara, NCT00828568 Taro, Szeimies 2004). Een meta-analyse van acht studies toont een significant hoger aantal patiënten die zich terugtrekken wegens adverse events (RR 2,59 95% BI 1,59 tot 4,23) (Alomar 2007, Gebauer 2009, Jorizzo 2007, Korman 2005, Lebwohl 2004, NCT00828568 Aldara, NCT00828568 Taro, Szeimies 2004).

#### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

#### Immuun gecompromitteerde patiënten (versie 2010)

In de studie van Ulrich et al. uit 2007 werd de effectiviteit en veiligheid van imiquimod 5% crème voor de behandeling van AK's bij patiënten met nier-, hart- en levertransplantaties onderzocht. 43 patiënten smeerden 16 weken 2 sachets imiquimod 3 keer per week op een gebied van  $100 \text{ cm}^2$ . Er werd geen transplantaatafstoting of verslechtering van transplantaatfunctie gezien. Ook laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. In 18/29 (62,1%) patiënten met imiquimod was de AK compleet geklaard versus 0/14 patiënten in de controlegroep. Geconcludeerd werd dat imiquimod een veilige en effectieve methode is in de behandeling van AK voor patiënten met een orgaantransplantaat. (Ulrich 2007)

## Conclusies – GRADE

### Imiquimod versus placebo

<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie ratio</p> <p>IMQ crème is waarschijnlijk effectief ten opzichte van placebo bij de behandeling van actinische keratose.</p> <p><i>Alomar, 2007, Chen 2003, Gebauer 2009, Jorizzo 2007, Korman 2005, Lebwohl 2004, NCT00828568 Aldara, NCT00828568 Taro, Ooi 2006, Ortonne 2010, Stockfleth 2002, Szeimies 2004</i></p>
<b>Zeer laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage na 1 jaar</p> <p>Er worden recidiefpercentages van 10% en 39% gezien voor IMQ in twee studies. Een accurate schatting van het recidiefpercentage kan op basis van deze data niet gegeven worden.</p> <p><i>Jorizzo 2007, Stockfleth 2002</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Over het algemeen rapporteren studies een goede cosmetische uitkomst. Afname in ruwheid, xerosis en schilfering van de huid is mogelijk specifiek geassocieerd met 5% IMQ vergeleken met placebo</p> <p><i>Lebwohl 2004, Szeimies 2004</i></p>
<b>Zeer laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>IMQ crème lijkt in vergelijking met placebo mogelijk meer lokale bijwerkingen in de vorm van erytheem, crustae, erosies, oedeem, schilfering, xerosis, pijn en branderigheid, evenals in een deel van de patiënten ook systemische bijwerkingen. Daarnaast is er misschien sprake van enigszins meer uitval door AE's bij IMQ dan bij placebo. De werkgroep is onzeker over deze uitkomsten.</p> <p><i>NCT00828568 Aldara, NCT00828568 Taro, Szeimies 2004, Alomar 2007, Jorizzo 2007, Gebauer 2007, Korman 2005, Lebwohl 2004</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>
<b>Laag</b>	<p>Immuun gecompromitteerde patiënten.</p> <p>Bij immuun gecompromitteerde orgaantransplantatiepatiënten is behandeling van AK met imiquimod 5% crème een veilige optie en biedt een effectiviteit die mogelijk vergelijkbaar is met behandeling bij niet-immuun gecompromitteerde patiënten.</p> <p><i>Ulrich 2007</i></p>

## Referenties

- 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.
- 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.
- Gebauer K, Shumack S, Cowen PSJ. Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:897-903.
- Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systemic review and meta-analysis. *Soc. Invest. Dermatol* 2006;126:1251-5.
- Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3:196-200.
- Jansen, Maud HE, et al. "Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis." *New England Journal of Medicine* 380.10 (2019): 935-946.
- Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57(2):265–8.
- Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. 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.
- 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.
- 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.
- NCT00828568. A Therapeutic Equivalence Study of Two Imiquimod Cream 5% Treatments for Patients With Actinic Keratosis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00828568>
- NCT00828568. A Therapeutic Equivalence Study of Two Imiquimod Cream 5% Treatments for Patients With Actinic Keratosis. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00828568](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00828568)
- Ooi T, Barnetson RS, Zhuang L, McKane S, Lee JH, Slade HB, et al. Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2006;154(1):72–8.
- Ortonne JP, Gupta G, Ortonne N, Duteil L, Queille C, Malfet P. Effectiveness of cross polarized light and fluorescence diagnosis for detection of sub-clinical and clinical actinic keratosis during imiquimod treatment. *Experimental Dermatology* 2010;19(7):641–7.
- Persaud AN, Shamelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, et al. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;47(4):553–6.
- Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16:599-606.
- 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.

- Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. 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. *British Journal of Dermatology* 2007;157(Suppl 2):25–31.
- Zeichner JA, Stern DW, Uliasz A, Itenberg S, Lebwohl M. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009;60(1):59–62.

CONCEPT



## Imiquimod versus 5-Fluorouracil

Voor de vergelijking Imiquimod versus 5-Fluorouracil (5-FU) werden vijf studies geïncorporeerd, waarvan drie RCT's (Krawtchenko 2007, Tanghetti 2007, Jansen 2019+b) en twee observationele studies (van Rijsingen 2016, Neugebauer 2018). Beide observationele studies gingen uit van cohorten.

### Curatie ratio

Gepoolde data van drie studies lieten een complete respons 3 maanden na behandeling zien van 41,8% voor IMQ versus 64,8% voor 5-FU met een RR van 0,61 (95% BI 0,34 tot 1,08). Er werd afgewaardeerd voor hoge heterogeniteit tussen de studies ( $I^2 = 87\%$ ) (Krawtchenko 2007, Tanghetti 2007, van Rijsingen 2016). Als wordt gekeken naar de individuele studies dan zien we dat de studie van Krawtchenko et al. (2007) niet geblindeerd was en geen voorkeur voor een behandeling gaf. De studie van Tanghetti et al. (2007) was geblindeerd voor de onderzoeker en gaf een voorkeur voor 5-FU (RR 0,31; 95% BI 0,14 tot 0,67). Ook de recente observationele studie geeft een voorkeur voor de behandeling met 5-FU na 3 maanden (RR 0,63; 95% BI 0,46 tot 0,88). Eén jaar na behandeling was de complete respons 44,3% en 39,8% voor IMQ en 5-FU respectievelijk, met een RR van 1,34 (95% BI 0,55 tot 3,28). Ook hier was sprake van hoge heterogeniteit tussen de studies ( $I^2 = 84\%$ ), (Krawtchenko 2007, van Rijsingen 2016).

Jansen et al. (2019) betrof een RCT van hoge kwaliteit, waarin een partiële ( $\geq 75\%$ ) reductie werd gezien van 75,8% en 90,6% voor IMQ en 5-FU respectievelijk na 3 maanden (RR 0,84; 95% BI 0,75-0,93). Na 1 jaar betrof de partiële reductie 71,0% voor IMQ en 82,4% voor 5-FU (RR 0,86; 95% BI 0,75 tot 1,00). De studie berekende een cumulatieve kans op behandelsucces na 12 maanden waarbij een gemiddeld verschil (*mean difference*) werd gezien van 20,4 (95% BI 9,91 tot 30,89) ten gunste van 5-FU. Na 3 maanden betrof het gemiddelde verschil 14,5 (95% BI 6,16 tot 22,84) in het voordeel van 5-FU ten opzichte van IMQ.

Van Rijsingen et al. (2016) gaf ook de reductie in het aantal laesies weer. Dit betrof een mediane reductie in laesies van 82% na IMQ en 88% na 5-FU na 1 jaar (MD 4,2; 95% BI 0,51 tot 7,89).

### Recidief ratio/percentage na 1 tot 5 jaar

Krawtchenko et al. (2007) liet een recidief percentage zien van 13,6% voor IMQ versus 43,5% voor 5-FU na 1 jaar (RR 0,31; 95% BI 0,10 tot 0,99). Deze uitkomsten dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd wegens een klein aantal patiënten in de studie ( $n=22$ ). In de studie van Neugebauer et al. (2018) wordt specifiek gekeken naar de tijd tot het ontstaan van nieuwe AK's met een follow up tot 5 jaar. Cumulatief risico betrof -4,54% (95% BI: -7,91% tot -1,17%) voor korte termijn. -1,43% (95% BI: -3,43% tot 0,05%) voor lange termijn 5-FU ten opzichte van IMQ.

### Cosmetisch eindresultaat

In drie studies werden absolute getallen gegeven van de cosmetische uitkomst gescoord door de onderzoeker. Gepoolde data van twee studies lieten een goede/excellente cosmetische uitkomst zien van 65,6% en 55,1% voor IMQ en 5-FU respectievelijk (Krawtchenko 2007, van Rijsingen 2016). Een andere studie gaf goede tot excellente scores van 89,7% en 90,3% voor IMQ en 5-FU respectievelijk (Jansen 2019). Alle uitkomsten waren niet statistisch significant verschillend.

### Bijwerkingen

Voor beide behandelingen werden bijwerkingen beschreven gedurende de behandeling, waaronder erytheem (81,5% voor 5-FU en 72,7% voor IMQ), jeuk (62,2% voor 5-FU en

61,2% voor IMQ), korstvorming (57,0% voor 5-FU en 68,6% voor IMQ), erosies (40,0% voor 5-FU en 47,9% voor IMQ) en een brandend gevoel (46,7% voor 5-FU en 34,7% voor IMQ). Er werd geen significant verschil gezien in mate van pijn tussen IMQ en 5-FU RR 0,83 (95% BI 0,56 tot 1,22) (Jansen et al. 2019).

## Kosten

Zowel van Rijsingen (2016) als Jansen (2020) voerden een kosteneffectiviteitsanalyse uit. Beide studies zijn van Nederlandse origine en vertegenwoordigen representatieve getallen. Jansen et al. (2020) hebben een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd en berekende de *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) voor 5-FU vs. IMI vs. MAL-PDT. IM is ook meegenomen in de kostenanalyse, maar wordt hier buiten beschouwing gelaten. Hieruit kwam voort dat de kosten voor een behandeling met 5-FU naast de hoogste effectiviteit ook de minste kosten met zich meebracht. Kosten betroffen €433 voor 5-FU ten opzichte van €728 voor IMI, en €1621 voor MAL-PDT. Van Rijsingen et al. (2016) berekenden de mediane kosten per patiënt op €87 per AK laesie voor MAL-PDT, €71 voor IMI en €55 voor 5-FU. Hierbij zijn alle kosten die gerelateerd werden aan de behandeling gedurende 1 jaar verzameld.

## Conclusies – GRADE

### Imiquimod versus 5-Fluorouracil

<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie ratio</p> <p>Het effect van IMQ en 5-FU is waarschijnlijk vergelijkbaar. Mogelijk is 5-FU iets effectiever, echter niet alle gegevens ondersteunen deze uitspraak.</p> <p><i>Tanghetti 2007, Krawtchenko 2007, van Rijsingen 2016, Jansen 2019</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage na 1 tot 5 jaar</p> <p>Er wordt bij zowel IMQ als 5-FU een mogelijk vergelijkbaar aantal recidieven gezien na 1 jaar.</p> <p><i>Krawtchenko 2007, Neugebauer 2018</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Behandeling met 5-FU en IMQ geven mogelijk een vergelijkbaar cosmetisch eindresultaat, waarbij het overgrote gedeelte als excellent en/of goed gescoord wordt.</p> <p><i>Krawtchenko 2007, van Rijsingen 2016, Jansen 2019</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>Voor beide behandelingen is sprake van mogelijk dezelfde bijwerkingen; waaronder erytheem, erosies, crustae, oedeem, vesikels, desquamatie, jeuk, pijn en een brandend gevoel.</p> <p><i>Tanghetti 2007, Jansen 2019, van Rijsingen 2016</i></p>

<b>Redelijk</b>	Uitkomstmaat: Kosten 5-FU heeft waarschijnlijk een hogere kosteneffectiviteit dan IMQ. <i>Jansen 2020, van Rijsingen 2016</i>
-----------------	---

#### Referenties

- Jansen, MHE, et al. "Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis." *New England Journal of Medicine* 380.10 (2019): 935-946.
- Jansen, M. H. E., 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." *British Journal of Dermatology* (2020).
- Krawtchenko N, Roewert HJ, Ulrich M, Mann I, Sterry W, et al. 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. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl.):34-40.
- Neugebauer, Romain, et al. "A real-world, community-based cohort study comparing the effectiveness of topical fluorouracil versus topical imiquimod for the treatment of actinic keratosis." *Journal of the American Academy of Dermatology* 78.4 (2018): 710-716.
- Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5- fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face. *Journal of Drugs in Dermatology* 2007;6(2):144–7.
- Van Rijsingen, Margit CJ, et al. "Real-life data on patient characteristics, cost and effectiveness of field-directed treatment for actinic keratoses: an observational study." *Acta Dermato-Venereologica* 96.3 (2016): 346-350.

## Imiquimod versus Cryotherapie

Er werd één studie geïnccludeerd voor de vergelijking van IMQ en cryotherapie (Krawtchenko 2007). De studie van Krawtchenko et al. (2007) vergeleek in een RCT de effectiviteit van IMQ, 5-FU en cryotherapie onderling. Applicatie van IMQ vond plaats 3x per week volgens het schema 4 op, 4 af, 4 op (weken). Cryotherapie werd eenmalig uitgevoerd of tweemaal met een interval van 2 weken.

### Curatie ratio

Klinische complete remissie was 85% (22/26) in de IMQ groep en 68% (17/25) in de cryotherapiegroep direct na behandeling. Na 12 maanden betrof dit 4% (1/25) voor cryotherapie en 73% (19/26) voor IMQ. Op de langere termijn is er een significant verschil ten gunste van IMQ (RR 18,27, 95% BI 2,64 tot 126,43) (Krawtchenko 2007).

### Recidief ratio/percentage na 1 jaar

Recidiefpercentage na 1 jaar was significant verschillend ten gunste van IMQ en betrof 13,6% (3/22) voor IMQ en 58,8% (10/17) voor cryotherapie (RR 0,23, 95% BI 0,08 tot 0,71) (Krawtchenko 2007).

### Cosmetisch eindresultaat

4% van de patiënten in de cryochirurgiegroep lieten een excellente cosmetische uitkomst zien versus 81% in de IMQ groep ( $p < 0,002$ ) (Krawtchenko 2007).

### Bijwerkingen

Er werden geen ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*) gerapporteerd in de studie van Krawtchenko et al. Overige bijwerkingen zijn niet beschreven in de studie.

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

## Conclusies – GRADE

### Imiquimod versus Cryotherapie

<b>Laag</b>	Uitkomstmaat: Curatie ratio Imiquimod en cryotherapie hebben een mogelijk vergelijkbaar effect op de korte termijn. Op de lange termijn lijkt er een beter effect te zijn van IMQ ten opzichte van cryotherapie. Conclusies kunnen echter niet getrokken worden op basis van een enkele studie. <i>Krawtchenko 2007</i>
<b>Laag</b>	Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage na 1 jaar Bij IMQ worden mogelijk lagere recidief percentages gezien dan bij cryotherapie tot 1 jaar follow-up. <i>Krawtchenko 2007</i>

<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>IMQ lijkt een enigszins beter cosmetisch eindresultaat te geven dan cryotherapie. Harde conclusies kunnen echter niet worden getrokken op basis van een enkele studie.</p> <p><i>Krawtchencko 2007</i></p>
-------------	---

-	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>Voor deze vergelijking zijn de bijwerkingen niet specifiek beschreven. Voor bijwerkingen van de behandelingen wordt verwezen naar de IMQ en cryotherapie versus placebo.</p> <p>(Krawtchencko 2007).</p>
---	---

-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.</p>
---	---

#### Referenties

- Krawtchenko N, Roewert HJ, Ulrich M, Mann I, Sterry W, et al. 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. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl.):34-40.

## 5-Fluorouracil versus Placebo

5-fluorouracil (5-FU) is een topicaal chemotherapeutisch antimetabool en zorgt voor destructie van klinische laesies door de blokkering van de methylatiereductie 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.

Voor de vergelijking 5-Fluorouracil versus placebo werden vier studies geïncorporeerd (Pomerantz 2015, Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002). Drie studies gebruikten de concentratie 0,5% 5-FU (Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002) en een enkele studie maakte gebruik van 5% 5-FU (Pomerantz 2015).

### Curatie ratio

Subgroep-analyses werden uitgevoerd op basis van de verschil in duur van de behandeling. Tabel 6 geeft een overzicht in de gemiddelde reductie in aantal laesies voor de verschillende studies. In alle studies werd een statistisch significant verschil gevonden ten gunste van 5-FU (Pomerantz 2015, Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002). Ook voor de complete remissie werd een statistisch significant beter resultaat gezien voor 5-FU. Subgroep analyses lieten zien dat behandeling met 0,5% 5-fluorouracil resulteerde in een significant hoger aantal laesies met complete remissie ten opzichte van placebo. De data voor applicatie gedurende 1 week (NNT = 15,4), 2 weken (NNT = 7,1), en 4 weken (NNT = 3,2), resulterend in een significant hogere effectiviteit van 5-FU (RR 8,86, 95% BI 3,67 tot 21,40, NNT = 8,5) (Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002). Wanneer de complete remissie voor het verschil in duur van de behandeling onderling werd vergeleken, werd er bij dagelijkse applicatie voor 4 weken een significant hoger effect gezien ten opzichte van 1 en 2 weken. (RR 0,39; 95% BI 0,19 tot 0,81 en RR 0,56; 95% BI 0,36 tot 0,87, respectievelijk) (Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002).

Voor 5% 5-FU werd eveneens een significant beter effect gezien van 5-FU op de uitkomst complete remissie. De complete remissie was na 6 maanden nog 38% in de 5-FU-groep, afgezet tegen 17% voor de placebogroep (Pomerantz 2015).

Tabel 6. Gemiddelde percentage van reductie in aantal laesies

Studie	Aantal patiënten	Placebo	5-FU 1 week	5-FU 2 weken	5-FU 4 weken	5-FU gepoold
Jorizzo 2002	N=207	21.6%	69.5%	86.1%	91.7%	82.4%
Jorizzo 2004	N=144	28.8% ±32.6% (SD)	62.4% ±32.6% (SD)	x	x	62.4%
Weiss 2002	N=177	34.4%	78.5%	83.6%	88.7%	83.6%
Pomerantz 2015	N=468	24%	x	x	73%	73%

### Recidief ratio/percentage tot 42 maanden

De studie van Pomerantz et al. (2015) had een follow-up tot 42 maanden na randomisatie. Er werd een afname gezien van complete remissie in beide groepen. Het verschil tussen behandeling met 5-FU en placebo bleef significant verschillend ten gunste van 5-FU ( $p < 0,001$ ). De effectmaten en spreidingsmaten zijn niet gerapporteerd.

### Cosmetisch eindresultaat

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Bijwerkingen

Huidirritatie werd beschreven in drie studies. Jorizzo et al. 2004 werd geëxcludeerd uit deze analyse, omdat de veiligheidsanalyse behandeling met cryotherapie includeerde. Gepoolde data van de twee overige studies (n=384) liet zien dat de mate van huidirritatie hoger was in de 5-FU groep (RR 1,45; 95% BI 1,27 tot 1,65) (Jorizzo 2002, Weiss 2002).

Alle studies rapporteerden bijwerkingen, waaronder erytheem, xerosis, brandend gevoel en jeuk. Echter werd bij geen van de geïnccludeerde studies getallen gegeven om deze gegevens te ondersteunen.

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Conclusies – GRADE

#### 5-Fluorouracil versus Placebo

<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie ratio</p> <p>5-Fluorouracil is waarschijnlijk effectiever dan placebo in de behandeling van actinische keratosen. Behandelduur van 4 weken geeft een significant beter effect dan behandelduur van 1-2 weken.</p> <p><i>Pomerantz 2015, Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002</i></p>
<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage tot 42 maanden</p> <p>Er wordt toenemende recidivering gezien tot 42 maanden na behandeling, waarbij het recidiefpercentage na behandeling met 5-FU mogelijk enigszins lager is dan placebo.</p> <p><i>Pomerantz 2015</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet specifiek beschreven in de studies. Andere vergelijkende studies laten een excellente uitkomst zien voor behandeling met 5-FU.</p>
<b>Redelijk</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>5-FU geeft lokale bijwerkingen, waaronder erytheem, xerosis, branderigheid, jeuk, erosies, zwelling, desquamatie en crustvorming. Er wordt waarschijnlijk meer huidirritatie gezien bij 5-FU in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>

## Referenties

- Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;151:952-60
- Jorizzo J. Topical treatment of actinic keratosis with fluorouracil: is irritation associated with efficacy?. *Journal of Drugs in Dermatology* 2004;3(1):21–6.
- Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis SA, Espy P, Hino P, et al. 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 (6):335–9.
- Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy S. Effect of a 1-week treatment with 0.5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: A randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Archives of Dermatology* 2004;140:813–6.
- Weiss J, Menter A, Hevia O, Jones T, Ling M, Rist T, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002;70:23-9.

CONCEPT



## 5-Fluorouracil versus Cryotherapie

Er werd één studie geïncludeerd voor de vergelijking van 5-FU en cryotherapie (Krawtchenko 2007). De studie van Krawtchenko et al. (2007) vergeleek in een open RCT de effectiviteit van IMQ, 5-FU en cryotherapie onderling. Applicatie van 5-FU werd 2dd gedaan voor 4 weken. Cryotherapie werd eenmalig uitgevoerd of tweemaal met een interval van 2 weken.

### Curatie ratio

5% 5-FU was significant effectiever dan cryotherapie. De klinische complete remissie was 95% (23/24) in de 5-FU groep en 68% (17/25) in de cryotherapie groep direct na behandeling. Na 12 maanden betrof dit 4% (1/25) voor cryotherapie en 33,3% (8/24) voor 5-FU. Op beide evaluatiepunten was dit verschil statistisch significant (na behandeling: RR 0,71; 95% BI 0,54 tot 0,94, NNT = 3,6 en 12 maanden follow-up: RR 0,12; 95% BI 0,02 tot 0,89, NNT = 3,4) (Krawtchenko 2007).

### Recidief ratio/percentage na 1 jaar

Recidiefpercentage na 1 jaar was 43,5% (10/23) voor 5-FU en 58,8% (10/17) voor cryotherapie (RR 0,74; 95% BI 0,40 tot 1,36) (Krawtchenko 2007).

### Cosmetisch eindresultaat

4% van de patiënten in de cryochirurgie-groep en in de 5-FU groep lieten een excellente cosmetische uitkomst zien. Er was sprake van een significant betere ervaring van cosmetisch eindresultaat ten gunste van 5-FU voor de patiënten (RR 0,27; 95% BI 0,11 tot 0,72, NNT=2,3) (Krawtchenko 2007).

### Bijwerkingen

Er werden geen 'serious adverse events' gerapporteerd. Overige bijwerkingen zijn niet beschreven in de studie. (Krawtchenko 2007).

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.

## Conclusies – GRADE

### 5-Fluorouracil versus Cryotherapie

<b>Laag</b>	Uitkomstmaat: Curatie ratio 5-FU is mogelijk effectiever dan cryotherapie na behandeling tot 1 jaar follow up. <i>Krawtchencko 2007</i>
<b>Laag</b>	Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage na 1 jaar Er worden mogelijk vergelijkbare recidiefpercentages gezien tussen 5-FU en cryotherapie tot 1 jaar. <i>Krawtchencko 2007</i>

<b>Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Er wordt mogelijk een vergelijkbaar cosmetisch eindresultaat gezien voor 5-FU en cryotherapie. Harde conclusies kunnen echter niet worden getrokken op basis van een enkele studie.</p> <p><i>Krawtchenko 2007</i></p>
-------------	---

-	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>Voor deze vergelijking zijn de bijwerkingen niet specifiek beschreven. Voor bijwerkingen van de behandelingen wordt verwezen naar de 5-FU en cryotherapie versus placebo.</p> <p>Krawtchenko 2007</p>
---	--

-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studie.</p>
---	---

#### Referenties

- Krawtchenko N, Roewert HJ, Ulrich M, Mann I, Sterry W, et al. 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. *Br J Dermatol* 2007;157(suppl.):34-40

## 5-Fluorouracil versus Laser

De bijna infrarode lasersystemen, zoals de CO<sup>2</sup> of Erbium-YAG lasers, zijn in speciale gevallen geïndiceerd voor AK. Beide lasers zijn ablatieve lasersystemen en kunnen gebruikt worden voor zowel solitaire laesies als voor behandeling van het volledige gezichtsoppervlak. Hierbij wordt de huid laag voor laag verdampt totdat de papillaire dermis bereikt is. Behandeling van het volledige gezichtsoppervlak werkt als effectieve profylaxe tegen AK op de lange termijn en kan mogelijk de incidentie van PCC's gerelateerd aan AK verminderen (Lyer 2004).

Er werden twee studies geïnccludeerd voor de vergelijking 5-Fluorouracil versus Laser. Hantash et al. 2006 vergeleken de effectiviteit van twee cycli van CO<sup>2</sup> laser behandelingen met 5-FU 2dd voor drie weken en met trichloorazijn peeling in de behandeling van AK's op het gelaat. Ostertag et al. (2006) vergeleek de effectiviteit van Er:YAG laser oppervlakte behandeling en 5% 5-FU 2dd voor 4 tot 7 weken.

### Curatie ratio

Voor CO<sup>2</sup> laser resurfacing was het gemiddelde percentage reductie in aantal laesies in het voordeel van CO<sup>2</sup> laser, maar de verschillen waren niet statistisch significant (5-FU 83,2 ± 12,5, TCA 89,0 ± 6,6 en CO<sup>2</sup> laser 9,0 ± 10,3).

Voor de Er:YAG laser werd na 3 maanden een gemiddelde reductie in het aantal laesies gezien van 91,1% voor de laser versus 76,6% voor 5-FU; p=0,048. Na 6 maanden werd een gemiddelde reductie in het aantal laesies gezien van 94,4% voor de laser versus 79,2% voor 5-FU; p=0,022. Dit betrof een absolute reductie van 830 naar 98 AK's (Ostertag 2006).

### Recidief ratio/percentage tot 1 jaar

Ostertag et al. (2006) gaf een lager recidief percentage voor Laser versus 5-FU op 3 maanden RR = 2,83 (met 95% BI 1,34 tot 6,45). Op 6 maanden RR = 2,65 (met 95% BI 1,24 tot 6,15). En op 12 maanden RR = 2,31 (met 95% CI 1,19 tot 4,62).

### Cosmetisch eindresultaat

Er werden geen postinflammatoire pigmentveranderingen of littekenvorming gerapporteerd in de studie van Hantash et al. (2006). In de studie van Ostertag et al. (2006) werden wel veranderingen in pigmentatie en verlittekening gerapporteerd, waarbij er na 12 maanden significant meer hypopigmentatie werd gezien bij de laserablatie (RR 11,57, 95% BI 1,61 tot 83,00). Verlittekening werd alleen gezien bij de laserablatie, maar was niet statistisch significant (Ostertag 2006).

### Bijwerkingen

In de studie van Hantash werden meer drop-outs gezien door adverse events bij de CO<sup>2</sup> laser groep dan bij de 5-FU groep. Dit verschil was echter niet statistisch significant (RR 5,56 95% BI 0,31 tot 100,94) Ook bij de Er:YAG laser werd geen significant verschil in drop-outs door bijwerkingen gevonden vergeleken met 5-FU (RR 0,32; 95% BI 0,01 tot 7,57). 25% gezien (2/8) versus 0% voor 5-FU (Ostertag 2006). De studie van Ostertag gaf tevens aan dat er significant meer oedeem (65,2% vs 3,8% p=0,0001) en infecties (17,4% vs 0% p= 0,026) gezien werd in de laser groep en significant meer crust formatie (80,8% vs 43,5% p= 0,007) in de 5-FU groep. Na 1 jaar follow-up werd er significant meer erytheem (26,1% vs 0% p=0,009) en hypopigmentatie (52,2% vs 4,3% p 0.0001) gezien in de lasergroep.

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

## Conclusies – GRADE

### 5-Fluorouracil versus Laser

<b>Zeer Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Curatie ratio</p> <p>CO<sup>2</sup> laser en Er;YAG laser geven misschien een vergelijkbaar effect in de behandeling van actinische keratosen in vergelijking met 5-FU.</p> <p><i>Hantash 2006, Ostertag 2006</i></p>
<b>Zeer Laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage tot 1 jaar</p> <p>CO<sup>2</sup> laser en Er;YAG laser kunnen worden toegepast voor gezichtsoppervlakbehandeling en geven daarmee misschien een lagere kans op recidief in vergelijking met 5-FU tot 1 jaar follow-up.</p> <p><i>Hantash 2006, Ostertag 2006</i></p>
<b>Zeer laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat</p> <p>Cosmetisch eindresultaat lijkt misschien vergelijkbaar tussen de laserablatie en 5-FU. (Deze gegevens dienen echter voorzichtig te worden geïnterpreteerd gezien de lage sample size.).</p> <p><i>Hantash 2006, Ostertag 2006</i></p>
<b>Zeer laag</b>	<p>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</p> <p>Er worden misschien meer AE's gezien bij laserablatie dan bij 5-FU. (Deze gegevens dienen echter voorzichtig te worden geïnterpreteerd gezien de lage sample size.)</p> <p><i>Hantash 2006, Ostertag 2006</i></p>
-	<p>Uitkomstmaat: Kosten</p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.</p>

## Referenties

- 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;34:114-9
- Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, Rehmus WE, Koch RJ, Swetter SM. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Archives of Dermatology* 2006;142(8): 976–82.
- Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, Nelemans P, Christianen M, Neuman MH, et al. 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;38:731-9.

## Chemische peeling versus 5-Fluorouracil en laser

Chemische peeling is een behandeling voor actinische veldveranderingen die sedert lange tijd wordt toegepast binnen de dermatologie. Het behandelings-effect berust op een destructieve methode door middel van een etsende stof als trichloroacetaat, alfa-hydroxycuren, zinkchloride 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 AK in het aangezicht is een gecombineerde Jessner/TCA 35% peeling. Er zijn enkele niet vergelijkende studies verricht en de huidige literatuursearch identificeerde slechts één vergelijkende studie. In deze studie wordt gebruik gemaakt van een Jessner/trichloroazijnzuur (TCA) 30% oplossing. Hantash et al. 2006 vergeleken de effectiviteit van twee cycli van CO<sup>2</sup> laser behandelingen met 5-FU 2dd voor drie weken en met TCA 30% peeling in de behandeling van AK's op het gelaat.

### Curatie ratio

Het gemiddelde percentage reductie in aantal laesies in het voordeel van CO<sup>2</sup> laser, maar de verschillen waren niet statistisch significant, waarbij 5-FU een daling van 83,2 ± 12,5 liet zien, TCA 89,0 ± 6,6 en CO<sup>2</sup> laser 90,0 ± 10,3). Er werd een significant lagere incidentie van NMSK gezien in de behandelgroepen versus de controlegroep, maar tussen de behandelingen onderling werd geen verschil gevonden.

### Recidief ratio/percentage

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

### Cosmetisch eindresultaat

Er werden geen postinflammatoire pigmentveranderingen of littekenvorming gerapporteerd in de studie van Hantash et al. (2006).

### Bijwerkingen

In de studie van Hantash werden meer drop-outs gezien door adverse events bij de CO<sup>2</sup> laser groep dan bij de 5-FU groep en de TCA groep. Dit verschil was echter niet statistisch significant (RR 5,56 95% BI 0,31 tot 100,94)

### Kosten

Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

## Conclusies – GRADE

### 5-Fluorouracil versus Laser

<b>Zeer Laag</b>	Uitkomstmaat: Curatie ratio TCA 30% peeling geeft misschien een vergelijkbaar effect in de behandeling van actinische keratosen in vergelijking met 5-FU en CO <sub>2</sub> laser. <i>Hantash 2006</i>
------------------	--

<b>Zeer Laag</b>	Uitkomstmaat: Recidief ratio/percentage tot 1 jaar Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies
------------------	--

<b>Zeer laag</b>	Uitkomstmaat: Cosmetisch eindresultaat
	Cosmetisch eindresultaat van TCA 30% peeling lijkt misschien vergelijkbaar met de laserablatie en 5-FU. <i>Hantash 2006</i>

<b>Zeer laag</b>	Uitkomstmaat: Bijwerkingen
	Er word misschien een vergelijkbaar aantal AE's gezien bij TCA 30%, 5-FU en CO2 laser. <i>Hantash 2006</i>

-	Uitkomstmaat: Kosten
	Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de studies.

#### Referenties

- Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, Rehmus WE, Koch RJ, Swetter SM. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Archives of Dermatology* 2006;142(8): 976–82.

## Bijlage 5: Netwerk Meta Analyse (2021)

---

### Inleiding

In de literatuuranalyse wordt de effectiviteit van behandelingen voor AKs per verschillende vergelijkende studies besproken.

In deze richtlijn is alle beschikbare literatuur samengevoegd en worden er twee netwerk meta-analyses (NMA) uitgevoerd voor de in Nederland gangbare behandelingen cryotherapie, chemotherapeutische crèmes (5-fluorouracil, imiquimod), fotodynamische therapie (PDT). Middels een NMA kan een vergelijking worden gemaakt tussen alle behandelingen en kan op basis hiervan een gedegen conclusie over het effect van de behandelingen onderling worden getrokken. Wegens verschillende effectmaten zijn er twee NMA's uitgevoerd. De eerste NMA beschrijft de complete remissie 'complete clearance' en is gedefinieerd als 100% remissie van de AK's. De tweede NMA beschrijft de partiële remissie 'partial clearance' en is gedefinieerd als  $\geq 75\%$  verbetering/remissie van de AKs. De behandelingen met laserablatie en peeling worden buiten beschouwing gelaten gezien de beperkte beschikbaarheid van literatuur en daarmee een vertekening van de resultaten. Uit de vergelijkingen komt naar voren dat 5-FU de meest effectieve therapie is, gevolgd door een vergelijkbaar effect tussen MAL-PDT en IMQ. Alle therapieën zijn effectiever dan placebo.

De NMA voor de complete remissie is gebaseerd op de systematische review van Gupta et al. uit 2013. Uit deze review zijn de voor Nederland relevante behandelopties geselecteerd en studies die recenter zijn gepubliceerd zijn toegevoegd. In totaal zijn 28 studies geïnccludeerd, waarvan 25 waarin twee behandelarmen zijn onderzocht en drie studies waarin meer dan twee behandelarmen zijn onderzocht (tabel 7). Het netwerk bestaat uit 5622 patiënten met zeven interventies. Het netwerk is weergegeven in figuur 1. De Odds Ratio's (OR's) en geassocieerde 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) voor de directe vergelijkingen en de indirecte vergelijkingen worden weergegeven in tabel 9. Hierbij zijn de behandelingen gerangeerd van best naar slechtst. 5-FU (5,0%) lijkt het goed te doen waarbij het bewijs is gebaseerd op zowel directe als indirecte vergelijkingen. In de analyse komt 0,5% 5-FU bovenaan in de rangschikking. Echter betreft dit een enkele studie vergeleken met placebo en derhalve stoelen de overige vergelijkingen binnen het netwerk allen op indirect bewijs. Het is daarom een onbetrouwbaar resultaat. Er is meer vergelijkend onderzoek nodig om de effectiviteit van 0,5% 5-FU te onderbouwen. Op basis van de berekende kansen werden de interventies als volgt gerangschikt: (5-FU 5,0% >) 5-FU 0.5% > IMQ  $\approx$  MAL PDT rood licht  $\approx$  MAL-PDT daglicht > cryotherapie > placebo.

In de NMA voor partial ( $\geq 75\%$ ) clearance werden in totaal 13 studies geïnccludeerd, waarvan 12 studies met twee behandelarmen en één studie waarin meer dan twee behandelarmen zijn onderzocht (tabel 8). Het netwerk bestaat uit 2790 patiënten met vier interventies. Er was directe data voor vijf van de zes mogelijke vergelijkingen binnen het netwerk. Het netwerk is weergegeven in figuur 2. De OR's en geassocieerde 95% BI's voor de gepaarde vergelijkingen en de indirecte vergelijkingen worden weergegeven in tabel 10. Hierbij zijn de behandelingen ook gerangeerd van best naar slechtst:

In beide NMAs werden op basis van node-split analyses geen statistisch significante verschillen geobserveerd tussen direct en indirect bewijs. Indirect bewijs creëert echter wel een mate van onzekerheid. Bovenstaande resultaten dienen daarom zorgvuldig te worden geïnterpreteerd.

Concluderend uit de ranking van de NMA's van de verschillende behandelmogelijkheden zijn alle therapieën effectiever dan placebo. Omdat de effecten dichtbij elkaar liggen en de netwerk analyses opgemaakt zijn uit een beperkt aantal studies zijn andere afwegingen mede bepalend voor de uiteindelijke keuze van een behandeling. Daarnaast is de ranking gebaseerd op de respons van een gedefinieerd veld en op basis van individuele laesies. Dit

maakt dat de ranking mogelijk kan fluctueren gebaseerd op de gekozen uitkomstmaat. Enkele voorbeelden hiervan zijn de kosten van een behandeling, voorkeur van de patiënt, grootte van het behandelveld, toepasbaarheid en cosmetisch eindresultaat (zie overige overwegingen)

Tabel 7. Geïnccludeerde studies en interventies voor uitkomstmaat complete clearance

Studie	0.5% 5-FU	5% 5- FU	MAL- cPDT	MAL- DL- PDT	Cryo- therapie	IMQ 5.0%	Placebo
Jorizzo 2002 (4 weeks treatment only)	X						X
Stockfleth 2002						X	X
Weiss 2002 (4 weeks treatment only)	X						X
Chen 2003						X	X
Freeman 2003			X		X		X
Pariser 2003			X				X
Jorizzo 2004 (4 weeks assessment only)	X						X
Lebwohl 2004 (pooled data 2 studies)						X	X
Photocure – Australian 2004			X				X
Photocure – US 2004			X				X
Szeimies 2004						X	X
Korman 2005 (pooled data 2 studies)						X	X
Ooi 2006						X	X
Alomar 2007 (3x/week dose only)						X	X
Jorizzo 2007 (3x/week dose only)						X	X
Krawtchenko 2007		X			X	X	
Tanghetti 2007		X				X	
Pariser 2008			X				X
Gebauer 2009						X	X
NCT00828568 Aldara 2009						X	X
NCT00828568 Taro 2009						X	X
Szeimies 2009			X				X
Serra-Guillèn 2012			X			X	
Fargnoli 2015			X	X			
Pomerantz 2015			X				X
Neittaanmaki 2016			X	X			
Van Rijsingen 2016		X	X			X	
Togsverd-Bo 2018			X			X	
Jansen 2019		X	X			X	



Tabel 8. Geïnccludeerde studies en interventies voor uitkomstmaat partial ( $\geq 75\%$ ) clearance

Studie	5% 5-FU	MAL-cPDT	IMQ 5.0%	Placebo
Stockfleth 2002			X	X
Chen 2003			X	X
Lebwohl 2004 (pooled data 2 studies)			X	X
Photocure – Australian 2004		X		X
Photocure – US 2004		X		X
Szeimies 2004			X	X
Korman 2005			X	X
Ooi 2006			X	X
Alomar 2007 (3x/week dose only)			X	X
Jorizzo 2007 (3x/week dose only)			X	X
Gebauer 2009			X	X
Szeimies 2009			X	X
Serra-Guillèn 2012		X	X	
Jansen 2019	X	X	X	

Tabel 9. Relatief behandelings-effect ranking voor alle studies 'complete clearance'

Rank							
1	<b>5-FU 0.5%</b>	-	-	-	-	-	28,62 (4,46; 183,53)
2	1,97 (0,23; 17,07)	<b>5-FU 5.0%</b>	3,25 (0,42; 24,90)	1,69 (0,46; 6,18)	-	12,00 (0,65; 221,28)	3,01 (0,42; 21,53)
3	2,37 (0,23; 17,64)	1,20 (0,37; 3,94)	<b>MAL cPDT</b>	0,67 (0,19; 2,36)	2,13 (0,44; 10,40)	4,42 (0,60; 32,43)	18,02 (7,30; 44,49)
4	2,40 (0,33; 17,19)	1,22 (0,42; 3,54)	1,01 (0,44; 2,34)	<b>IMQ</b>	-	65,14 (3,51; 1207,56)	10,74 (5,02; 22,99)
5	5,06 (0,39; 65,23)	2,57 (0,35; 18,58)	2,13 (0,44; 10,40)	2,11 (0,35; 12,68)	<b>MAL dPDT</b>	-	-
6	14,12 (1,29; 154,42)	7,17 (1,30; 39,48)	5,95 (0,30; 27,33)	5,89 (1,26; 27,66)	2,79 (0,31; 25,16)	<b>CRYO</b>	5,15 (0,68; 39,18)
7	28,62 (4,46; 183,53)	14,52 (4,84; 43,61)	12,06 (5,66; 25,70)	11,94 (6,20; 22,99)	5,66 (0,98; 32,75)	2,03 (0,45; 9,14)	<b>PLACE-BO</b>

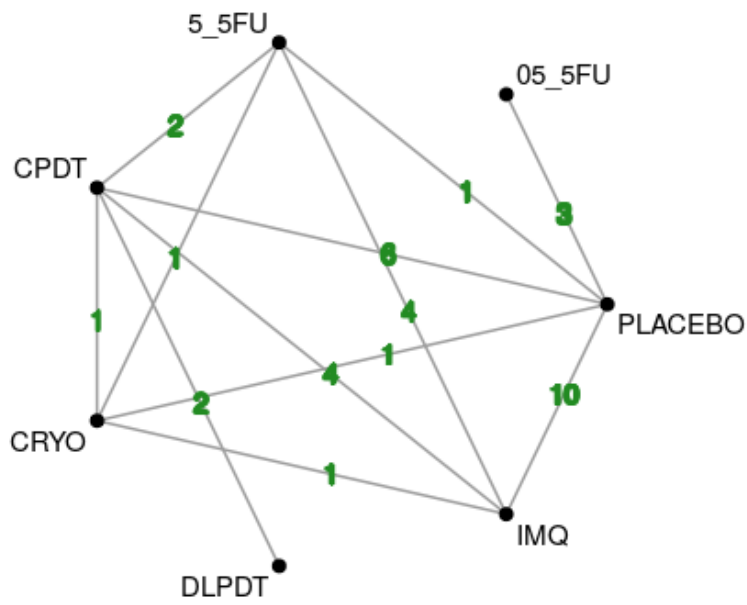
Behandelingen zijn geplaatst van best naar slechtst over de leidende diagonaal. Boven de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de pairwise meta-analyses OR (95% BI). Onder de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de netwerk meta-analyse

Tabel 10. Relatief behandel-effect ranking voor alle studies 'partial clearance'

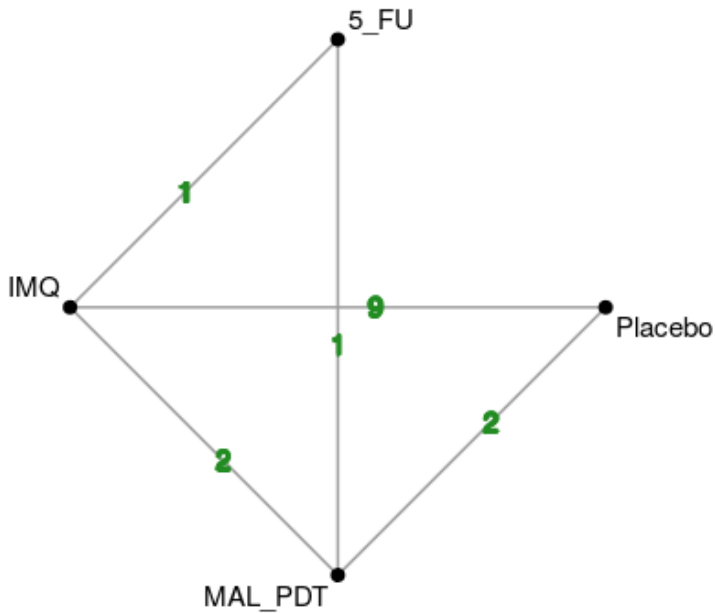
Rank				
1	<b>5-FU 5%</b>	1,92 (0,36; 10,29)	4,78 (0,90; 25,35)	-
2	3,00 (0,65; 13,90)	<b>IMQ 5%</b>	1,17 (0,34; 4,02)	15,06 (7,71; 29,41)
3	3,09 (0,67; 14,29)	1,03 (0,39; 2,70)	<b>MAL cPDT</b>	17,56 (4,45; 69,30)
4	46,77 (9,41; 232,36)	15,61 (8,32; 29,28)	15,11 (5,66; 40,36)	<b>PLACEBO</b>

Behandelingen zijn geplaatst van best naar slechtst over de leidende diagonaal. Boven de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de pairwise meta-analyses OR (95% BI). Onder de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de netwerk meta-analyse

Network plot of all studies



Network plot of all studies



## Referenties

- Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol 2013;169:250-9.
- Owen, RK, Bradbury, N, Xin, Y, Cooper, N, Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. Res Syn Meth. 2019; 10: 569-581.
- <https://CRAN.R-project.org/package=netmeta>

CONCEPT

## Bijlage 6: Zoekstrategieën

### Herziening 2021

De vraagstelling is met behulp van de PICO-systematiek opgebouwd. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel. De overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag.

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: Patiënten met actinische keratosen (≥18 jaar)  
I: Conventionele fotodynamische therapie (PDT), daglicht PDT, cryotherapie, laserablatie, Imiquimod, 5-Fluorouracil, chemische peeling,  
C: Geen behandeling, placebo behandeling, andere behandelingen voor actinische keratosen.  
O: zie hieronder weergegeven

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Primair

- Curatie (clearance rate)
- Tijd tot recidief

Secundair

- Cosmetisch eindresultaat
- Bijwerkingen (de vijf meest gerapporteerde bijwerkingen)
- Kosten

Inclusie en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"><li>- Humane studies</li><li>- Vanaf 1999</li><li>- Nederlands- en Engelstalige studies</li><li>- Studies die gebruik maken van de primer 'Methyl aminolevulinate' (MAL)</li><li>- Uitkomst werd idealiter gemeten na 1 maand tot 1 jaar, maar studies met een langere follow-upduur zijn ook geïnccludeerd</li><li>- Primair werden er RCT's geïnccludeerd. Vergelijkende observationele studies werden geïnccludeerd indien van voldoende kwaliteit of indien er voor een behandeling geen RCT's beschikbaar waren.</li><li>- Behandelingen die beschikbaar zijn in Nederland.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dubbele publicaties</li><li>- N &lt; 10</li><li>- Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn of weinig toegepast worden (5-FU+salicylzuur, colchicine crème, diclofenac gel, orale retinoïden)</li><li>- Ingenolmebutaat, gezien dit middel door de EMA van de markt is gehaald in afwachting van veiligheidsstudies</li><li>- Studies die gebruik maken van de primer '5-aminolevulic acid' ALA-PDT (gebruik van MAL is het meest gangbaar in NL)</li><li>- Studies waarin verschillende dosis of behandel frequenties zijn onderzocht</li><li>- Studies waarin combinaties van behandelingen zijn onderzocht</li></ul>

## Methode

Gebruikte zoektermen voor AK: Actinic keratos\*, aktinic keratos\*, solar keratos\*

Gebruikte zoektermen voor de behandeling: curettage, cryosurgery, PDT, photo dynamic therapy, laser, laser therapy, chemical peeling, 5-FU, diclofenac, 5-fluorouracil, imiquimod, retinoïden, placebo

Limitations gebruikt: gezocht op RCT's, CT's, meta analyse, systemetic reviews, alleen engels talige artikelen

Tijd: van 2008 tot heden.

Medline – uitgangsvraag 3 en 4 1. actinic keratosis/ 2. actinic keratos\*.ti,ab. 3. solar keratos\*.ti,ab. 4. 1 or 2 or 3 5. curettage.ti,ab. 6. cryosurgery.ti,ab. 9. PDT.ti,ab. 10. photo dynamic therapy.ti,ab. 11. laser.ti,ab. 12. chemical peeling.ti,ab. 13. 5-FU.ti,ab. 14. 5-fluorouracil.ti,ab. 15. diclofenac.ti,ab. 16. imiquimod.ti,ab. 17. retinoids.ti,ab. 18. placebo.ti,ab. 19. laser therapy.ti,ab. 20. picato.ti,ab 21. ingenol mebutate.ti,ab 22. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 23. 4 and 22 24. limit 23 to (clinical trial, all or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or systematic reviews)

Embase – uitgangsvraag 3 en 4 'actinic keratosis'/exp or (actinic and keratos\*:ab,ti) or (aktinic and keratos\*:ab,ti) or (solar and keratos\*:ab,ti) and (cryosurgery:ab,ti or pdt:ab,ti or (photo and dynamic and therapy:ab,ti) or laser:ab,ti or (chemical and peeling:ab,ti) or '5 fu':ab,ti or '5 fluorouracil':ab,ti or diclofenac:ab,ti or imiquimod:ab,ti or retinoids:ab,ti or placebo:ab,ti or (laser and therapy:ab,ti) or picato:ab,ti or (ingenol and mebutate:ab,ti))) and ('clinical trial'/de or 'comparative study'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'multicenter study'/de or 'randomized controlled trial'/de or 'randomized controlled trial (topic)'/de)

Cochrane – uitgangsvraag 3 en 4 #1 [Keratosis, Actinic] explode all trees #2 actinic keratos\*:ti,ab #3 solar keratos\*:ti,ab #4 #1 or #2 or #3 #5 curettage:ti,ab #6 cryosurgery:ti,ab #7 PDT:ti,ab #8 photo dynamic therapy:ti,ab #9 laser:ti,ab #10 chemical peeling:ti,ab #11 5-FU:ti,ab #12 5-fluorouracil:ti,ab #13 diclofenac:ti,ab #14 imiquimod:ti,ab #15 retinoids:ti,ab #16 ingenol mebutate:ti,ab #17 picato:ti,ab #18 placebo:ti,ab #19 laser therapy:ti,ab #20 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #19 #21 #4 and #20

## Resultaten

### EMBASE (datum 31-01-2020)

No.	Zoektermen	Resultaten
#8	#6 AND #7	962
#7	'photodynamic therapy'/exp OR 'photodynamic therapy':ti,ab OR 'photodynamic treatment':ti,ab OR 'photosensitisation (intentional)':ti,ab OR 'photosensitization (intentional)':ti,ab OR 'therapeutic photosensitisation':ti,ab OR 'therapeutic photosensitization':ti,ab OR 'therapy, photodynamic':ti,ab OR 'daylight photodynamic therapy'/exp OR 'low level laser therapy'/exp OR 'endoscopic laser therapy':ti,ab OR 'laser biostimulation':ti,ab OR 'laser therapy':ti,ab OR 'laser therapy, low-level':ti,ab OR 'laser treatment':ti,ab OR 'low energy laser therapy':ti,ab OR 'low energy laser treatment':ti,ab OR 'low intensity laser therapy':ti,ab OR 'low intensity laser treatment':ti,ab OR 'low level laser therapy':ti,ab OR 'low level laser treatment':ti,ab OR 'low level light therapy':ti,ab OR 'low power laser therapy':ti,ab OR 'low power laser treatment':ti,ab OR 'low-level light therapy':ti,ab OR 'chemexfoliation'/exp OR 'chemexfoliation':ti,ab OR 'chemexfoliation':ti,ab OR 'chemical peeling':ti,ab OR 'chemo-exfoliation':ti,ab OR 'chemoexfoliation':ti,ab OR 'skin peeling':ti,ab OR 'fluorouracil'/exp OR '2, 4 dioxo 5 fluoropyrimidine':ti,ab OR '5 fluoro 2, 4 pyrimidinedione':ti,ab OR '5	211,967

fluoro uracil':ti,ab OR '5 fluoropyrimidine 2, 4 dione':ti,ab OR '5 fluorouracil':ti,ab OR '5 fluoruracil':ti,ab OR '5 fu':ti,ab OR 'accusite':ti,ab OR 'actino-hermal':ti,ab OR 'adrucil':ti,ab OR 'agicil':ti,ab OR 'carac':ti,ab OR 'cinkef u':ti,ab OR 'cinkef-u':ti,ab OR 'effluderm':ti,ab OR 'efudex':ti,ab OR 'efudix':ti,ab OR 'efurix':ti,ab OR 'eurofluor (drug)':ti,ab OR 'f6627':ti,ab OR 'fivoflu':ti,ab OR 'fluoro uracil':ti,ab OR 'fluoroblastin':ti,ab OR 'fluoroplex':ti,ab OR 'fluorouracil':ti,ab OR 'fluorouracil 5':ti,ab OR 'fluorouracil sodium':ti,ab OR 'fluorouracile':ti,ab OR 'fluorouracilo':ti,ab OR 'fluoruracil':ti,ab OR 'fluouracil':ti,ab OR 'fluoxan':ti,ab OR 'flurablastin':ti,ab OR 'fluracedyl':ti,ab OR 'fluracil':ti,ab OR 'fluracilium':ti,ab OR 'fluril':ti,ab OR 'fluro uracil':ti,ab OR 'fluroblastin':ti,ab OR 'fluroblastine':ti,ab OR 'ifacil':ti,ab OR 'nsc 18913':ti,ab OR 'nsc 19893':ti,ab OR 'nsc18913':ti,ab OR 'nsc19893':ti,ab OR 'oncofu':ti,ab OR 'ribofluor':ti,ab OR 'ro 2 9757':ti,ab OR 'ro 2-9757':ti,ab OR 'ro2 9757':ti,ab OR 'ro2-9757':ti,ab OR 'tolak':ti,ab OR 'uflahex':ti,ab OR 'uraciflor':ti,ab OR 'utorial':ti,ab OR 'imiquimod'/exp OR '1 (2 methylpropyl) 1h imidazo [4, 5 c] quinolin 4 amine':ti,ab OR '1 isobutyl 1h imidazo [4, 5 c] quinolin 4 amine':ti,ab OR 'aldara':ti,ab OR 'imiquimod':ti,ab OR 'r 837':ti,ab OR 'r837':ti,ab OR 's 26308':ti,ab OR 's-26308':ti,ab OR 's26308':ti,ab OR 'zartra':ti,ab OR 'zyclara':ti,ab OR 'ingenol mebutate'/exp OR '2 methylbut 2 enoic acid 5, 5a dihydroxy 4 (hydroxymethyl) 1, 1, 7, 9 tetramethyl 11oxo 1a, 2, 5, 5a, 6, 9, 10, 10a octahydro 1h 2, 8a methanocyclopenta [a] cyclopropa [e] [10] annulen 6 yl ester':ti,ab OR '5, 5a dihydroxy 4 (hydroxymethyl) 1, 1, 7, 9 tetramethyl 11oxo 1a, 2, 5, 5a, 6, 9, 10, 10a octahydro 1h 2, 8a methanocyclopenta [a] cyclopropa [e] [10] annulen 6 yl 2 methylbut 2 enoate':ti,ab OR 'ingenol 3 angelate':ti,ab OR 'ingenol mebutate':ti,ab OR 'pep 005':ti,ab OR 'pep005':ti,ab OR 'picato':ti,ab

#6	#1 AND #5	<b>1,729</b>
#5	#2 OR #3 OR #4	<b>4,527,483</b>
#4	'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	<b>2,478,615</b>
#3	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	<b>2,341,833</b>
#2	('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<b>474,381</b>
#1	('actinic keratosis'/exp OR 'actinic keratosis':ti,ab OR 'keratosis senilis':ti,ab OR 'keratosis solaris':ti,ab OR 'keratosis, actinic':ti,ab OR 'senile keratosis':ti,ab OR 'solar keratosis':ti,ab) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [1999-2020]/py	<b>6,001</b>

**MEDLINE (datum 18-12-2019)**

- 1 exp actinic keratosis/ (1997)
- 2 actinic keratos\*.ti,ab. (3449)
- 3 solar keratos\*.ti,ab. (385)
- 4 1 or 2 or 3 (4589)
- 5 limit 4 to (yr="1999 -Current" and (dutch or english)) (3196)
- 6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic\* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (430316)
- 7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random\*.ti,ab. or (clinic\* adj trial\*).tw. or ((singl\* or doubl\* or treb\* or tripl\*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo\*.tw.) not (animals/ not humans/) (1943742)
- 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective\*.tw. or prospective\*.tw. or consecutive\*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (3355843)
- 9 6 or 7 or 8 (4934501)
- 10 5 and 9 (1337)
- 11 PDT.ti,ab. (12843)
- 12 photo dynamic therapy.ti,ab. (47)
- 13 laser.ti,ab. (254482)
- 14 chemical peeling.ti,ab. (330)
- 15 daylight PDT.ti,ab.(60)
- 16 daylight photodynamic therapy.ti,ab. (1)
- 17 5-FU.ti,ab. (18693)
- 18 5-fluorouracil.ti,ab. (30903)
- 19 imiquimod.ti,ab. (3177)
- 20 picato.ti,ab. (21)
- 21 ingenol mebutate.ti,ab. (300)
- 22 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (304780)
- 23 10 and 22 (637)

**Alle resultaten**

Database	Datum	# hits
EMBASE	31-01-2020	962
MEDLINE	31-01-2020	637
<b>Totaal</b>		<b>1599</b>
<b>Duplicates</b>		<b>481</b>
<b>Netto aantal</b>		<b>1118</b>
<b>Waarvan nieuwe search netto</b>		<b>408</b>



## Herziening 2017

### Medline - uitgangsvraag 1

1. treated actinic keratos\*.ti,ab.
2. actinic keratos\*.ti,ab.
3. solar keratos\*.ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. 4 and risk and progression and squamous cell carcinoma
6. 4 and high risk
7. 4 and follow- up study
8. 4 and epidemiology

### Embase – uitgangsvraag 1

- #2 aktinic keratos\*:ab,ti
- #3 actinic keratos\*:ab,ti
- #4 solar keratos\*:ab,ti
- #5 solar keratos\*:ti,ab or actinic keratos\*:ab,ti
- #6 #5 AND risk AND progression AND squamous cell carcinoma
- #7 #5 AND high AND risk
- #8 #5 AND follow-up study
- #9 #5 AND epidemiology

### Medline – uitgangsvraag 3 en 4

1. actinic keratosis/
2. actinic keratos\*.ti,ab.
3. solar keratos\*.ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. curettage.ti,ab.
6. cryosurgery.ti,ab.
9. PDT.ti,ab.
10. photo dynamic therapy.ti,ab.
11. laser.ti,ab.
12. chemical peeling.ti,ab.
13. 5-FU.ti,ab.
14. 5-fluorouracil.ti,ab.
15. diclofenac.ti,ab.
16. imiquimod.ti,ab.
17. retinoids.ti,ab.
18. placebo.ti,ab.
19. laser therapy.ti,ab.
20. picato.ti,ab
21. ingenol mebutate.ti,ab
22. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
23. 4 and 22
24. limit 23 to (clinical trial, all or comparative study or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or systematic reviews)

### Embase – uitgangsvraag 3 en 4

'actinic keratosis'/exp or (actinic and keratos\*:ab,ti) or (aktinic and keratos\*:ab,ti) or (solar and keratos\*:ab,ti) and (cryosurgery:ab,ti or pdt:ab,ti or (photo and dynamic and therapy:ab,ti) or laser:ab,ti or (chemical and peeling:ab,ti) or '5 fu':ab,ti or '5 fluorouracil':ab,ti or diclofenac:ab,ti or imiquimod:ab,ti or retinoids:ab,ti or placebo:ab,ti or (laser and therapy:ab,ti) or picato:ab,ti or (ingenol and mebutate:ab,ti))) and ('clinical trial'/de or 'comparative study'/de or 'controlled clinical trial'/de or 'controlled study'/de or 'multicenter study'/de or 'randomized controlled trial'/de or 'randomized controlled trial (topic)'/de)

### Cochrane – uitgangsvraag 3 en 4

- #1 [Keratosis, Actinic] explode all trees

#2 actinic keratos\*:ti,ab  
 #3 solar keratos\*:ti,ab  
 #4 #1 or #2 or #3  
 #5 curettage:ti,ab  
 #6 cryosurgery:ti,ab  
 #7 PDT:ti,ab  
 #8 photo dynamic therapy:ti,ab  
 #9 laser:ti,ab  
 #10 chemical peeling:ti,ab  
 #11 5-FU:ti,ab  
 #12 5-fluorouracil:ti,ab  
 #13 diclofenac:ti,ab  
 #14 imiquimod:ti,ab  
 #15 retinoids:ti,ab  
 #16 ingenol mebutate:ti,ab  
 #17 picato:ti,ab  
 #18 placebo:ti,ab  
 #19 laser therapy:ti,ab  
 #20 #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #19  
 #21 #4 and #20

#### **Medline – uitgangsvraag 5A**

1. treated actinic keratos\*.ti,ab.  
 2. actinic keratos\*.ti,ab.  
 3. solar keratos\*.ti,ab.  
 4. 1 or 2 or 3  
 5. follow up.ti,ab.  
 6. follow-up appointment.ti,ab.  
 7. follow-up consultation.ti,ab.  
 8. follow-up inspection.ti,ab.  
 9. follow-up check.ti,ab.  
 10. check up.ti,ab.  
 11. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10  
 12. 4 and 11  
 13. malignant transformation.ti,ab.  
 14. malignant potential.ti,ab.  
 15. risk of malignancy.ti,ab.  
 16. risk of progression.ti,ab.  
 17. development.ti,ab.  
 18. potentially malignant.ti,ab.  
 19. development to malignancy.ti,ab.  
 20. pre-malignancy.ti,ab.  
 21. premalignant.ti,ab.  
 22. non malignant.ti,ab.  
 23. No malignancy.ti,ab.  
 24. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23  
 25. 12 and 24

#### **Embase – uitgangsvraag 5A**

#25 #12 AND #24  
 #24 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23  
 #23 no AND malignancy:ab,ti  
 #22 non AND malignant:ab,ti  
 #21 premalignant:ab,ti  
 #20 pre malignancy':ab,ti  
 #19 development AND to AND malignancy:ab,ti  
 #18 potentially AND malignant:ab,ti  
 #17 development:ab,ti

#16 risk AND of AND progression:ab,ti  
 #15 risk AND of AND malignancy:ab,ti  
 #14 malignant AND potential:ab,ti  
 #13 malignant AND transformation:ab,ti  
 #12 #4 AND #11  
 #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10  
 #10 check AND up:ab,ti  
 #9 'follow up' AND check:ab,ti  
 #8 'follow up' AND inspection:ab,ti  
 #7 'follow up' AND consultation:ab,ti  
 #6 'follow up' AND appointment:ab,ti  
 #5 follow AND up:ab,ti  
 #4 #1 OR #2 OR #3  
 #3 aktinic AND keratos\*:ab,ti  
 #2 solar AND keratos\*:ab,ti  
 #1 actinic AND keratos\*:ab,ti

### **Cochrane – uitgangsvraag 5A**

#1 actinic keratos\*:ti,ab  
 #2 solar keratos\*:ti,ab  
 #3 #1 or #2  
 #4 follow and up:ab,ti  
 #5 'follow up' and appointment:ab,ti  
 #6 follow up' and consultation:ab,ti  
 #7 'follow up' and inspection:ab,ti  
 #8 'follow up' and check:ab,ti  
 #9 check and up:ab,ti  
 #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9  
 #11 #3 and #10  
 #12 malignant and transformation:ab,ti  
 #13 malignant and potential:ab,ti  
 #14 risk and of and malignancy:ab,ti  
 #15 risk and of and progression:ab,ti  
 #16 development:ab,ti  
 #17 potentially and malignant:ab,ti  
 #18 development and to and malignancy:ab,ti  
 #19 pre malignancy':ab,ti  
 #20 premalignant:ab,ti  
 #21 non and malignant:ab,ti  
 #22 no and malignancy:ab,ti  
 #23 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22  
 #24 #11 and #23

### **Medline – uitgangsvraag 5B**

1. actinic keratos\*.ti,ab.
2. solar keratos\*.ti,ab.
3. 1 or 2
4. no treatment.ti,ab.
5. no intervention.ti,ab.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. endogenous risk factor.ti,ab.
9. history of actinic keratos\*.ti,ab.
10. history of skin cancer.ti,ab.
11. history of bcc.ti,ab.
12. history of ssc.ti,ab.
13. 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. 3 and 13

15. malignant transformation.ti,ab.
  16. malignant potential.ti,ab.
  17. risk of malignancy.ti,ab.
  18. risk of progression.ti,ab.
  19. potentially malignant.ti,ab
  20. development to malignancy.ti,ab.
  21. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
  22. 14 and 21
- Nb: combinatie van 7 and 13 gaf geen resultaten.

### **Embase – uitgangsvraag 5B**

- #37 #30 AND #36
- #36 #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
- #35 history AND of AND ssc:ab,ti
- #34 history AND of AND bcc:ab,ti
- #33 history AND of AND skin AND cancer:ab,ti
- #31 endogenous AND risk AND factor:ab,ti
- #30 #24 AND #29
- #29 #28 AND #4
- #28 #26 OR #27
- #27 no AND intervention:ab,ti
- #25 #12 AND #24
- #12 #4 AND #11

### **Cochrane – uitgangsvraag 5B**

- #1 actinic keratos\*:ti,ab
- #2 solar keratos\*:ti,ab
- #3 #1 or #2
- #4 follow and up:ab,ti
- #5 'follow up' and appointment:ab,ti
- #6 follow up' and consultation:ab,ti
- #7 'follow up' and inspection:ab,ti
- #8 'follow up' and check:ab,ti
- #9 check and up:ab,ti
- #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #3 and #10
- #12 malignant and transformation:ab,ti
- #13 malignant and potential:ab,ti
- #14 risk and of and malignancy:ab,ti
- #15 risk and of and progression:ab,ti
- #16 development:ab,ti
- #17 potentially and malignant:ab,ti
- #18 development and to and malignancy:ab,ti
- #19 pre malignancy':ab,ti
- #20 premalignant:ab,ti
- #21 non and malignant:ab,ti
- #22 no and malignancy:ab,ti
- #23 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
- #24 #11 and #23
- #25 history and of and ssc:ab,ti
- #26 history and of and bcc:ab,ti
- #27 history and of and skin and cancer:ab,ti
- #28 endogenous and risk and factor:ab,ti
- #29 no intervention:ti,ab
- #30 no therapy:ti,ab
- #31 #25 or #26 or #27 or #28
- #32 #29 or #30
- #33 #3 and #32

#34 #33 and #31

### **Medline – uitgangsvraag 5C**

1. actinic keratos\*.ti,ab.
2. solar keratos\*.ti,ab.
3. 1 or 2
4. no treatment.ti,ab.
5. no intervention.ti,ab.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. induration.ti,ab.
9. inflammation.ti,ab.
10. diameter.ti,ab.
11. size.ti,ab.
12. rapid growth.ti,ab.
13. bleeding.ti,ab.
14. erythema.ti,ab.
15. redness.ti,ab.
16. ulceration.ti,ab.
17. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18. 7 and 17
19. malignant transformation.ti,ab.
20. malignant potential.ti,ab.
21. risk of malignancy.ti,ab.
22. risk of progression.ti,ab.
23. development.ti,ab.
24. potentially malignant.ti,ab.
25. development to malignancy.ti,ab.
26. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27. clinical parameters.ti,ab.
28. clinical presentation.ti,ab.
29. clinical manifestation.ti,ab.
30. clinical symptoms.ti,ab.
31. clinical expression.ti,ab.
32. 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33. 3 and 17
34. 33 and 32
35. 34 and 26

### **Embase – uitgangsvraag 5C**

- #37 #28 AND #36  
#36 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35  
#35 malignant AND transformation:ab,ti  
#34development AND to AND malignancy:ab,ti  
#33 potentially AND malignant:ab,ti  
#32 development:ab,ti  
#31 risk AND of AND progression:ab,ti  
#30 risk AND of AND malignancy:ab,ti  
#29 malignant AND potential:ab,ti  
#28 #21 AND #27  
#27 #22 OR #23 OR #25 OR #26  
#26 clinical AND expression:ab,ti  
#25 clinical AND symptoms:ab,ti  
#24 clinical AND manifestation:ab,ti  
#23 clinical AND presentation:ab,ti  
#22 clinical AND parameters:ab,ti  
#21 #10 AND #20  
#20 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

#19 ulceration:ab,ti  
#18 redness:ab,ti  
#17 erythema:ab,ti  
#16 bleeding:ab,ti  
#15 rapid AND growth:ab,ti  
#14size:ab,ti  
#13 diameter:ab,ti  
#12 inflammation:ab,ti  
#11 induration:ab,ti  
#10 #6 AND #9  
#9 #7 OR #8  
#8 no AND intervention:ab,ti  
#7 no AND treatment:ab,ti  
#6 #3 OR #4 OR #5  
#5actinic AND keratos\*:ab,ti  
#4aktinic AND keratos\*:ab,ti  
#3solar AND keratos\*:ab,ti

### **Cochrane – uitgangsvraag 5C**

#1 actinic keratos\*:ti,ab  
#2 solar and keratos\*:ab,ti  
#3 aktinic and keratos\*:ab,ti  
#4 #1 or #2 or #3  
#5 no and treatment:ab,ti  
#6 no and intervention:ab,ti  
#7 #5 or #6  
#8 #4 and #7  
#9 induration:ab,ti  
#10 inflammation:ab,ti  
#11 diameter:ab,ti  
#12 size:ab,ti  
#13 rapid and growth:ab,ti  
#14 bleeding:ab,ti  
#15 erythema:ab,ti  
#16 redness:ab,ti  
#17 ulceration:ab,ti  
#18 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17  
#19 #4 and #18  
#20 #19 and #7  
#21 clinical and parameters:ab,ti  
#22 clinical and parameters:ab,ti  
#23 clinical and manifestation:ab,ti  
#24 clinical and symptoms:ab,ti  
#25 clinical and expression:ab,ti  
#26 #21 or #22 or #23 or #24 or #25  
#27 #20 and #26  
#28 malignant and potential:ab,ti  
#29 risk and of and malignancy:ab,ti  
#30 risk and of and progression:ab,ti  
#31 development:ab,ti  
#32 potentially and malignant:ab,ti  
#33 development and to and malignancy:ab,ti  
#34 malignant and transformation:ab,ti  
#35 #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34  
#36 #27 and #35

## Bijlage 7: Exclusietabellen

### Exclusietabel search 2021

Artikel	Reden van exclusie
Alexiades, 2017	Geen relevante vergelijking (ALA-PDT vs FxCO2-ALA-PDT)
Alomar, 2016	Geen full text
Calzavara, 2019	Dose finding studie. Toegepast op niet bewezen AK's
Choi, 2017	Geen relevante vergelijking (Laser+PDT vs PDT)
Del Rosso, 2017	Conference abstract
Dirschka, 2016	Letter to the Editor
Dirschka, 2019	Geen relevantie vergelijking (ALA vs MAL crème)
Dohil, 2016	Geen relevante vergelijking (4%-FU vs 5%-FU)
Farrar, 2017	Commentary (op studie Holzner, 2017)
Genovese, 2016	Geen relevante vergelijking (IM vs DL-PDT)
Gollnick, 2020	Geen relevante vergelijking (IMQ vs Diclofenac)
Gupta, 2015	Geen vergelijkend onderzoek (langetermijn effect imiquimod)
Hendel, 2020	Kleine studiepopulatie (n=12) en niet specifiek gericht op AK's maar zonschade in het algemeen
Heppt (Steep, Leiter), 2019	Geen relevante vergelijking (Review; topicale therapie gecombineerd met PDT)
Holzner, 2017	Geen relevante vergelijking (ALA-PDT vs chemische peeling)
Kohl, 2017	Geen relevante topicale therapie (IPL+PDT vs IPL+placebo)
Miola, 2018	Geen relevante topicale therapie (colchicine crème vs MAL-PDT)
Norrlid, 2018	Geen relevante vergelijking (IMQ vs Diclofenac vs IM)
O'gorman, 2015	Conference abstract
Pariser, 2016	Dose finding study (ALA-PDT)
Pei, 2017	Geen relevante vergelijking (5-FU+ALA-PDT vs ALA-PDT)
Peris, 2015	Geen relevante vergelijking (IMQ voor pat <10AK's vs >10AK's)
Quinlan, 2015	Conference abstract
Rodriguez, 2018	Conference abstract
Sanclemente, 2016	Afwijkende studiepopulatie (patiënten met zonschade algemeen, geen AK)
Serra-Guillén, 2018	Letter to the Editor
Simon, 2015	Geen relevante topicale therapie (5-FU/SA)
Steeb, 2019	Geen relevante vergelijking (review laser-assisted PDT)
Stockfleth, 2016	Geen relevante topicale therapie (5-FU/SA)

Szeimies, 2015	Geen vergelijkende studie
Tanghetti, 2015	Geen relevante vergelijking (review 5-FU+ALA-PDT vs ALA-PDT), review van onvoldoende kwaliteit
Walker, 2017	Letter to the Editor
Wojcik, 2017	Geen relevante topicale therapie (5-FU/SA)
Wu, 2019	Review van onvoldoende kwaliteit (onduidelijke zoekstrategie, geen representatieve vergelijkingen tussen de geïnccludeerde artikelen)
Zhu, 2018	Geen relevante topicale therapie (ALA primer)

CONCEPT



## Exclusietabellen oude richtlijn (2015) vs nieuwe richtlijn (2021)

Toelichting: Onderstaande tabel biedt een overzicht van studies die in de oude richtlijn zijn opgenomen, maar niet meegenomen worden in de richtlijn van 2020.

Artikel	Reden van exclusie
Wollina, 2001	Geen vergelijkende studie (open evaluatie laser)
Lyer, 2004	Geen vergelijkende studie (cohortonderzoek na laserbehandeling)
Jiang, 2000	Geen vergelijkende studie (cohortonderzoek laser)
Mc Ewan, 1997	Geen relevante topicale therapie (diclofenac vs vehikel)
Wolf, 2001	Geen relevante topicale therapie (diclofenac vs vehikel)
Rivers, 2001	Geen relevante topicale therapie (diclofenac vs vehikel)
Gebauer, 2002	Geen relevante topicale therapie (diclofenac vs vehikel)
Fariba, 2006	Geen relevante topicale therapie (diclofenac)
Lebwohl, 2012	Geen relevante topicale therapie (IM vs vehikel)
Berman, 2014	Geen relevante topicale therapie (IM+cryotherapie vs cryotherapie+vehikel)
Garbe, 2016	Geen relevante topicale therapie (IM vs vehikel)
Jeffes, 2001	Geen relevante topicale therapie (ALA-PDT vs vehikel)
Piacquadio, 2004	Geen relevante topicale therapie (ALA-PDT vs vehikel)
Sotiriou, 2012	Geen relevante topicale therapie (ALA-PDT)
Smith, 2003	Geen relevante topicale therapie (ALA-PDT vs 5-FU)
Strohal, 2012	Geen vergelijkende studie (IMQ)
Torres, 2007	Afwijkende uitkomstmaat (IMQ vs vehikel); genexpressieveranderingen
Lawrence, 1995	Geen relevante vergelijking (jessners solution+35% TCA vs 5-FU)
Witheiler, 1997	Geen relevante vergelijking (jessners solution+35% TCA vs 5-FU) → vervolg op Lawrence, 1995
Gilbert, 2005	
Marrero, 1998	Geen relevante vergelijking (combinatietherapie 5-FU+ glycerolzuur, doseringsonderzoek)
Epstein, 1998	Geen relevante vergelijking (doseringsonderzoek 5-FU)
Loven, 2002	Verschillende concentraties 5-FU
Zouboulis, 2005	Geen vergelijkende studie (cryotherapie)
Moriarty, 1982	Geen relevante topicale therapie (retinoïden)
Kang, 2003	Geen relevante topicale therapie (retinoïden)
Alirezai, 1994	Geen relevante topicale therapie (retinoïden)
Askew, 2009	Oude systematische review (overzicht meerdere behandelingen), geen toegevoegde waarde bij nieuwe analyses
Hadley, 2006	Oude systematische review (IMQ vs placebo), geen toegevoegde waarde bij nieuwe analyses

Toelichting: Onderstaande tabel biedt een overzicht van studies die NIET in de oude richtlijn zijn opgenomen, maar zijn geïnccludeerd in de cochrane review van Gupta 2012. Onderstaande studies zijn allen meegenomen in de huidige richtlijn.

Artikel	Therapie
Persaud, 2002	IMQ vs placebo
Ooi, 2006	IMQ vs placebo
NCT00828568 Aldara	IMQ vs placebo
NCT00828568 Taro	IMQ vs placebo
Jorizzo, 2007	IMQ vs placebo
Ortonne 2010	IMQ vs placebo
Tanghetti, 2007	IMQ vs 5-FU
Jorizzo, 2004	5-FU vs placebo
Von Felbert, 2010	MAL-PDT vs placebo
Photocure Australian, 2004	MAL-PDT vs placebo
Photocure-US, 2004	MAL-PDT vs placebo
Perrett, 2007	MAL-PDT vs 5-FU
Hantash, 2006	5-FU vs laser vs chemische peeling

# Bijlage 8: Tabellen karakteristieken geïnccludeerde studies

## Karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies 2021

Evidencetabel MAL-CONVENTIONELE PDT VS VEHIKEL/PLACEBO (alle lichtbronnen m.u.v. daglicht)

Studie/ Jaar	Randomisatie/ Blinding Opzet	Aantal patiënten (keratosen)	Lokalisatie keratose	Duur studie/ follow-up	Interventie				Contra- ole	Uitval / reden	Bijwerkingen/ aard	Effect- maat	Resultaat
					Sensitizer	Appliecatie-tijd	Lichtbron	Aantal cycli					
Dragieva, 2004	Studietype: dubbel geblindeerde RCT, intraindividueel design Land: Zwitserland Financiering: geen	N = 17 AK I-II: n=129 Orgaangetransplanteerde patiënten	Gelaat en/of scalp (n=107), nek (n=1) en/of extremiteiten (n=21)	Duur studie: juli 2001-maart 2002 Follow-up 16 weken	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Zichtbaar non-coherent licht (Waldmann PDT 1200)	2 cycli (interval 1 week)	Placebo-PDT	Niet genoodmd.	o.a. erytheem, oedeem en crustvorming; mild-moderate in ernst.	1. complete respons van lesional area 16 weken na 2e cyclus 2. reductie in aantal lesies 3. minor AE's 4. pijnscore (VAS)	1. 13/17 area's lieten complete respons zien voor MAL-PDT vs 0/17 in placebo-PDT groep 2. 56/62 in MAL-PDT vs 0/67 in placebo-PDT. 3. o.a. erytheem, oedeem en crustvorming; mild-moderate in ernst. 4. geen getallen. Mild in 11 pat en moderate in 6 pat gedurende 1 <sup>e</sup> cyclus. Mild in 6 pat, moderate in 9 pat en ernstig in 2 pat gedurende 2 <sup>e</sup> cyclus
Freeman, 2003*	Studietype: Multicenter RCT (dubbelblind, placebo gecontroleerd)	N = 200, totaal 855 AK's MAL-PDT: n=88	Gelaat en/of scalp	2 x PDT met weekertussen, 1 cryotherapie Follow-up 3	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Rood licht	2 cycli	Placebo-PDT Cryotherapie met mediane vriestijd	1 patiënt in MAL-PDT groep gestopt ivm	Lokale huidreacties beschreven.	1. complete respons 3 maanden met minimaal één AE. 2. Lokale huidreacties	1. Respons 91% (267/295) bij MAL-PDT, 68% (278/407) bij cryotherapie, 30% (18/61) bij placebo-PDT. 2. 73% v/d patiënten hadden lokale huidreacties na 1 <sup>e</sup>

	Land: Australië Financiering: Photocure ASA, Oslo, Noorwegen	Placebo- PDT: n=23 Cryo: n=89 Graad I- II AK		maanden					d van 12±13s voor <10mm diameter laesies , 16±15s voor diameter 10- 20mm, 26±11s voor diameter >20mm	burning sensation gerelateerd aan therapie.		4. Minor AE's (alleen voor MAL-PDT) 5. cosmetische uitkomst 3 maanden (investigator assessed) 6. patiënttevredenheid	cyclus en 66% na de 2 <sup>e</sup> cyclus MAL-PDT, 35% van de cryotherapie groep, 30% en 27% resp na 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> cyclus placebo-PDT. 3. Brandend gevoel n=81 (46.0%), erytheem n=42 (23.9%), oedeem n=15 (8.5%), Ontveling n=10 (5.7%), bloeden huid n=9 (5.1%), blaren n=6 (3.4%), jeuk n=9 (5.1%), crustvorming n=4 (2.3%). 4. 48% mild en 40% modest 5. Excellente cosmetische uitkomst bij 83% voor PDT vs 51% bij cryotherapie. 6. MAL-PDT kreeg een hogere waarde bij 61% van de behandelingen, 24% gaf gelijke waarde tov cryotherapie en bij 15% lagere waarde.
Pariser, 2003	Studietype: multicenter RCT, parallel groep design Land: USA Financiering: g:	N = 80 MAL- PDT (n=42, 260 laesies) Placebo- PDT (n=38,	Gelaat en/of scalp	Follow- up 3 maanden	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Rood licht	2 cycli	Placebo- PDT	3 patiënt en in MAL- PDT groep, waarvan 1 patiënt	brandend gevoel, erytheem, crustvorming, pijn.	1. complete remissie alle laesies 3 maanden na behandeling 2. complete remissie aantal laesies 3	1. 32/39 voor MAL-PDT (82%) vs. 8/38 voor placebo-PDT (21%). Geschat verschil -61% (95% CI -81% tot -41%), p=0.001) 2. 209/236 (89%) voor MAL-PDT vs 92/241 (38%) voor placebo- PDT.

	Photocure USA	242 lesies)								wegens AE.		maanden na behandeling 3. lokale huidreacties / minor AE's 4. SAE's 5. cosmetische uitkomst in patiënten met complete remissie 6. patiënt tevredenheid.	3. brandend gevoel, erytheem, crustvorming, pijn. Geen getallen. 4. geen gerapporteerd 5. 31/32 (97%) voor MAL-PDT. 6. 73% van de patiënten prefereerden MAL-PDT over een eerdere andere behandeling (operatief, cryotherapie 5-FU)
Pariser, 2008	Studietype: multicenter RCT, parallel groep design Land: USA Financiering: Photocure ASA	N = 96 MAL-PDT (n=49) Placebo-PDT (n=47)	Gelaat en/of scalp	Follow-up 3 maanden	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Rood licht	2 cycli	Placebo-PDT	Geen uitval	83% van de AE's waren mild/moderate. Meest voorkomen d: erytheem (77% [41/53]), brandend gevoel (72% [38/53]), pijn (60% [32/53]); N=1 voor ernstig brandend gevoel en n=1 voor ernstig	1. complete remissie lesies 3 maanden 2. lokale AE's 3. SAE's 4. Nieuwe lesies gedurende de studie	1. lesion complete respons rate 86.2% voor MAL-PDT vs 52.2% voor placebo-PDT: OR 6.9 (95% CI 4.7-10.3, p<0.0001). 2. 52/53 (98%) in MAL-PDT groep vs. 21/47 (45%) in placebo-PDT groep 3. 1 patient met cholecystitis waarvoor hospitalisatie en 1

											stekend gevoel		patient met small cell carcinoom. 4. 15/49 (31%) in de MAL-PDT groep (totaal 42 nieuwe laesies) vs. 12/47 (26%) in de placebo-PDT groep (totaal 34 nieuwe laesies), p = 0.86.
Szeimies, 2009	Studietype: multicenter RCT, parallel groep design Land: USA en Duitsland Financiering: Photocure ASA	N = 115 MAL-PDT (n=57) Placebo-PDT (n=58)	Gelaat en/of scalp	Follow-up 3 maanden	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Rood licht	2 cycli	Vehicle /Placebo-PDT	1 dropout door ernstig brandend gevoel	Voor MAL-PDT vs placebo-PDT resp: Pijn lokaal (55% [40/73], vs 22% [13/58]), erytheem (52% [38/73], vs 5% [3/58]) brandend gevoel (36% [26/73], vs 12% [21/58])	1. Complete respons patiënten 3 maanden 2. lesion complete respons 3 maanden 3. lokale huidreacties 4. (S)AE's 5. percentage patiënten met nieuwe laesies.	1. (68.4% [39/57] vs 6.9% [4/58], OR = 39.5, 95% CI = 10.5–149.2, po.001) voor MAL-PDT vs placebo-PDT resp. 2. (83.3% [348/418] vs 28.7% [119/414], OR = 13.8, 95% CI = 9.5–19.9, po.001) voor MAL-PDT vs placebo-PDT resp. 3. 62/73 (85%) bij MAL-PDT vs. 35/58 (60%) bij placebo-PDT n=19 van MAL PDT had severe local adverse events considered related to treatment; these included pain of the skin (n = 13), erythema (n = 6), skin burning sensation (n = 5), skin exfoliation (n = 4), and scab, skin swelling, and swelling of the face (n = 1 each 4. bij 6 patienten in MAL-PDT groep en 3

													patienten in placebo-PDT groep (n=5 huidkanker, cardiale catheterisatie n=1, TIA n=1, hernia inguinalis n=1, knieOK n=1) → allen ongerelateerd. 5. MAL PDT (18% [10/56] met 22 nieuwe laesies) vs. placebo-PDT (34% [20/58] met 49 nieuwe laesies) (p = .04, chi-square test).
Photocure - Australian, 2004	Studietype: multicenter RCT, parallel groep design Land: Australië Financiering: Photocure ASA	N = 111 MAL-PDT (n=88) Placebo-PDT (n=23)	Gelaat en/of scalp	3 maanden follow-up	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Rood licht	2 cycli	Placebo-PDT	geen gegevens beschikbaar	geen gegevens beschikbaar	1. complete response participants 3 maanden. 2. partiële clearance rate (75%) 3 maanden. 3. complete response rate laesies 3 maanden 4. lokale AE's 5. cosmetische uitkomst: hyperpigmentatie.	1. 71/88 voor MAL-PDT vs. 3/23 voor placebo-PDT, RR 6.16 (95% CI 2.14-17.86) 2. 76/88 voor MAL-PDT vs. 4/23 voor placebo-PDT, RR 4.97 (95% CI 2.03-12.15) 3. geen gegevens beschikbaar 4. geen gegevens beschikbaar 5. 1/130 voor MAL-PDT vs 0/61 voor placebo-PDT
Photocure -US, 2004	Studietype: multicenter RCT, parallel	N = 80 MAL-PDT (n=42)	Gelaat en/of scalp	3 maanden follow-up	MAL crème (Met vix®)	3 uur onder occlusie	Rood licht	2 cycli	Placebo-PDT	geen gegevens beschikbaar	geen gegevens beschikbaar	1. complete response participants 3 maanden.	1. 33/42 voor MAL-PDT vs. 8/38 voor placebo-PDT, RR 3.73 (95% CI 1.98-7.05)

groep design Land: USA Financiering: g: Photocure ASA	Placebo-PDT (n=38)											2. partiële clearance rate (75%) 3 maanden. 3. complete response rate lesies 3 maanden 4. lokale AE's 5. cosmetische uitkomst: hyperpigmentatie.	2. 35/42 voor MAL-PDT vs. 12/38 voor placebo-PDT, RR 2.64 (95% CI 1.62-4.30) 3. geen gegevens beschikbaar 4. geen gegevens beschikbaar 5. geen gegevens beschikbaar
--	-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

#### Evidencetabel MAL-CONVENTIONELE PDT VS CRYOTHERAPIE

Study referentie	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Freeman, 2003*	Studietype: Multicenter RCT (dubbelblind, placebogecontroleerd) Land: UK, Australië Financiering: Photocure ASA,	N = 200, totaal 855 AK's MAL-PDT: n=88 Placebo-PDT: n=23 Cryo: n=89 Graad I-II AK	Gelaat en/of scalp	2 x PDT met week ertussen, 1 cryotherapie Follow-up 3 maanden	MAL-rood licht PDT, 16% MAL crème (Metvix®), 2 cycli	Placebo-PDT Cryotherapie met mediane vriestijd van 12±13s voor <10mm diameter laesies, 16±15s voor diameter 10-20mm, 26±11s voor diameter >20mm	1 patient in MAL-PDT groep gestopt ivm burning sensation gerelateerd aan therapie.	Lokale huidreacties beschreven.	1. complete respons 3 maanden 2. patiënten met minimaal één AE. 3. Lokale huidreacties 4. Minor AE's (alleen voor MAL-PDT) 5. cosmetische uitkomst 3 maanden (investigator assessed) 6. patiënttevredenheid	1. Respons 91% (267/295) bij MAL-PDT, 68% (278/407) bij cryo-therapie, 30% (18/61) bij placebo-PDT. 2. 73% v/d patiënten hadden lokale huidreacties na 1 <sup>o</sup> cyclus en 66% na de 2 <sup>o</sup> cyclus MAL-PDT, 35% van de cryotherapie groep, 30% en 27% resp na 1 <sup>o</sup> en 2 <sup>o</sup> cyclus placebo-PDT. 3. Brandend gevoel n=81 (46.0%), erytheem n=42 (23.9%), oedeem n=15 (8.5%), Ontvelling n=10 (5.7%), bloeden huid n=9 (5.1%), blaren n=6 (3.4%), jeuk n=9



	Oslo, Noorwegen									(5.1%), crustvorming n=4 (2.3%). 4. 48% mild en 40% modest 5. Excellente cosmetische uitkomst bij 83% voor PDT vs 51% bij cryotherapie. 6. MAL-PDT kreeg een hogere waarde bij 61% van de behandelingen, 24% gaf gelijke waarde tov cryotherapie en bij 15% lagere waarde.
Kaufmann, 2008	Studietype: multicentier RCT, intra-individueel design Land: Duitsland Financiering: Galderma	N = 121 1343 AK laesies	Bovenste en onderte extremiteiten, romp en nek.	Duurstudie jan 2005 – feb 2006 Follow up 1 jaar	MAL- rood licht PDT, 1-2 cycli	Cryotherapie 20 seconden 1-2 behandeling en met 12 weken interval	Geen	Pigmentveranderingen, milde atrofie Geen SAE's gemeld	1. complete respons voor baseline lesies na 3 en 6 maanden. 2. cosmetische uitkomst investigator en patiënt. 3. voorkeur van patiënt 4. Mean percentage van reductie in aantal laesies	1. 72% (40% mild en 32% moderate) voor MAL-PDT vs 85% (47% mild en 38% moderate) voor cryotherapie. 2. investigator assessed: 79% excellent in MAL-PDT vs 56% in cryotherapie groep (p<0.001). Patient assessed: 50% voorkeur MAL-PDT, 22% voorkeur voor cryotherapie, 28% geen voorkeur. 3. Patienten gaven een voorkeur aan MAL-PDT boven cryotherapie muv het effect van de behandeling 4. mean 78% voor MAL-PDT vs 88% voor cryotherapie (PP analyse)
Morton, 2006	Studietype: multicentier RCT, intra-individueel design	119 Totaal 1501 laesies	Gezicht en scalp	Duurstudie maart 2004 – April 2005	MAL- rood licht PDT, 1-2 cycli	Cryotherapie dubbele vries-dooi totaal 16s. 2 <sup>e</sup> behandeling na 12 weken indien geen	5% dropout reden: AE's (3 ongerelateerd 1 gerelateerd)	Lokale huidreacties 72% (mild en transient) 1 SAE: fototoxisch	1. lesion complete respons rate 3 en 6 maanden 2. cosmetische uitkomst door investigator 3 en 6 maanden 3. voorkeur patiënt	1. 3 maanden 82.7% (n=627) voor MAL-PDT vs 71.5% (n=531) voor cryotherapie. 6 maanden 85.8% (n=650) voor MAL-PDT vs 82.5% (n=613) voor cryotherapie.

	Land: UK Financiering: Galderma, France			Follow up 24 weken		complete respons.	d aan behandeling: fototoxische reactie), wens patiënt (n=1) en lost-to-follow-up (n=1)	e reactie na MAL-PDT, mogelijk gerelateerd.	4. mean percentage reductie in aantal laesies 3 en 6 maanden 5. huid gerelateerde AE's 6. Mean pijnscore (VAS)	2. More lesions were rated 'excellent cosmetic outcome' with MAL-PDT than with cryotherapy at week 12 (70.8% vs. 57.4%) and at week 24 (77.2% vs. 49.7%). 3. The overall subject preference (cosmetic outcome, efficacy and skin discomfort) was significantly in favour of MAL-PDT in the ITT population (49.2% vs. 20.6% for cryotherapy; P < 0.001). Similar results in the PP population analysis (44.7% vs. 9.9%; P < 0.001) 4. In the PP population (n = 108): 89.1% voor MAL-PDT vs. 89.1% voor cryotherapy na 6 maanden; P = 0.20 5. zie bijwerkingen 6. na 1e behandeling mean VAS score 5.2 vs. 4.9; P = 0.24 voor MAL-PDT en cryotherapie respectievelijk.
Szeimies, 2002	Studietype: multicent er RCT, parallel groep design Land: Duitsland, Oostenrijk, Italië,	N = 202 732 AK's	Gelaat (61-65%), scalp (26-30%) en overig lichaam (8.0-8.9%)	2 behandelingen MAL-PDT met interval 1 week of 1 x cryotherapie Follow up 3 maanden	MAL-red light PDT met 1 week interval tussen behandelingen	Cryotherapie in 2 vriesdooi cycli met mean vriestijd 24±18s	193 patiënten haalden het einde van de studie. 3 patiënten stopten vanwege AE, 3 LTFU, 1 ontving cryotherapie	Branderig gevoel, pijn, korstvorming. Zie ook resultaten.	1. complete respons 3 maanden 2. huidirritatie 3. lokale AE's 4. cosmetische uitkomst 3 maanden in patiënten met >75% reductie van totaal aantal laesies 5. patiënttevredenheid	1. 69% (95% CI 64-74%) in MAL-PDT groep en in 75% (95% CI 70-80%) in cryotherapie groep. 2. The most common types of reactions were burning sensation (PDT 32%, cryotherapy 9%), skin pain (PDT 10%, cryotherapy 13%), and crusting (PDT 5%, cryotherapy 6%).

	Zwitserland en Nederland. Financiering: Photocurie ASA								na PDT behandeling, 1 patiënt gebruikte intermitterende 5-FU		<p>3. Local adverse reactions were reported by 44 (43%) of the patients treated with methyl ALA and by 26 (26%) of the patients given cryotherapy</p> <p>4. Betere cosmetische resultaten in MAL-PDT 96% vs. 81% goed/ excellent (p = 0.035)</p> <p>5. Patients treated with MAL-PDT were generally very satisfied with the treatment. Of the 43 previously treated patients, 32 patients rated PDT as better, 10 as equal, and only 1 as worse than the previous treatment(s), the most common being cryotherapy and 5-fluorouracil.</p>
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Evidencetabel MAL-DAGLICHT PDT VS MAL-CONVENTIONELE PDT (ROOD LICHT, BLAUW LICHT EN WIT LICHT)

Studie/Jaar	Randomisatie/Blinding Opzet	Aantal patiënten (keratosen)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie				Controle	Uitval/rede	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
					Sensitizer	Appliecatietijd	Lichtbron	Aantal cycli					
Wiegel, 2008	Studietype: single center RCT, intraindividueel design Land: Denemarken	N = 30	Gelaaten/of scalp	3 maanden follow-up	MAL crème (16% Metvix®)	30 min vóór exposuur (onder occlusie), verwijderd na exposuur	Daglicht gedurende 2 uur	1 cyclus	cPDT (=MAL 3u applicatie, belichting met rood licht)	1 patiënt, niet gerelateerd aan studie.	Bijwerkingen bij 24/29 patiënten. Zie ook resultaat.	1. mean reductie in aantal laesies 3 maanden 2. lokale AE's 3. Pijnscore (VAS)	1. daling in aantal AK lesies van 8.0 (±5.6) voor cPDT vs 8.4 (±5.4) voor DL-PDT. Reductie van 71% vs 79% resp. 2. erytheem en crustae in beide groepen. Ergste reactie bij 10 patiënten in DL-PDT regio (42%), 5 in cPDT regio (21%), bij 9

	Financiering: Eva and Henry Fraenkel's Memorial Foundation											4. Patiënttevredenheid	patiënten geen verschil tussen de regio's (38%) 3. voor DL-PDT mean max pijnscore van 2.0 ( $\pm 1.9$ ) vs 6.7 ( $\pm 2.2$ ) voor cPDT ( $p < 0.0001$ )
Rubel, 2014	Studietype: multicenter RCT	N = 100	Gelaat of scalp	Follow up 6 maanden	MAL crème (Metvix®)	30 min vóór exposuere (onder occlusie), verwijderd na exposuere	Daglicht gedurende 2 uur	1 cyclus	cPDT (=MAL 3u applicatie, belichting met rood licht)	3 patiënten, redenen voor deviaties gegeven → PP analyse uitgevoerd	Geen SAE's	1. complete respons 3 maanden 2. complete respons 12 maanden 3. maximale pijnscore 4. cosmetische score	1. Complete lesion response rate (mild AK) with DL-PDT was non-inferior to c-PDT (89.2% vs. 92.8%, respectively; 95% CI 6.8 to 0.3) 2. 96% of mild lesions per patient responding at week 12 were maintained in complete response regardless of the treatment (96% for DL-PDT vs. 96.6% for c-PDT) 3. $[0.8 \pm 1.2$ (range 0–5) voor DL-PDT vs. $5.7 \pm 2.3$ (range 0–10) voor cPDT 4. 1200 completely responsive lesions per side at week 12 were graded as 'good' or 'excellent' for approximately 90% of lesions treated with DL-PDT and c-PDT, including 71% as 'excellent'

Fargnoli, 2015	<p>Studietype: multicent er RCT</p> <p>Land: Italië</p> <p>Financiering: Galderma</p>	<p>N = 35 AK graad I-III</p> <p>The total number of AKs per treatment side was similar (DL-PDT 9.4 2.5, c-PDT 9.8 3.1, P = 0.61)</p>	<p>Gelaat (n=17) of scalp (N=18)</p>	<p>Follow up totaal 6 maanden</p>	<p>MAL crème (Met vix®)</p>	<p>3 uren vóór exposu re (onder occlusie), verwijderd na exposu re</p>	<p>Daglicht gedurende 2 uur</p>	<p>1 cyclus</p>	<p>cPDT (=MAL 3u applicatie, belichting met rood licht)</p>	<p>Geen uitval na 3 maanden</p>	<p>Geen SAE</p>	<p>1. Klinische complete respons ratio 3 maanden</p> <p>2. Partiele respons+ complete respons na 3 maanden</p> <p>3. recidief na 6 maanden</p> <p>4. Gemiddelde pijnscore (VAS)</p> <p>5. Lokale huidreacties</p> <p>6. Voorkeur behandeling patient</p>	<p>1. mean 0.80 (SD 0.15) voor DL-PDT vs mean 0.87 (SD 0.13) voor cPDT</p> <p>2. Voor DL-PDT 0.85 (SD 0.15) vs 0.90 (SD 0.12) voor cPDT</p> <p>3. recidief AK I: 0.17 (±0.19) vs 0.12 (±0.16), AK II 0.17 (±0.19) vs 0.24 (±0.41), AK III 0 vs 0.12 (±0.25) allen voor DL-PDT vs cPDT respectievelijk</p> <p>4. VAS 4.34 (±1.95) voor cPDT vs 2.14 (±1.56) voor DL-PDT → <math>\Delta</math> VAS = -2.2, p&lt;0.01</p> <p>5. 2 dagen na behandeling was DL-PDT geassocieerd met lagere ernst lokale huidreacties: <math>\Delta</math> LSR = 1.4, P &lt; 0.01</p> <p>6. geen voorkeur</p>
Assikar, 2019	<p>Studietype: RCT (intra-indivueel)</p> <p>Land: Frankrijk</p> <p>Financiering: Metvixia</p>	<p>N = 26 #AK (n=1119, mediaan 21.7 voor DL-PDT gebiede n21.4 voor</p>	<p>Gelaat en/of scalp</p>	<p>Follow-up totaal 6 maanden na behandeling</p>	<p>Curretage alvorens applicatie . 16% MAL</p>	<p>30 min voor exposu re aanbrengen, verwijderen na</p>	<p>Daglicht gedurende 2 uur</p>	<p>1 cyclus</p>	<p>cPDT met blauw licht (+MAL 3h onder occlusie)</p>	<p>Geen uitval gedurende de studie en follow-up</p>	<p>Geen AE's gedurende de studie en exposure licht</p>	<p>1. remissie aantal AK laesies na 3 maanden FU</p> <p>2. remissie aantal AK</p>	<p>1. mediaan # laesies 19.6 (±6.0) voor DL-PDT en 20 (±6.9) voor cPDT (p=0.846) (90.5% vs. 94.2% van de laesies herstelde)</p> <p>2. mediaan # laesies 19.7 voor DL-PDT en 20.2 voor cPDT (p=0.8828)</p>

	werd geleverd door Galderma. Overig gefinancierd door CHU van Limoges	blauw licht cPDT gebied)			crème (Met vixia®)	exposu re						laesies na 6 maanden FU 3. remissie aantal AK laesies na 1 maand FU 4. recidief AK laesies 5. werkzaamheid voor lichtdosis 6. Bijwerking en (pijn)	3. mediaan # laesies 19.4 voor DL-PDT en 20.1 voor cPDT (p=0.8528) 4. Meer recidief bij DL-PDT vs. cPDT na drie maanden verschil 0.6 ± 0.8 (p=0.0007), ns 6 maanden verschil 1.3 ± 0.9 (P<0.0001). 1 maand geen sign. Verschil (p=0.3750) 5. mediane dosis 59.9 Klux (±37.3). Er werd geen statistisch sign. Verschil gevonden voor het effect in relatie tot de lichtdosis 6. Pijnscore DL-PDT 1.2 (±1.9) vs cPDT 5.1 (±2.3) (p <0.0001)
Lacour, 2015	Studietype: RCT (fase III studie) Land: 5 Europese landen (FR, DE, ES, NL, SE) Financiering: Galderma R&D	N = 108 # AK's per patiënt mediaan 8.9 (±3.4/5)	Gelaat en/of scalp	Duur studie: 12 weken	MAL crème	30 minuten vóór exposu re, verwijderd na exposu re	Daglicht gedurende 2 uur	1 cyclus	cPDT (=MAL 3u applicatie, belichting met rood licht)	Vroegtijdige beëindiging ivm een ongerelateerd SAE (n=1) PP analyse uitgevoerd (n=96)	lokale gerelateerde AE's: erytheem, desquamatie, brandend gevoel → allen als mild gerapporteerd hoofdpijn en duizeligheid tijdens	1. Effectiviteit (complete respons laesies) op week 12 2. Veiligheid (maximale pijn middels numerieke schaal 0-10,	1. laesie respons DL-PDT 70% vs. cPDT 74% resp (95% CI - 9.5;2.4 en -8.6;24 resp) 2. pijnscore DL-PDT was 0.7 vs. 4.4 voor cPDT (p<0.001) Er waren minder patiënten met lokale gerelateerde AE's voor DL-PDT vs. cPDT (45.4% vs. 61.1%) Excellent of goede cosmetische uitkomst 12 weken was voor DL-

											blootstelling licht (n=2, 1,9%)	incidentie van AE's, cosmetisch aspect huid wk 12)	PDT 98% vs. 99.7% voor cPDT
Neittaanmaki, 2016	Studietype: Prospectieve gerandomiseerde kosteneffectiviteits studie Land: Finland Financiering: Grand Orion Pharmos Foundation	N = 73 #AKs 210 (3 target laesies per patiënt) Aks graad I-III DL-PDT (n=35) en cPDT (n=35)	Gelaat en/of scalp	Follow-up: 6 maanden	MAL (Met vix®)	30 minuten vóór exposuere, verwijderd na exposuere	Daglicht gedurende 2 uur	Graad I laesies 1 cyclus, Graad II-III laesies 2 cycli N=7 in beide groepen kregen 2 behandelingen (7-23 dagen interval, mediaan 12 dagen) NB: alle laesies werden vóór behandeling gecurreeerd	cPDT (=MAL 3u applicatie, belichting met rood licht)	3 exclusies na randomisatie (ongereedteerd overliden, PCC in behandelgebied, ernstige zonschade waardoor aantal laesies moeilijk te beoordelen) Lost to follow up n=1	Geen informatie	1. Klinische respons 2. Kosten 3. Kosteneffectiviteitsanalyse	1. Complete remissie DL-PDT 42.9% (n 15 van 35), 68.6% (n 24 van 35) voor cPDT (p=0.030). Per lesion clearance analysis (6 maanden): cPDT respons 94 van 105 AK's (89.2%) en DL-PDT respons 76 van 105 AK's (72.4%) (P=0.0025) 2. mediaan totale kosten per patiënt (1-2 behandelingen) €132 (95% CI, 111.3-152.6) voor DL-PDT vs. €170 (95% Ci, 126.0-213.5) voor cPDT → kostenbesparing van - €38 (p=0.022) 3. DL-PDT lagere kosteneffectiviteit dan cPDT; verlies van 0.257 voor de kans op remissie bij DL-PDT met een winst van €147 per unit van verloren effectiviteit.

O'Gorman, 2016	Studietype: RCT split-side Land: Ireland Financiering: geen gegevens	N = 22	Frontaal gelaat en/of scalp	Follow-up: 9 maanden	Curettage laesies alvorens behandeling 16% Mal crème (Met vix®)	30 minuten voor exposu re voor totaal 2.5 uur	Daglicht tussen 11 am en 3 pm, totaal 2 uur	1 cyclus	Artificial white light PDT (gem. 7.14 (±2.88) dagen na DL-PDT, andere helft)	Geen loss to follow-up	Na DL-PDT: mild erytheem (n=12, 55%), moderate erytheem (n=9, 41%). Na AWLPDT: mild erytheem (n=7, 32%), moderate erytheem (n=14, 59%)	1. absolute en percentiel ereductie Aks per totaal behandeld 1 maand, 3, 6 en 9 maanden 2. AE's (pijn tijdens behandeling (schaal 0-10)) 3. patiënt tevredenheid/tolerantie (schaal 0-10) 4. voorkeur behandeling patiënt	1. 1 maand reductie 12 (63%) voor DL-PDT vs. 14 (67.7%) voor AWLPDT (p=0.21 en 0.13 resp) 3 maanden reductie 11.5 (52.3%) voor DL-PDT vs. 12.5 (58.0%) voor AWLPDT (p=0.43 en 0.29 resp.) 6 maanden reductie 11.0 (59.3%) voor DL-PDT vs. 12.0 (50.03%) voor AWLPDT (p=0.73 en 0.99 resp.) 9 maanden reductie 9.0 (42.4%) voor DL-PDT vs. 12.0 (64.4%) voor AWLPDT (p=0.13 en 0.05 resp.) 2. DL-PDT mediaan 4 (range 0-19), AWLPDT mediaan 6 (range 0-50) (p=0.51) 3. DL-PDT mediaan 9.5 vs. 9.0 voor AWLPDT (p=0.37) 4. niet genoemd
Sotiriou, 2018	Studietype: RCT (intra-individuele analyse)	N = 46	Graad I en II AKS gelaat en/of scalp Toaal # AKS 453	Follow-up totaal 12 maanden	(Curettage alvorens applicatie	30 minuten voor exposu re voor totaal 2.5 uur	Daglicht tussen 9 am en 12 am, totaal 2 uur	1 cyclus	cPDT (+MAL 3u onder occlusie en Akti-lite® LED)	Geen uitval gedurende de studie	Erytheem en oedeem bij 100% v/d cPDT groep vs. 71.64%	1. klinische respons 3 maanden en 12 maanden	1. 3 maanden respons rate 77.9% (95% CI 65.9-89.9) voor DL-PDT vs. 80.6% (95% CI 69.17-92.02) voor cPDT (p=0.307)



	Land: Griekenland Financiering: geen gedeclareerd				)160 mg/g MAL crème (Met vix®)						v/d DL-PDT groep. Pustels en korstvorming bij 28.2% en 32.4% voor DL-PDT en cPDT resp	2. pijn tijdens behandeling (0-10 VAS schaal) 3. Lokale huidreacties 3 dagen na behandeling en AE's 4. voorkeurs behandeling patiënt	12 maanden respons rate 71.18% (95% CI 65.4-76.96) voor DL-PDT vs. 73.73% (95% CI 67.88-79.59) voor cPDT (p=0.729) 2. mediaan pijn score 1.14 (SD 0.79) voor DL-PDT vs. 6.06 (SD1.75) voor cPDT (p=0) 3. zie ook bijwerkingen 4. 82.6% prefereerden DL-PDT vs. 17.3% cPDT
Togsverdb-Bo, 2014*	Studietype: RCT Land: Denemarken Financiering: dep. Dermatologie Bispebjerg ZKH	N = 16 # AK's (n=542) graad I-III	Gelaat, scalp, romp en extremiteiten	Follow-up: 3 maanden	16% MAL crème (Met vix®), geen occlusie)	30 minuten voor exposuure voor totaal 2.5 uur	Daglicht gedurende 2 uur	1 cyclus	2940-nm ablative fractional Er:YAG laser (P.L.E.A. S.E device) (=AFL) AFL+DL-PDT (+MAL) cPDT (+MAL)	Geen uitval gedurende de studie	Directe lokale huidreacties: milderythem (n=5), crustvorming (n=1) Lange termijn lokale huidreacties: milde hypopigmentatie (n=1) en hyperpigmentatie (n=1), dermatitis	1. Complete respons 1 en 3 maanden na behandeling 2. Pijn tijdens AFL en licht blootstelling 3. korte termijn huidreacties 4. lange termijn	1. Na 1 maand: AFL-DL-PDT 78% CR (range 50-100; mediaan 5, range 1-18), DL-PDT 57% CR (range 0-100; mediaan 4, range 1-16), cPDT 60% CR (range 40-100; mediaan 4, range 1-16), AFL 16% CR (range 0-70; mediaan 1, range 0-7), p<0.001 Na 3 maanden: AFL-DL-PDT 74% CR (range 37-100; mediaan 4, range 2-14), DL-PDT 46% CR (range 0-75; mediaan 3, range 0-13), cPDT 50% CR (range 25-83; mediaan 3,

											<p>(n=1) waarvoor behandeling met topicaal corticosteroid (AFL-DLPDT groep) Alle reacties waren verdwenen bij 3 maanden follow-up moment.</p>	<p>huidreacties 5. onderzoek er en patiënt geëvalueerde cosmetische uitkomst</p>	<p>range 1-16), AFL 5% CR (range 0-40; mediaan 0, range 0-2), p&lt;0.001 2. maximale pijnscore significant lager bij AFL-DL-PDT en DL-PDT tov cPDT (p&lt;0.001) 3. significant verschil ontwikkeling erytheem en crusten in de PDT gebieden tov AFL alleen (p&lt;0.001) 4. Geen significante verschillen 5. AFL-DL-PDT beter resultaat ivm DL-PDT, cPDT en AFL (p&lt;0.01). Uitkomsten tussen DL-PDT, cPDT en AFL waren vergelijkbaar.</p>
Wiegel 2011	<p>Studietype: RCT (intra-individuele analyse) Land: Frankrijk, Duitsland, Italië, UK, Nederland Financiering: Departm</p>	<p>N = 120 ≥ 5 AK's per patiënt</p>	<p>Gelaat en/of scalp</p>	<p>Duur follow-up: 3 maanden</p>	<p>16% MAL crème (Me tvix®, geen occlusie)</p>	<p>30 minuten voor exposu re voor totaal 2.5 uur</p>	<p>Daglicht gedurende 1,5 uur of 2,5 uur</p>	<p>1 cyclus</p>	<p>Verskil in duur belichting</p>	<p>N = 3 Falen behandeling, extra behandeling, LTFU</p>	<p>Erytheem, pustulaire erupties</p>	<p>1. Mean reductie in aantal laesies 3 maanden 2. effect in relatie tot lichtdosis</p>	<p>1. Geen verschil tussen 1½ en 2½ h exposure groups when comparing all lesion grades (P = 0.67), grade I lesions (P = 0.57), grade II lesions (P = 0.72) or grade III lesions (P = 0.82) 2. De effectieve light dose was geassocieerd met de duur daglicht exposure (P &lt; 0.0001, r2 = 0.22)</p>

ent of dermatology, Bisebjerg													
-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Evidencetabel 5-FU VS MAL-CONVENTIONELE PDT

Study referentie	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/rede	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Perrett, 2007	Studietype: Singelcentre, RCT Land: Financiering: lichtbron was beschikbaar gesteld door Omnilux.	Orgaanontvangers N = 8	Onderarmen, handen	Totale follow up 6 maanden	5% 5-FU crème 2dd gedurende 3 weken	MAL-red light PDT (Omnilux) 2 behandelingen met interval van 1 week	Geen uitval	Alle patiënten ervaren moderate-severe pijn bij PDT. Mean pain scores voor 5-FU varieerde van 0.22 tot 0.44.	1. complete respons rate laesies 1, 3 en 6 maanden 2. overall reductie in lesion area 3. lokale huidreacties 4. cosmetische uitkomsten (investigator and participant)	1. complete respons (8/9 lesional areas) 89% (95% CI: 0.52-0.99) voor PDT vs 5-FU (0/9 lesional areas) 0% na 1 maand. Na 3 maanden complete respons (8/9 lesional areas) 89% (95% CI: 0.52-0.99) voor PDT vs 5-FU (1/9 lesional areas) 11% (95% CI: 0.003-0.48) Na 6 maanden complete respons verschil was 78% 5-FU (95% CI 0.40-1.00, p=0.02) 2. relatieve reductie van 99% met PDT vs 79% met 5-FU 3. Geen getallen genoemd. Bij alle patiënten was sprake van erythee en crustvorming. 3 patiënten ervaren jeuk en één patient had post-inflammatoire hyperpigmentatie 4. PDT gaf superieur resultaat tov 5-FU, geen getallen genoemd.

Jansen, 2019*	<p>Studiety pe: Multicent er, single blind, RCT Land: Nederlan d Financieri ng: ZonMw</p>	<p>N = 624 Median surface (cm2) = 81 Median no. AKs = 16</p>	<p>51,4% vertex, 48,6% gelaat</p>	<p>1 dag – 4 weken (afhanke lijk van behande ling) Follow- up 12 maande n na behande ling</p>	<p>5% Imiquimod crème (Aldara®) 1dd 3dg/wk gedurende 4 weken</p>	<p>IngenolMebu taat 0.015% gel (Picato®) 1dd gedurende 3 dagen 5% 5-FU crème (Efudix®) 2dd gedurende 4 weken MAL-PDT, 3 uur applicatie MAL, waarna belichting met light emitting diode (LED) (Aktiilite® or Omnilux®)</p>	<p>Geen start therapie (n=14) Afwezig 3 maanden follow up visit (n=8) Lost to follow-up tussen 3 en 12 maanden (n=14) Veranderin g therapie bij aanvang (n=8) Overleden gedurende behandelin g/follow-up</p>	<p>Gedurende behandelin g: Erytheem( p0.22), zwellling (p0.05), erosie (p0.01), crustae (p&lt;0.001), vesikels/bu llae (p0.007), desquamatie (p0.31), jeuk (p0.001), pijn (p&lt;0.001), brandend gevoel (p&lt;0.001)</p>	<p>1. Primair: Proportie patiënten vrij van therapiefalen (minder dan 75% verbetering van n AK's) tov baseline gedurende 12 mndn follow-up na laatste behandeling Secundair: 2. initieel behandelsucces 3 mndn na laatste behandeling (≥75% reductie n AK's vanaf baseline), 3. adverse events, 4. therapietrouw, 5. patient tevredenheid, 6. QoL, 7. cosmetisch resultaat, 8. kosten- effectiviteit 12 maanden na behandeling (aparte publicatie)</p>	<p>1. Cumulatieve kans op behandel-succes volgens gemodificeerde ITT analyse was voor 5-FU 74.7% (95% CI, 66.8 to 81.0). Voor IMQ 53.9% (95% CI, 45.4 to 61.6), MALPDT 37.7% (95% CI, 30.0 to 45.3), and IM 28.9% (95% CI, 21.8 to 36.3), 2. Cumulatieve kans op behandel-succes volgens gemodificeerde ITT analyse was voor 5-FU 90.6% (95% CI, 66.8 to 81.0). Voor IMQ 75.8% (95% CI, 45.4 to 61.6), MALPDT 76.0% (95% CI, 30.0 to 45.3), and IM 67.3% (95% CI, 21.8 to 36.3), 3. Geen serious AE's volgens onderzoekers en medisch ethisch committee. Geen uitval door AE's. 4. Percentage met 100% therapietrouw in de IM groep was (98.7%), in de MAL-PDT groep (96.8%), in de 5-FU groep (88.7%) en in de IMQ groep (88.2%). 5&amp;6. Hoogst in de 5-FU groep. 7. Goed-excellent cosmetisch resultaat in MAL-PDT groep (96,6%), in de IM groep (95,1%), in de 5-FU groep (90.3%) en de IMQ groep (89,7%)</p>
---------------	---	--	---	---	--	---	--	--	--	--

											8. totaal mean kosten 5-FU €433, IMQ €728, IM €775 en MAL-PDT €1621
Van Rijsingen, 2016*	Studietype: observati onele multicent er studie Land: Nederland Financiering: ZonMw	N = 320 MAL-PDT (n=104), IMQ (n=106), 5-FU (n=110)	Gelaat en/of scalp	Behandeling 1-4 weken. Follow-up 12 maanden	IMQ (Aldara®) 3x per week gedurende 4 weken	MAL-PDT met 1 week voorbehandeling met 10% salicylzuur in petrolatom. MAL crème werd in totaal 3 uur aangebracht. Belichting met rood licht LED (Aktilite®) 5-FU crème 2dd gedurende 2-4 weken	Teruggetrokken direct na start studie (n=5), Lost to follow up (n=28)	Geen informatie	1. Reductie % lesies 2. cosmetisch resultaat (score excellent indien gene verlittekening, atrofie, induratie, erytheem of pigmentverandering) 3. kosten-effectiviteitsanalyse	1. mediane reductie in laesies 81% na MAL-PDT, 82% na IMQ en 88% na 5-FU na 1 jaar 2. na 12 maanden werd een excellente score gezien bij 65.6% v/d patiënten na MAL-PDT, 64.9% na IMQ en 54.9% na 5-FU 3. Jaarlijkse kosten €1950,- voor MAL-PDT, €877,- voor IMQ en €738,- voor 5-FU	

Evidencetabel MAL-(DL)PDT VS LASER

Studie/Jaar	Randomisatie/Blindering Opzet	Aantal patiënten (keratosen)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie				Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
					Sensitizer	Appliecatietijd	Lichtbron	Aantal cycli					
Togsverd-Bo, 2014*	Studietype: RCT Land: Denemarken Financiering: dep. Dermatol	N = 16 # AK's (n=542) graad I-III	Gelaat, scalp, romp en extremiteiten	Follow-up: 3 maanden	16% MAL crème (Me tvix®), geen	30 minuten voor exposu re voor totaal 2.5 uur	Daglicht gedurende 2 uur	1 cyclus	2940-nm ablatieve fractionale Er:YAG laser (P.L.E.A. S.E)	Geen uitval gedurende studie	Directe lokale huidreacties: milderythem (n=5), crustvorming (n=1)	1. Complete respons 1 en 3 maanden na behandeling	1. Na 1 maand: AFL-DL-PDT 78% CR (range 50-100; mediaan 5, range 1-18), DL-PDT 57% CR (range 0-100; mediaan 4, range 1-16), cPDT 60% CR

	ogie Bispebj rg ZKH				occlu sie)			device) (=AFL) AFL+DL -PDT (+MAL) cPDT (+MAL)		Lange termijn lokale huidreacti es: milde hypopigm entatie (n=1) en hyperpigm entatie (n=1), dermatitis (n=1) waarvoor behandeli ng met topicaal corticoster oid (AFL- DLPDT groep) Alle reacties waren verdwene n bij 3 maanden follow-up moment.	2. Pijn tijdens AFL en licht blootstellin g 3. korte termijn huidreacti es 4. lange termijn huidreacti es 5. onderzoek er en patiënt geëvaluee rde cosmetisc he uitkomst	(range 40-100; mediaan 4, range 1- 16), AFL 16% CR (range 0-70; mediaan 1, range 0-7), p<0.001 Na 3 maanden: AFL- DL-PDT 74% CR (range 37-100; mediaan 4, range 2- 14), DL-PDT 46% CR (range 0-75; mediaan 3, range 0-13), cPDT 50% CR (range 25- 83; mediaan 3, range 1-16), AFL 5% CR (range 0-40; mediaan 0, range 0-2), p<0.001 2. maximale pijnscore significant lager bij AFL-DL-PDT en DL- PDT tov cPDT (p<0.001) 3. significant verschil ontwikkeling erytheem en crusten in de PDT gebieden tov AFL alleen (p<0.001) 4. Geen significante verschillen 5. AFL-DL-PDT beter resultaat ivm DL-PDT, cPDT en AFL (p<0.01). Uitkomsten tussen DL-PDT, cPDT en AFL waren vergelijkbaar.
--	---------------------------	--	--	--	---------------	--	--	---	--	--	--	--

Evidencetabel IMIQUIMOD VS MAL-PDT

Study referentie	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Jansen, 2019*	Studietype: Multicenter, single blind, RCT Land: Nederland Financiering: ZonMw	N = 624 Median surface (cm <sup>2</sup> ) = 81 Median no. AKs = 16	51,4% vertex, 48,6% gelaat	1 dag – 4 weken (afhankelijk van behandeling) Follow-up 12 maanden na behandeling	5% Imiquimod crème (Aldara®) 1dd gedurende 3dg/wk gedurende 4 weken	IngenolMebutaat 0.015% gel (Picato®) 1dd gedurende 3 dagen 5% 5-FU crème (Efudix®) 2dd gedurende 4 weken MAL-PDT, 3 uur applicatie MAL, waarna belichting met light emitting diode (LED) (Aktilite® or Omnilux®)	Geen start therapie (n=14) Afwezig 3 maanden follow up visit (n=8) Lost to follow-up tussen 3 en 12 maanden (n=14) Verandering therapie bij aanvang (n=8) Overleden gedurende behandeling/follow-up	Gedurende behandeling: Erytheem (p0.22), zwelling (p0.05), erosie (p0.01), crustae (p<0.001), vesikels/buillae (p0.007), desquamatie (p0.31), jeuk (p0.001), pijn (p<0.001), brandend gevoel (p<0.001)	1. Primair: Proportie patiënten vrij van therapiefalen (minder dan 75% verbetering van n AK's) tov baseline gedurende 12 mndn follow-up na laatste behandeling Secundair: 2. initieel behandelingsucces 3 mndn na laatste behandeling (≥75% reductie n AK's vanaf baseline), 3. adverse events, 4. therapietrouw, 5. patient tevredenheid, 6. QoL, 7. cosmetisch resultaat, 8. kosten-effectiviteit 12 maanden na behandeling (aparte publicatie)	1. Cumulatieve kans op behandel-succes volgens gemodificeerde ITT analyse was voor 5-FU 74.7% (95% CI, 66.8 to 81.0). Voor IMQ 53.9% (95% CI, 45.4 to 61.6), MALPDT 37.7% (95% CI, 30.0 to 45.3), and IM 28.9% (95% CI, 21.8 to 36.3), 2. Cumulatieve kans op behandel-succes volgens gemodificeerde ITT analyse was voor 5-FU 90.6% (95% CI, 66.8 to 81.0). Voor IMQ 75.8% (95% CI, 45.4 to 61.6), MALPDT 76.0% (95% CI, 30.0 to 45.3), and IM 67.3% (95% CI, 21.8 to 36.3), 3. Geen serious AE's volgens onderzoekers en medisch ethisch committee. Geen uitval door AE's. 4. Percentage met 100% therapietrouw in de IM groep was (98.7%), in de MAL-PDT groep (96.8%), in de 5-FU groep (88.7%) en in de IMQ groep (88.2%). 5&6. Hoogst in de 5-FU groep.

										<p>7. Goed-excellent cosmetisch resultaat in MAL-PDT groep (96,6%), in de IM groep (95,1%), in de 5-FU groep (90.3%) en de IMQ groep (89,7%)</p> <p>8. totaal mean kosten 5-FU €433, IMQ €728, IM €775 en MAL-PDT €1621</p>
<p>Van Rijsingen, 2016*</p>	<p>Studietype: observati onele multicent er studie Land: Nederland Financiering: ZonMw</p>	<p>N = 320 MAL-PDT (n=104), IMQ (n=106), 5-FU (n=110)</p>	<p>Gelaat en/of scalp</p>	<p>Behandeling 1-4 weken. Follow-up 12 maanden</p>	<p>IMQ (Aldara®) 3x per week gedurende 4 weken</p>	<p>MAL-PDT met 1 week voorbehandeling met 10% salicylzuur in petrolatom. MAL crème werd in totaal 3 uur aangebracht. Belichting met rood licht LED (Aktilite®) 5-FU crème 2dd gedurende 2-4 weken</p>	<p>Teruggetrokken direct na start studie (n=5), Lost to follow up (n=28)</p>	<p>Geen informatie</p>	<p>1. Reductie % laesies 2. cosmetisch resultaat (score excellent indien gene verlittekening, atrofie, induratie, erytheem of pigmentverandering) 3. kosten-effectiviteitsanalyse</p>	<p>1. mediane reductie in laesies 81% na MAL-PDT, 82% na IMQ en 88% na 5-FU na 1 jaar 2. na 12 maanden werd een excellente score gezien bij 65.6% v/d patiënten na MAL-PDT, 64.9% na IMQ en 54.9% na 5-FU 3. Jaarlijkse kosten €1950,- voor MAL-PDT, €877,- voor IMQ en €738,- voor 5-FU</p>
<p>Togsverd-Bo, 2018</p>	<p>Studietype: intraindividuele RCT Land: Denemarken en Zweden</p>	<p>N = 35 # AKs: N=572 (graad I-III)</p>	<p>Gelaat, scalp, dorsale handen en onderarmen</p>	<p>Per patiënt werden twee vergelijkbare gebieden gekozen waarbij 1</p>	<p>5% IMQ crème (Aldara®) 3/wk gedurende 4 weken (evt 2e cyclus na 2 maanden)</p>	<p>MAL-PDT MAL crème werd in totaal 3 uur aangebracht. Belichting met rood licht LED (Aktilite®)</p>	<p>Terugtrekken en informed consent bij 2 maanden visit (n=2)</p>	<p>Lokale huidreacties intensiteit hoger bij PDT, duurlanger bij IMQ, niveau pijnsensatie</p>	<p>Primair: 1. complete respons CR (# AK laesies baseline minus # AK laesies na 3 en 6 maanden gedeeld door het totaal # laesies in ieder studie gebied) Secundair: 2. nieuwe AK laesies in ieder studie gebied</p>	<p>1. Na 1 behandeling CR 66% bij PDT (range 20-100%, 3 maanden FU), CR 49% bij IMQ (range 0-100%, 1 maand FU) (P&lt;0.001). Na twee behandelingen CR 78% bij PDT (range 50-100%, 3 maanden FU), CR 61% bij IMQ (range 33-100%, 3 maanden FU) (P&lt;0.01). Complete</p>



	Financiering: dep. Dermatologie Bispebjerg zkh en Sahlgrenska zkh			behandeld middels MAL-PDT en IMQ, herhalingsbehandeling IMQ na 2 maanden en MAL-PDT na 3 maanden indien incomplete respons Follow up: IMQ 4 of 6 mndn, MAL-PDT 3 of 6 mndn		(evt. 2e behandeling na 3 maanden)		e hoger bij PDT	3. huidreacties (4 punten schaal) 4. pijn of discomfort gedurende behandeling (numerieke schaal 0-10) 5. labwaarden (1,2 en 3 maanden: Hb, creat, CRP, proteinurie, ASAT en ALAT voor ontvangers lever, leuko-diff voor ontvangers long) 6. cosmetisch resultaat (4 punten schaal) 7. behandelvoorkeur	remissie bij 10 studie gebieden na PDT vs 8 studie gebieden na IMQ 2. IMQ 1.5 AKs (range 0-5) vs. PDT 0.7 AKs (range 0-7) (p=0.04) 3-4. pijn intensiteit hoger bij PDT (2.8, range 1-4) vs IMQ (1.7, range 0-4) (p <0.001). Persisteren klachten langer bij IMQ (mediaan 18 dagen, range 5-41) vs PDT (mediaan 10 dagen, range 7-18) (p<0.001) , niveau pijnsensatie hoger bij PDT (p<0.001) 5. minimale fluctuatie in waarden (weergegeven in supplement tabel) 6. Patienten: PDT excellent (n=9), good (n=16), fair (n=10). IMQ excellent (n=11), good (n=15), fair (n=6). Onderzoekers: PDT excellent (n=19), good (n=11), fair (n=5). IMQ excellent (n=18), good (n=11), fair (n=6). (P=0.37) 7. 19 patiënten prefereerden PDT vs 16 IMQ (P=0.47)
Serra-Guillen, 2012	Studietype: RCT parallel groep design Land: Spanje Financiering: geen	N = 136 A: IMQ + MAL-PDT (n = 32) B: MAL-PDT (n = 40)	Gelaat of scalp	Duur studie maximaal 8 weken, follow up 4 weken	5% IMQ crème 3x per week voor 4 weken	MAL-PDT MAL 16% crème werd in totaal 3 uur aangebracht. Belichting met rood licht (1	Totaal: N = 31, waarvan N=23 persoonlijke redenen	Niet specifiek beschreven	1. Complete remissie na 1 maand FU 2. Partiele ≥75% remissie na 1 maand FU 3. Clinicopathologische respons na 1 maand 4. Tolerantie 5. Patient tevredenheid na 1 maand follow-up	1. 4/40 (10%) voor PDT, 9/33 v(27%) voor IMQ, 12/32 (37.5%) voor PDT+IMQ 2. 30/40 (75%) voor PDT, 19/33 (58%) voor IMQ, 20/32 (62.5%) voor PDT+IMQ 3. partiele remissie bij 90%, 73% en 66% voor PDT, IMQ en PDT+IMQ resp.

		C: IMQ 5% (n = 33)				malige behandeling) MAL-PDT gevolgd IMQ met een maand interval				Complete remissie bij 10%, 27% en 34% voor PDT, IMQ en PDT+IMQ resp. 4. Lokale huidreacties op week 4 waren minder bij PDT+IMQ dan bij IMQ alleen (Logisch want de IMQ behandeling na PDT moest op dit tijdpunt nog starten) 5. PDT had grootste patienttevredenheid (90%) gevolgd door 84% voor PDT+IMQ en 61% voor IMQ monotherapie
--	--	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Evidencetabel 5% IMIQUIMOD VS VEHIKEL/PLACEBO

Studie/ jaar	Opzet	Aantal patiënten (keratose )	Lokali- satie keratose	Duur studie/ follow- up	Interventie	Controle	Uitval/ reden	Bijwer- kingen/ aard	Effectmaat	Resultaat
Alomar, 2007	Studietype : multicente r RCT dubbelblin d parallel groep design. Land: Spanje, Duitsland Financieri ng: 3M Pharmace uticals	N = 259  IMQ (n=129) Vehikel (n=130)	Gelaat of kalende scalp	Duur studie 8 of 16 weken	5% IMQ crème 3x per week voor 3 weken, 4 weken stop 1 of 2 cycli.	Vehikel crème 3x per week voor 3 weken, 4 weken stop 1 of 2 cycli.	A total of four patients randomi zed to imiquimo d and three patients randomi zed to vehicle discontin ued the study	Erytheem , oedeem 94,6%, vesikels, erosies/ul ceraties, exsudaat, schilfering 93,8% en crustvorm ing 88,4%.	1. Participant complete remissie 8 en 16 weken 2. participant partiële (≥75%) remissie 16 weken 3. . participants met minimaal 1 AE 4. lokale huidreacties 5. minor AE's 6 serious AE's	1. IMQ 71/129 (55.0%) vs. 3/130 (2.3%) vehikel na 16 weken. Na 8 weken 48/129 (37.2%) vs 1/130 (0.8%) voor IMQ en vehikel resp. Verschil was 52.7% (55.0% minus 2.3%) 95% CI van 43.8% tot 61.7%; P < 0.0001 2. Overall, 65.9% (85/129) IMQ vs. 3.8% (5/130) vehikel achieved partial clearance (P < 0.0001) 3. 69 of 129 (53.5%) imiquimod-treated patients and 40 of 130 (30.8%) vehicle

										<p>patients reporting AEs (P &lt; 0.001)</p> <p>4. Stat sign verschil tussen IMQ en vehikel (P &lt; 0.001) with respect to the distribution of the most intense values for erythema, flaking/scaling /dryness and scabbing /crusting.</p> <p>Additionally, statistically significantly different distributions of the most intense LSRs were also noted between IMQ en vehikel voor oedema (P &lt; 0.001), vesicles(P &lt; 0.001), erosion /ulceration (P &lt; 0.001) and weeping/exudate (P &lt; 0.001)</p> <p>5. niet specifiek benoemd.</p> <p>6. 5 patiënten rapporteerden 10 SAE's. allen niet gerelateerd aan de studie.</p>
Chen, 2003	<p>Studietype : multicenter RCT, dubbelblind parallel groep design</p> <p>Land: Australië</p> <p>Financiering: 3M pharmaceuticals</p>	N = 34	Gelaat, frontaal en temporaal of beide wangen.	<p>Duur behandeling 3/6 weken.</p> <p>Follow-up 4 weken</p>	<p>5% IMQ crème 3x per week voor 3 weken, 4 weken stop 1 of 2 cycli.</p>	<p>Vehikel crème 3x per week voor 3 weken, 4 weken stop 1 of 2 cycli.</p>	<p>5 door protocol deviaties , 5 exclusie door loss of blinding</p>	<p>Erytheem , erosies, schilfering , crustvorming, oedeem</p>	<p>1. participant partiële (≥75%) remissie 14 weken.</p> <p>2. mean number of AK's over tijd</p> <p>3. Participant complete remissie</p> <p>4. lokale huidreacties</p>	<p>1. 21/29 (72%) in imiquimod groep vs 3/10 (30%) in vehicle groep ( P= 0.027)</p> <p>2. In IMQ groep daling van mean 10.8 naar 18.1 vs. 10.8 naar 9.3 voor vehikel groep (p=0.0017)</p> <p>3. 8/29 (28%) voor IMQ vs 1/10 (10%) voor vehikel</p> <p>4. 27/29 (93%) voor IMQ vs. 4/10 (40% ) voor vehikel.</p> <p>In IMQ groep: erythema (26/29, 90%), erosions (17/29, 59%), scabbing/crusting (17/29,</p>

										59%), oedema (13/29, 45%) and flaking/scaling (11/29, 38%)
Gebauer, 2009	<p>Studietype : multicenter RCT dubbelblind, parallel groep design</p> <p>Land: Australië, Nieuw-Zeeland</p> <p>Financiering: 3M Pharmaceuticals</p>	<p>N = 148</p> <p>IMQ (n=120)</p> <p>Vehikel (n=29)</p>	<p>Dorsale onderarmen, handen</p>	<p>Follow-up 16 weken</p>	<p>5% IMQ crème 1dd</p> <p>2x (n=31), 3x (n=29), 5x (n=30), 7x (n=30) per week voor 8 weken</p>	<p>Vehikel crème 2,3,5 of 7x per week voor 8 weken</p>	<p>N = 28</p> <p>22 subjects withdrew for reasons related to LSRs or AEs, including noncompliance for prolonged rest periods</p>	<p>Jeuk (59.1%), pijn (39.6%), brandend gevoel (15.4%), erythema (31.5%), scabbing/crusting (30.1%)</p>	<p>1. Participant complete remissie 16 weken</p> <p>2. participant partiële (≥75%) remissie 16 weken</p> <p>3. behandeling gerelateerde AE's</p> <p>4. SAE's</p>	<p>1. 0%, 3.2%, 6.9%, 3.3% and 6.7% of subjects</p> <p>2. 0%, 22.6%, 24.1%, 20.0% and 36.7% of subjects. partial clearance rates increased with increased dosing frequency (P = 0.002).</p> <p>3. 58.1%-93.3% voor IMQ vs. 6.9% voor de gecombineerde placebo groep.</p> <p>4. 7 SAE's allen niet gerelateerd aan studie.</p>
Jorizzo, 2007	<p>Studietype : multicenter RCT, dubbelblind parallel groep design</p> <p>Land: USA</p> <p>Financiering: 3M pharmaceuticals</p>	<p>N = 246</p> <p>IMQ (n=123)</p> <p>Vehikel (n=123)</p>	<p>Gelaat of kalende scalp</p>	<p>Duur studie max 16 weken</p> <p>Follow-up 1 jaar</p>	<p>5% IMQ crème 3x per week (1dd) voor 4 weken gevolgd door 4 weken stop. 1 of 2 cycli.</p>	<p>Vehikel crème 3x per week (1dd) voor 4 weken gevolgd door 4 weken stop. 1 of 2 cycli.</p>	<p>73/84 patiënten voltooiden follow-up studie</p>	<p>Erytheem, jeuk, crustvorming, schilfering</p>	<p>1. recidief 1 jaar</p> <p>2. . participant complete en partiële (≥75%) respons na 1/2 behandeling(en)</p> <p>3. overall individuele lesion clearance rate</p> <p>4. Minor AE's</p>	<p>1. Overall recurrence rates were 39% and 57% for imiquimod and vehicle groups, respectively.</p> <p>2. compleet 53.7% vs 14.6% overall en 26.8% vs. 4.1% na 1 behandeling voor IMQ vs. Vehikel resp. Partieel 61.0% vs. 25.2% overall en 36.6% vs 5.7% na 1 behandeling voor IMQ vs. Vehikel resp.</p> <p>3. Overall individual lesion clearance rate 74.4% vs 37.6% voor IMQ en vehikel resp.</p>

										4. IMQ groep stat. sign. Meer applicatie site reacties, lokale huidreacties en AE's possibly or probably related to study drug dan vehikel. Itching at the target site was the most frequently reported application site reaction. Erythema and scabbing/crusting were the most frequently reported LSRs; 16% of patients rated these parameters as severe in intensity.
Korman, 2005	Studietype : multicenter RCT, dubbelblind parallel groep design Land: USA Financiering: 3M Pharmaceuticals	N = 492 IMQ (n=242) Vehikel (n=250)	Gelaat of kalende scalp	Duur studie 16 weken Follow-up 8 weken	5% IMQ crème 3x per week (1dd) voor maximaal 16 weken	Vehikel crème 3x per week (1dd) voor maximaal 16 weken	N = 47 voor IMQ N = 28 voor vehikel Redenen : bijwerkingen, LTFU, persoonlijk, niet therapeutisch, lokale reactie.	Jeuk 28,9% , branderigheid 7,4%, pijn, infectie, zwelling, erytheem 98,3%, desquamatie 94,6%, crustvorming 86,7%	1. participant complete response 8 weken post-behandeling 2. participant partiële (≥75%) response 8 weken post-behandeling 3. mean percentage reductie in aantal laesies 8 weken post-behandeling 4. participants met minimaal 1 AE 5. Lokale huidreacties 6. Minor AE's 7. Serious AE's 8. cosmetisch (huidkwaliteit)	1. 48.3% (117/242) Imiquimod vs 7.2 % (18/250) in vehicle groep ( P, .001) 2. 64% (155/242) Imiquimod vs 13.6% (34/250) vehicle 3. s 86.6% for the imiquimod group and 14.3% for the vehicle group. 4. imiquimod (176/242 [72.7%]) and vehicle (149/250 [59.6%]). At least 1 adverse event considered by the investigator as possibly or probably related to the study drug was reported by 104 (43.0%) of imiquimod-treated patients and 22 (8.8%) of vehicle-treated patients (P<.001) 5. Application site reactions were reported by 94 (38.8%) of imiquimod-treated patients

										and 18 (7.2%) of vehicle-treated patients (P<.001) 6. Stat significant waren voor IMQ en vehikel resp. koorts (7 patients [2.9%] vs 1 patient [0.4%]; P=.04) en postoperative pijn (9 patients [3.7%] vs 2 patients [0.8%]; P=.03) 7. 42 SAE's allen niet gerelateerd aan studie. 8. assessment for each skin quality category indicated more patients with less intense scores than those with more intense scores after treatment with IMQ
Lebwohl, 2004	Studietype : multicenter RCT dubbelblind parallel groep design Land: USA Financiering: 3M Pharmaceuticals, St Paul, Minnesota	N = 436 IMQ (n=215) Vehikel (n=221)	Gelaat of kalende scalp	Duur studie 16 weken Follow-up 8 weken	5% IMQ crème 2x per week (1dd) voor maximaal 16 weken	Vehikel crème 2x per week (1dd) voor maximaal 16 weken	9 totaal; 7 (3%) van IMQ groep en 2 (1%) van vehikel groep	Erytheem, crustae, schilfering/xerosis, jeuk 20,5%, brandend gevoel 5,6%	1. participant complete respons 8 weken post-behandeling 2. participant partiële (≥75%) respons 8 weken post-behandeling 3. participants met minimaal 1 AE 4. Lokale huidreacties 5. SAE's 6. cosmetisch (huidkwaliteit) 7. Toename aantal laesies gedurende de studie	1. Imiquimod 45.1% (97/215) vs 3.2 (7/221) voor vehikel 2. Imiquimod 59.1% (127/215) vs 11.8% ( 26/221) voor vehikel Verschil (IMQ minus vehicle) was 47.3% (95% confidence interval of 39.5% to 55.1%) 3. 77.2% (166/215) v/d IMQ groep en 63.8% (141/ 221) v/d vehikel groep 4. 33% (71/ 215) bij IMQ vs. 14.5% (32/ 221) bij vehikel. Erytheem bij 97.2% (209/215) IMQ vs. 93.6% (206/220) vehikel. 5. 30 SAE's allen niet gerelateerd aan studie. 6. geen nadelige verandering in huidkwaliteit.

										7. 48% (103 of 215) van IMQ groep en 33% (72 of 221) van vehicle groep bij 1 of meer v/d visits.
NCT00828568 Aldara	Studietype : multicenter RCT, dubbelblind, parallel groep design. Land: - Financiering: Taro Pharmaceuticals USA	N = 422 IMQ (n=183) Vehikel (n=30)	Gelaat of kalende scalp	Totale duur 24 weken	5% IMQ crème 2x per week (1dd) voor 16 weken	Vehikel crème 2x per week (1dd) voor 16 weken	geen gegevens beschikbaar	geen gegevens beschikbaar	1. aantal patiënten met complete (100%) remissie van laesies op week 24. 2. participants met minimaal 1 AE waardoor terugtrekken 3. Minor AE's 4. Lokale huidreacties (incl irritatie)	1. 74/180 voor IMQ vs. 3/30 voor vehikel. RR 4.11 (95% CI 1.39-12.20) 2. 11/183 voor IMQ vs. 1/30 voor vehikel. 3. geen gegevens beschikbaar 4. huidirritatie 5/183 voor IMQ vs 0/30 voor vehikel.
NCT00828568 Taro	Studietype : multicenter RCT, dubbelblind, parallel groep design. Land: - Financiering: Taro Pharmaceuticals USA	N = 422 IMQ (n=179) Vehikel (n=30)	Gelaat of kalende scalp	Totale duur 24 weken	5% IMQ crème 2x per week (1dd) voor 16 weken	Vehikel crème 2x per week (1dd) voor 16 weken	geen gegevens beschikbaar	geen gegevens beschikbaar	1. aantal patiënten met complete (100%) remissie van laesies op week 24. 2. participants met minimaal 1 AE waardoor terugtrekken 3. Minor AE's 4. Serious AE's (incl PCC) 5. Lokale huidreacties (incl irritatie)	1. 64/176 voor IMQ vs. 3/30 voor vehikel. RR 3.64 (95% CI 1.22-10.83) 2. 8/179 voor IMQ vs. 1/30 voor vehikel. 3. geen gegevens beschikbaar 4. geen gegevens beschikbaar 5. 9/179 voor IMQ vs. 0/30 voor vehikel.
Persaud, 2002	Studietype : RCT intra-individueel design	N = 22	Gelaat, armen, benen	Duur behandeling: maximaal 8 weken.	5% IMQ crème 3x per week voor	Vehikel crème 3x per week voor	N = 5 4 patiënten trokken	Meest frequente reacties waren erytheem,	1. mean reductie in aantal laesies 8 weken post-behandeling	1. IMQ side reductie van 10.1 op baseline naar 6.2 vs. vehikel side, reductie van 8.1 naar 7.6. stat. significant (P > .005)

	Land: NY, USA Financiering: 3M Pharmaceuticals			Follow-up: 8 weken	maximaal 8 weken	maximaal 8 weken	informed consent terug en 1 patiënt was niet therapietrouw	jeuk en schilfering . allen mild-moderate (erytheem, jeuk, schilfering)	2. verandering in grootte laesies 3. participants met minimaal 1 AE (gepoold) 4. lokale AE's (gepoold)	2. daling in grootte werd gezien bij behandeling met IMQ 3. 14 (82%) patients experienced adverse events 4. erytheem (13, 76%), jeuk (2, 12%), schilfering (1, 6%); alle events waren mild tot moderate van ernst.
Ooi, 2006	Studietype : singlecenter RC, dubbelblind parallel groep design Land: Australië Financiering: 3M Pharmaceuticals, St Paul, MN, USA	N = 18 6-15 AK's geschikt voor bioptie IMQ (n=12) Vehikel (n=6)	Scalp, extremititeit en of romp	Duur studie 16 weken.	5% IMQ crème 3x per week voor 16 weken op 5 laesies. Biopt 1 laesie na 2 weken behandeling	Placebo crème 3x per week voor 16 weken op 5 laesies. Biopt 1 laesie na 2 weken behandeling	N = 1 LTFU	Zie ook resultaten . Erytheem, jeuk	1. Immunologische uitkomst 2. remissie rate compleet en partieel (≥50%) 3. percentage reductie in aantal laesies 4. lokale huidreacties 5. minor AE's 6. serious AE's	1. In IMQ groep, significante toename tov baseline op week 2 voor CD3, CD4, CD8, CD11c, CD86/CD11c, CD68, HLA-DR and TUNEL. Geen significante verschillen voor vehikel groep. 2. Partieel (≥50%) 9/ 11 (82%) IMQ vs 3/6 (50%) vehikel. Compleet 5/11 (45%) IMQ patiënten vs 0/6 Vehikel patiënten (0%) 3. The percentage lesion reduction was 75% voor IMQ patiënten vs. 37.5% voor vehikel patiënten 4. Erytheem bij 12/12 (100%) imiquimod subjects 4/6 (67%) vehicle subjects. Severe erytheem bij 2/12 (17%) vd imiquimod subjects and 0/6 vehicle subjects. Application site reactions such as itching were reported by eight of 12 (67%) IMQ



										subjects and 1/6 (17%) vehicle subjects. 5. Headache and influenza-like symptoms bij 3/12 (25%) imiquimod subjects. 6. Geen SAE's
Ortonne, 2010	Studietype : RCT, dubbelblind, parallel groep design. Land: Frankrijk, UK Financiering: 3M Pharmaceuticals	N = 12 IMQ (n=9) Vehikel (n=3)	Gelaat OF scalp	Feb 2006 – jan 2007 Follow-up 20 weken	5% IMQ crème 3x per week (1dd) voor 4 weken – 4 weken stop – 4 weken	Vehikel crème 3x per week (1dd) voor 4 weken – 4 weken stop – 4 weken	Geen uitval.	10 AE's in 6 patiënten. mild (n=7) moderate (n=3)	1. vergelijking van verschillende evaluatie technieken 2. histologische complete remissie 3. klinisch mean aantal laesies week 20 4. nieuwe laesies gedurende de studie 5. minor AE's (gepoold)	1. There was a 32%, 42% and 48% reduction in count using FD, CPL and clinical counting, respectively, at week 20 in the imiquimod group compared with 19%, 12% and 10%, respectively, in the placebo group. 2. niet relevant 3. 3.0 (±1.7) voor IMQ vs. 5.7 (±2.1) voor vehikel 4. the mean count difference of newly detected AK lesions between the two treatment groups did not reach statistical significance at any point 5. 10 AE's in 6 patiënten. mild (n=7) moderate (n=3)
Stockfleth, 2002	Studietype : singlecenter RCT, dubbelblind, parallel groep design. Land: Duitsland Financiering: 3M	N = 36 IMQ (n=25) Placebo (n=11) (3-10 AK < 20 cm <sup>2</sup> )	Gelaat, scalp, frontaal, dorsale onderarm, nek, handrug	Duur behandeling max. 12 weken. Follow-up 1 jaar	5% IMQ crème 3x per week (evt minder bij AE's) voor maximaal 12 weken	Placebo crème 3x per week (evt minder bij AE's) voor maximaal 12 weken	N = 26 Misdiagnose (na histologie, hoge leeftijd, non-compliance	Erytheem, induratie, vesikels, erosies, ulceratie, excoriatie	1. Participant complete remissie op week 14 2. Participant partiële remissie 3. Lokale huidreacties 4. Minor AE's 5. Recidief	1. 21/25 (84%) in de IMQ groep (95% CI 64%-95%) vs. 0/11 (0%) in placebo groep (p<0.001) 2. 2/25 (8%) in de IMQ groep vs. 0/11 (0%) in placebo groep (p<0.001) 3. in grafiek weergegeven 4. in grafiek weergegeven 5. 2/25 (10%) voor de IMQ groep

	Pharmaceuticals									
Szeimies, 2004	<p>Studietype : multicenter RCT, dubbelblind parallel groep design</p> <p>Land: Frankrijk, Spanje, Duitsland, Nederland, Italië, UK</p> <p>Financiering: 3M Pharmaceuticals</p>	<p>N = 286</p> <p>IMQ (n=147)</p> <p>Vehikel (n=139 (5-9 AK &lt; 25 cm<sup>2</sup>))</p>	Gelaat OF scalp	<p>16 weken</p> <p>Follow-up 8 weken na therapie</p>	<p>5% IMQ crème 3x per week (1dd) voor 16 weken</p>	<p>Vehikel crème 3x per week (1dd) voor 16 weken</p>	<p>N=10</p> <p>AE's gerelateerd aan behandeling</p>	<p>70.7 % van pt IMQ en 48.2 % van pt Vehikel</p> <p>→ erytheem, crustae, erosie/ulceratie, blaarvorming, schilfering</p>	<p>1. Participant complete remissie 8 weken</p> <p>2. Participant partiële (75%) remissie 8 weken.</p> <p>3. Histologische remissie 8 weken.</p> <p>4. Lokale huidreacties</p> <p>5. Minor en Serious AE's</p> <p>6. Cosmetische uitkomst</p>	<p>1. 57.1 % (84 van 147) IMQ vs 2.2 % (3 van 139) van vehikel groep (P &lt; 0.001)</p> <p>2. 72.1 % (106 van 147) IMQ vs 4.3 % (6 van 139) van vehikel groep (P 0.001)</p> <p>3. Negatief voorspellende waarde (value of the investigator assessment) was 94.2% (98/104).</p> <p>Positief voorspellende waarde was 54.8% (17/31).</p> <p>4. lokale huidreacties gerapporteerd bij 46.3% (68/147) bij IMQ vs 11.5% (16/139) bij Vehikel</p> <p>5. AE's gerapporteerd bij 70.7% (104/147) bij IMQ vs 48.2% (67/139) bij Vehikel. Probably of possibly related betref 51.7% voor IMQ vs 12.9% voor vehikel. 15.6% (23/147) IMQ en 5% (7 of 139) of vehikel rapporteerden minimaal 1 SAE: Totaal 21 serious adverse events</p> <p>6. geen significante verschillen huidkwaliteit.</p>
Ulrich, 2007	<p>Studietype : multicenter RCT</p>	<p>N = 43</p> <p>IMQ (n=29)</p>	Gelaat en/of scalp	<p>Duur studie: nov 2002</p>	<p>5% IMQ crème 3x per week</p>	<p>Vehikel 3x per week voor 16 weken</p>	<p>N=10</p> <p>Not meeting incl/excl</p>		<p>1. Veiligheid van de graft (afstoting)</p>	<p>1. geen afstoting van donororgaan</p> <p>2. application site reaction (5 /29) in IMQ groep; incl</p>

	dubbelblind parallel groep design Land: Duitsland, Frankrijk, UK, Nederland, Italië, Noorwegen Financiering: 3M Pharmaceuticals	Vehikel (n=14)		– sep 2005 Follow-up: 16 weken	voor 16 weken		criteria (9), abnormal lab values (7), personal (1) and other (1). 3 patiënten stopten wegens AE: severe depression, melanoom in behandelgebied) en acetabulum fractuur.		2. Lokale huidreacties (alleen IMQ) 3. Huidirritatie 4. Minor en serious AE's 5. complete response laesies 6. cosmetische uitkomst: huidkwaliteit	erytheem en erosie, meestal mild to moderate. Severe LSRs: [most commonly severe erythema: six (30%) of subjects in the kidney imiquimod group] 3. zie bovenstaand 4. 11 SAE's allen niet gerelateerd aan afstoting of IMQ. Possibly or probably related AEs IMQ patients included application site reaction (5/29), fatigue (1/29), headache (1/29), diarrhoea (1/29), nausea (1/29), rash (1/29), skin disorder (1/29), and leucopenia (1/29) 5. 18/29 (62.1%) voor IMQ vs 0/14 (0%) voor vehikel. 6. geen gegevens.
--	---	----------------	--	-----------------------------------	---------------	--	---	--	---	--

Evidencetabel IMIQUIMOD VS 5% 5-FU

Studie/jaar	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Tanghetti, 2007	Studietype: multicenter RCT Land:	N = 39 IMQ: n=19 5-FU: n=20	Gelaat, frontaal of scalp	24 weken follow up	5% IMQ crème 2x per week voor 16 weken	5% 5-FU 2dd gedurende e2-4 weken	In beide groepen was sprake van uitval	Geen gegevens beschikbaar	1. Complete laesie respons 2. complete en partiele (66%) remissie	Geen gegevens beschikbaar

	Financiering: Valeant Pharmaceuticals international						van 1 patiënt, ongerelateerd aan de studie/behandeling		3. mean percentage reductie in laesies 4. erytheem (gescoord door investigator) 5. lokale huidreacties 6. nieuwe laesies	
<i>Krawtchenko, 2007*</i>	Studietype: single centre, RCT, Land: Duitsland, Financiering: geen gegevens	N = 75 5-FU: n=24 Cryotherapie: n=25 IMQ: n=26 5-10 AK's per behandelregio	Gelaat, scalp of decolleté	Follow-up 12 maanden	IMQ crème 3 x per week gedurende 4 weken, 1 of 2 behandelingen met rustperiode van 4 weken	Cryotherapie 20-40 seconden, 1-2 behandelingen met interval van 2 weken 5% 5-FU 2dd gedurende 4 weken	Geen uitval	Geen SAE's gerapporteerd.	1. Complete remissie direct na behandeling en 12 maanden na behandeling 2. serious AE's 3. Cosmetische uitkomst (patiënt en onderzoeker) 4. Recidief 12 maanden na behandeling	1. Klinische complete remissie was 85% (22/26) in de IMQ groep, 96% (23/24) in de 5-FU groep en 68% (17/25) in de cryotherapie groep direct na behandeling. Na 12 maanden betrof dit 4% (1/25) voor cryotherapie, 33% (8/24) voor 5-FU en 73% (19/26) voor IMQ. 2. Geen gerapporteerd 3. 4% v/d patiënten in de cryochirurgie groep en in de 5-FU groep lieten een excellente cosmetische uitkomst zien vs 81% in de IMQ groep (p<0.002) 4. recidief bij 10/23 voor 5-FU, 3-22 voor IMQ en 10/17 voor cryotherapie
<i>Jansen, 2019*</i>	Studietype: Multicenter, single blind, RCT Land: Nederland	N = 624 Median surface (cm2) = 81 Median no. AKs = 16	51,4% vertex, 48,6% gelaat	1 dag – 4 weken (afhankelijk van behandeling) Follow-up 12 maanden	5% 5-FU crème (Efudix®) 2dd gedurende 4 weken	IngenolMe butaat 0.015% gel (Picato®) 1dd gedurende 3 dagen	Geen start therapie (n=14) Afwezig 3 maanden follow up visit (n=8) Lost to follow-up	Gedurende behandeling: Erytheem (p0.22), zwelling (p0.05),	1. Primair: Proportie patiënten vrij van therapiefalen (minder dan 75% verbetering van n AK's) tov baseline gedurende 12 mndn follow-up na laatste behandeling	1. Cumulatieve kans op behandel-succes volgens gemodificeerde ITT analyse was voor 5-FU 74.7% (95% CI, 66.8 to 81.0). Voor IMQ 53.9% (95% CI, 45.4 to 61.6), MALPDT 37.7% (95% CI, 30.0 to 45.3), and IM 28.9% (95% CI, 21.8 to 36.3),

	Financiering: ZonMw			na behandeling		5% Imiquimod crème (Aldara®) 1dd 3dg/wk gedurende 4 weken MAL-PDT, 3 uur applicatie MAL, waarna belichting met light emitting diode (LED) (Aktilite® of Omnilux®)	tussen 3 en 12 maanden (n=14) Verandering therapie bij aanvang (n=8) Overleden gedurende behandeling/follow-up	erosie (p0.01), crustae (p<0.001), vesikels/bullae (p0.007), desquamatie (p0.31), jeuk (p0.001), pijn (p<0.001), brandend gevoel (p<0.001)	Secundair: 2. initieel behandelingsucces 3 maanden na laatste behandeling (≥75% reductie in AK's vanaf baseline), 3. adverse events, 4. therapietrouw, 5. patient tevredenheid, 6. QoL, 7. cosmetisch resultaat, 8. kosten-effectiviteit 12 maanden na behandeling (aparte publicatie)	2. Cumulatieve kans op behandel-succes volgens gemodificeerde ITT analyse was voor 5-FU 90.6% (95% CI, 66.8 to 81.0). Voor IMQ 75.8% (95% CI, 45.4 to 61.6), MALPDT 76.0% (95% CI, 30.0 to 45.3), and IM 67.3% (95% CI, 21.8 to 36.3), 3. Geen serious AE's volgens onderzoekers en medisch ethisch committee. Geen uitval door AE's. 4. Percentage met 100% therapietrouw in de IM groep was (98.7%), in de MAL-PDT groep (96.8%), in de 5-FU groep (88.7%) en in de IMQ groep (88.2%). 5&6. Hoogst in de 5-FU groep. 7. Goed-excellent cosmetisch resultaat in MAL-PDT groep (96,6%), in de IM groep (95,1%), in de 5-FU groep (90.3%) en de IMQ groep (89,7%) 8. totaal mean kosten 5-FU €433, IMQ €728, IM €775 en MAL-PDT €1621
Neugebauer, 2018	Studietype : retrospectief longitudinaal cohort	N = 5700 5-FU (n=5062) IMIQ (n=638)	Geen informatie	5 jaar follow-up	5-FU	IMQ	Vroegste beëindiging controles (>90 dagen na laatste	Geen informatie	Tijd tot ontstaan nieuwe AK vanaf de eerste dag follow-up. 1. Korte termijn: binnen 2 jaar. 2. Lange termijn: binnen 5 jaar	1. Ongewogen geschatte waarde van het cumulatieve risico verschil: -4.78% (p=0.006) ten gunste van 5-FU vergeleken met IMI in 2 jaar follow-up

	Land: northern California, USA Financiering: National institute of Arthritis Musculoskeletal and Skin Diseases						controle) (n=289) Overlijden (n=100) Beëindiging studie deelname (n=365) In totaal 281 patienten lost to follow up gedurende 2 jaar en 441 patienten gedurende 5 jaar			2. Ongewogen geschatte waarde van het cumulatieve risico verschil: -1.11% (p=0.27) ten gunste van 5-FU vergeleken met IMQ in 5 jaar follow-up Cumulatief risico obv 'inverse probability weighting' was - 4.54% [95% CI: -7.91% tot - 1.17%] voor korte termijn. - 1.43% [95% CI: -3.43% tot 0.05%] voor lange termijn 5- FU tov IMQ.
Van Rijsingen, 2016*	Studietype : observatie multicenter studie Land: Nederland Financiering: ZonMw	N = 320 MAL-PDT (n=104), IMQ (n=106), 5-FU (n=110)	Gelaat en/of scalp	Behandeling 1-4 weken. Follow-up 12 maanden	5-FU crème 2dd gedurende 2-4 weken	MAL-PDT met 1 week voorbehandeling met 10% salicylzuur in petrolatum . MAL crème werd in totaal 3 uur aangebracht. Belichting	Teruggetrokken direct na start studie (n=5), Lost to follow up (n=28)	Geen informatie	1. Reductie % lesies 2. cosmetisch resultaat (score excellent indien gene verlittekening, atrofie, induratie, erytheem of pigmentverandering) 3. kosten- effectiviteitsanalyse	1. mediane reductie in laesies 81% na MAL-PDT, 82% na IMQ en 88% na 5-FU na 1 jaar 2. na 12 maanden werd een excellente score gezien bij 65.6% v/d patiënten na MAL- PDT, 64.9% na IMQ en 54.9% na 5-FU 3. Jaarlijkse kosten €1950,- voor MAL-PDT, €877,- voor IMQ en €738,- voor 5-FU

						met rood licht LED (Aktilite®) IMQ (Aldara®) 1dd 3x per week gedurende 4 weken				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Evidencetabel IMIQUIMOD VS CRYOTHERAPIE

Studie/jaar	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Krawtchenko, 2007*	Studietype : single centre, RCT, Land: Duitsland, Financiering: geen gegevens	N = 75 5-FU: n=24 Cryotherapie: n=25 IMQ: n=26 5-10 AK's per behandelregio	Gelaat, scalp of decolleté	Follow-up 12 maanden	IMQ crème 3 x per week gedurende 4 weken, 1 of 2 behandelingen met rustperiode van 4 weken	Cryotherapie 20-40 seconden, 1-2 behandelingen met interval van 2 weken 5% 5-FU 2dd gedurende 4 weken	Geen uitval	Geen SAE's gerapporteerd.	1. Complete remissie direct na behandeling en 12 maanden na behandeling 2. serious AE's 3. Cosmetische uitkomst (patiënt en onderzoeker) 4. Recidief 12 maanden na behandeling	1. Klinische complete remissie was 85% (22/26) in de IMQ groep, 96% (23/24) in de 5-FU groep en 68% (17/25) in de cryotherapie groep direct na behandeling. Na 12 maanden betrof dit 4% (1/25) voor cryotherapie, 33% (8/24) voor 5-FU en 73% (19/26) voor IMQ. 2. Geen gerapporteerd 3. 4% v/d patiënten in de cryochirurgie groep en in de 5-FU groep lieten een excellente cosmetische uitkomst zien vs 81% in de IMQ groep (p<0.002) 4. recidief bij 10/23 voor 5-FU, 3/22 voor IMQ en 10/17 voor cryotherapie

Evidencetabel IMIQUIMOD VS LASER

→ Geen studies

Evidencetabel 5% 5-FLUOROURACIL VS VEHIKEL/PLACEBO

Studie/jaar	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Jorizzo, 2002	Studietype : multicenter RCT parallel groep design Land: - Financiering: Dermik Laboratoria	N = 207 5-FU 1 week (n=47) 5-FU 2 weken (n=46) 5-FU 4 weken (n=45) Vehikel (n=69)	Gelaat en/of scalp	Follow-up 4 weken	0.5% 5-FU 1dd gedurende 1, 2 of 4 weken	Vehikel 1dd gedurende 1,2 of 4 weken	4 dropouts	Irritatie gelaat.	1. mean percentage reductie in aantal laesies. 2. Participant complete remissie 3. Investigator assessment globale verbetering 4. lokale huidreacties 5. minor AE's 6. SAE's	1. 82.4% voor 5-FU vs. 21.6% voor placebo. 2. 1 week 7/45 vs 0/23, 2 weken 17/45 vs 0/23, 4 weken 26/45 vs. 0/23 voor 5-FU en placebo resp. 3. uitkomsten niet gegeven. 4. irritatie gelaat. 130/138 vs. 45/69 voor 5-FU en placebo resp. 5. niet gegeven 6. niet gerapporteerd.
Jorizzo, 2004	Studietype : multicenter RCT parallel groep design Land: - Financiering: Dermik Laboratoria	N = 144 5-FU (n=72) Vehikel (n=72)	Gelaat, scalp, oren, nek en lippen	Duur studie: okt 2001-feb 2002 Follow-up 6 maanden	0.5% 5-FU 1dd gedurende 1 week. Residu behandeld met cryotherapie	Vehikel 1dd gedurende 1 week. Residu behandeld met cryotherapie	9 dropouts (7 in 5-FU groep en 2 in vehikel groep)	Geen gegevens	1. mean percentage reductie in aantal laesies. 2. Participant complete remissie 1 en 6 maanden 3. lokale huidreacties 4. oog irritatie (minor AE)	1. 62.4% (±32.6%) voor 5-FU vs. 28.8% (±32.6%) voor placebo 2. 4 weken 12/72 vs 0/70 voor 5-Fu en placebo resp. 3. geen gegevens 4. geen gegevens



Weiss, 2002	Studietype : multicenter RCT dubbelblind en open parallel groep design Land: - Financiering: niet genoemd	N = 177 5-FU 1 week (n=38) 5-FU 2 weken (n=41) 5-FU 4 weken (n=40) Vehikel (n=58)	Gelaat en/of scalp frontaal	Follow-up 4 weken	0.5% 5-FU crème 1dd gedurende 1, 2 of 4 weken	Vehikel 1dd gedurende 1, 2 of 4 weken	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, erythem en xerosis) P<0.001	1. mean percentage reductie in aantal laesies. 2. Participant complete remissie 3. Investigator assessment globale verbetering 4. lokale huidreacties 5. SAE's	1. 83.6% voor 5-FU vs. 34.4% voor placebo (P<0.001). 2. 5-FU: 1, 2, 4wk 26.3%, 19.5%, 47.5% resp. Vehikel: 3.4% (P<0.001). 3. geen gegevens 4. 113/119 vs. 38/58 voor 5-FU en placebo resp. 5. geen gegevens
Pomerantz, 2015	Studietype : RCT dubbelblind Land: USA Financiering: Office of Research and Development Cooperatieve Studies	N = 932 5-FU (n=468) Vehikel (n=464) Mean AK telling was 11.1 in de 5-FU groep en 10.7 in de placebo groep.	Gelaat, oren	Follow-up 3 jaar	5% 5-FU 2dd gedurende 4 weken	Vehikel 2dd gedurende 4 weken	Overlijden, terugtrekken uit studie	Geen informatie	1. reductie in aantal AK laesies 6, 12, 18, 24, 30, 36 en 42 maanden 2. Complete remissie percentage patiënten 3. The adverse effects (erythema, pruritus, burning, soreness and/or tenderness, crusting and/or erosions, scaling and/or flaking, and swelling)	1. 76% reductie na 6 maanden in 5-FU groep vs. 24% in placebo groep (p<0.001). 42 maanden 5-FU groep een mean total AK's vna 4.3 (±0.8) vs. 5.7 (±0.9) in controlegroep. 2. voor 5-FU vs. Placebo resp: 6 maanden 38% vs. 17% (p<0.001), 42 maanden 22% vs 20% (p<0.001) 3. geen gegevens.

Evidencetabel 5% 5-FLUOROURACIL VS CRYOTHERAPIE

Studie/jaar	Opzet	Aantal patiënten	Lokalisatie keratose	Duur studie/	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
-------------	-------	------------------	----------------------	--------------	-------------	----------	--------------	-------------------	------------	-----------

		<b>(keratose)</b>		<b>follow-up</b>						
Krawtchenko, 2007*	Studietype : single centre, RCT, Land: Duitsland, Financiering: geen gegevens	N = 75 5-FU: n=24 Cryotherapie: n=25 IMQ: n=26 5-10 AK's per behandelregio	Gelaat, scalp of decolleté	Follow-up 12 maanden	5% 5-FU 2dd gedurende 4 weken	Cryotherapie 20-40 seconden, 1-2 behandelingen met interval van 2 weken IMQ crème 3 x per week gedurende 4 weken, 1 of 2 behandelingen met rustperiode van 4 weken	Geen uitval	Geen SAE's gerapporteerd.	1. Complete remissie direct na behandeling en 12 maanden na behandeling 2. serious AE's 3. Cosmetische uitkomst (patiënt en onderzoeker) 4. Recidief 12 maanden na behandeling	1. Klinische complete remissie was 85% (22/26) in de IMQ groep, 96% (23/24) in de 5-FU groep en 68% (17/25) in de cryotherapie groep direct na behandeling. Na 12 maanden betrof dit 4% (1/25) voor cryotherapie, 33% (8/24) voor 5-FU en 73% (19/26) voor IMQ. 2. Geen gerapporteerd 3. 4% v/d patienten in de cryochirurgie groep en in de 5-FU groep lieten een excellente cosmetische uitkomst zien vs 81% in de IMQ groep (p<0.002) 4. recidief bij 10/23 voor 5-FU, 3-22 voor IMQ en 10/17 voor cryotherapie

Evidencetabel 5% 5-FLUOROURACIL VS LASER

Studie/jaar	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Hantash, 2006	Studietype : single center RCT parallel groep design	N = 34 Laser (n=8) TCA (n=10) 5% 5-FU (n=9)	Gelaat	Okt 2000 – okt 2002 Follow-up: totaal 5 jaar	5% 5-FU 2dd gedurende 3 weken	CO2 laser 30% TCA peeling	Exclusion of patients due to protocol violation.	Niet genoemd	1. mean reductie in aantal laesies 3 maanden (+percentage) 2. incidentie NMSC binnen 5 jaar 3. minor AE's	1. AK reduction, mean ± SD %; 5-FU 83.2 ± 12.5, TCA 89.0 ± 6.6 en CO2 laser 92.0 ± 10.3. 2. Er is een trend naar een langere tijd tot de ontwikkeling van NMSC

	Land: UK Financiering: niet genoemd									vergeleken met de controlegroep (p=0.7) 3. niet specifiek vermeld.
Ostertag, 2006	Studietype : Singlecenter RCT parallel groep design Land: Nederland Financiering: geen gegevens	N = 55 5-FU (n=27) Laser (n=28) Totaal 830 AK's	Scalpen/of gelaat	Totale follow-up: 12 maanden	5% 5-FU 2dd gedurende 4-7 weken, gevolgd door chloorhexidine crème	Er;YAG laser resurfacing, Erbium mode 7-28 J/cm <sup>2</sup> , 10 tot 12 pulsen per seconde met 50% CO <sub>2</sub> van 2 tot 4 W	1 patient overleden (ongerelateerd), 2 patiënten LTFU (beide groepen 1). Aantal no-shows gedurende FU	Direct: Erytheem en infecties werden significant meer gezien bij de laser groep. Korstvorming significant meer in 5-FU groep. 3 maanden:	1. recidief ratio 3 en 6 en 12 maanden post behandeling; klinische evaluatie 2. recidief ratio 3 maanden post behandeling; histologische evaluatie 3. mean reductie in aantal lesies 6 en 12 maanden 4. minor AE's op 3, 6 en 12 maanden 5. cosmetische uitkomstmaten: oppervlak, photoageing score en pigmentatie of littekenvorming.	1. Voor Laser vs 5-FU resp op 3 maanden 21.7% (5/23) en 61.5% (16/26) met (95% CI 10.9-36.3 en 48.6-71.0) p = 0.005 RR = 2.83 (met 95% CI 1.34-6.45) Voor Laser vs 5-FU resp op 6 maanden 21.7% (5/23) en 57.7% (15/26) met (95% CI 10.9-36.3 en 44.8-67.3) p = 0.011 RR = 2.65 (met 95% CI 1.24-6.15) Voor Laser vs 5-FU resp op 12 maanden 25.9% (7/27) en 60.0% (15/25) met (95% CI 15.4-38.8 en 46.1-71.3) p = 0.013 RR = 2.31 (met 95% CI 1.19-4.62) Overall, there was a reduction from a total of 830 to 98 AK, 1 year after treatment. The improvement of number of lesions in the LA-group was 94% versus 83% in the FUgroup after 1 year 2. Histological proven recurrence occurred significantly more frequently in the 5-FU-group than in the Laser-group (48% vs. 14%, P = 0.026). 3. 6 maanden: laser 94.4% vs 5-FU 79.2%; p=0.022

										<p>3 maanden: laser 91.1% vs 5-FU 76.6%; p=0.048</p> <p>4. 3mnd: sign meer erytheem en andere bijwerkingen in laser groep.</p> <p>6mnd: erythema, hypopigmentation, acne, and milia sign. meer in laser groep.</p> <p>12mnd: sign. meer erythema and hypopigmentation in laser groep</p> <p>5. uitgebreid beschreven in studie</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Evidencetabel 30% TRICHOORAZIJNPEELING VS 5% 5-FLUOROURACIL VS LASER

Studie/jaar	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/reden	Bijwerkingen/aard	Effectmaat	Resultaat
Hantash, 2006	Studietype : single center RCT parallel groep design Land: UK Financiering: niet genoemd	N = 34 Laser (n=8) TCA (n=10) 5% 5-FU (n=9)	Gelaat	Okt 2000 – okt 2002 Follow-up: totaal 5 jaar	30% TCA peeling	CO2 laser  5% 5-FU 2dd gedurende 3 weken	Exclusion of patients due to protocol violation.	Niet genoemd	1. mean reductie in aantal laesies 3 maanden (+percentage) 2. incidentie NMSC binnen 5 jaar 3. minor AE's	1. AK reduction, mean ± SD %; 5-FU 83.2 ± 12.5, TCA 89.0 ± 6.6 en CO2 laser 92.0 ± 10.3. 2. Er is een trend naar een langere tijd tot de ontwikkeling van NMSC vergeleken met de controlegroep (p=0.7) 3. niet specifiek vermeld.

OVERZICHT VAN SYSTEMATIC REVIEWS EN META-ANALYSES

Studie , jaar	Opzet	Aantal studies	Lokalisatie keratose	Interventie	Controle	Participant complete clearance rate	Lesion clearance rate % per area/patient	Pigmentveranderingen en Lokale huidreacties	Overige uitkomstmaten per review
Gupta, 2012	Studietype: Cochrane review	83 RCTs met een totale sample size van 10,036 patienten.  Een deel van de vergelijkingen is in deze richtlijn geëxcludeerd.	Lesions were located on the head only (i.e. face, forehead, temples, cheeks, scalp, ear, lips, and neck) in 59 studies, on only non-head locations (upper and lower extremities, legs, arms, elbow, forearms, hands, dorsa of hands, shoulder, décolleté, chest, trunk, and	The RCTs betroffen 18 topicale behandelingen, 1 orale behandeling, 2 mechanische interventies, en 3 chemische interventies, incl. photodynamische therapie (PDT)	A significant number of participants withdrew because of adverse events with 144 participants affected out of 1000 taking 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid, compared to 40 participants affected out of 1000 taking 2.5% hyaluronic acid alone, and 56 participants	The primary outcome 'participant complete clearance' significantly favoured four field-directed treatments compared to vehicle or placebo: 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid (RR 2.46, 95% CI 1.66 to 3.66; 3 studies with 420 participants), 0.5% 5-fluorouracil (RR 8.86, 95% CI: 3.67 to 21.44; 3 studies with 522 participants), 5% imiquimod (RR 7.70, 95% CI 4.63 to 12.79; 9 studies with 1871 participants), and 0.025% to 0.05% ingenol mebutate (RR 4.50, 95% CI 2.61 to 7.74; 2 studies with 456 participants).  The corresponding comparative risks in terms of number of	It also significantly favoured the treatment of individual lesions with photodynamic therapy (PDT) compared to placebo-PDT with the following photosensitisers: aminolevulinic acid (ALA) (blue light: RR 6.22, 95% CI 2.88 to 13.43; 1 study with 243 participants, aminolevulinic acid (ALA) (red light: RR 5.94, 95% CI 3.35 to 10.54; 3 studies with 422 participants), and methyl aminolevulinate (MAL) (red light: RR 4.46, 95% CI 3.17 to 6.28; 5 studies with 482 participants). ALA-PDT was also significantly favoured compared to cryotherapy (RR 1.31, 95% CI 1.05 to 1.64).	Based on investigator and participant evaluation, imiquimod treatment and photodynamic therapy resulted in better cosmetic outcomes than cryotherapy and 5-fluorouracil.	

			back) in 9 studies, and on both head and non-head locations (including the term "other") in 22 studies. One study did not specify the location of the lesions. In general, lesions were more often located on the face and scalp, which are easy to reach.		affected out of 1000 taking 5% imiquimod compared to 21 participants affected out of 1000 taking placebo.	participants completely cleared per 1000 were as follows: 313 with 3% diclofenac compared to 127 with 2.5% hyaluronic acid; 136 with 0.5% 5-fluorouracil compared to 15 with placebo; 371 with 5% imiquimod compared to 48 with placebo; 331 with ingenol mebutate compared to 73 with vehicle; 527 to 656 with ALA/MAL-PDT treatment compared to 89 to 147 for placebo-PDT; and 580 with ALA-PDT compared to 443 with cryotherapy.  5% 5-fluorouracil efficacy was not compared to placebo, but it was comparable to 5% imiquimod (RR 1.85, 95% CI 0.41 to 8.33)			
Heppt, 2019	Stuudytype: systematische review	8 studies met totale sample size van 242 patiënten (range 8-81)	Face, scalp, romp, extremiteiten	A. MAL-PDT B. AFXL+PDT	A. placebo-PDT B. AFXL C. 5-FU	A. 76.4% vs. 0% na 16 weken (RR 27.00; 1.73-420.67) B. niet gerapporteerd	A. 90% vs. 0% (RR 121.97; 7.70-1932.51) B. 73% vs. 31% (RR 2.35; 1.99-2.80)	Primair: remissie laesies en rejectie transplantaat Secundair: lokale huidreacties en	-

	Land: Duitsland Financiering: geen	A. Dragieva, 2004 B. Helsing, 2013 C. Perrett, 2007 D. Togsverd-Bo, 2018 E. Togsverd-Bo 2015 F. Ulrich, 2007 G. Ulrich, 2010 H. Wennberg, 2008		C. MAL-PDT (2 cycli) D. MAL-PDT (1-2 cycli) E. AFXL F. IMQ G. DIC H. MAL-PDT (2 cycli)	D. IMQ E. AFXL+DL-PDT, cPDT, DL-PDT F. vehicle G. vehicle H. alle andere therapie (wv 83% cryotherapie)	C. 89% vs. 11% na 6 maanden (RR 8.00; 1.24-51.51) D. 40% vs. 27.5% na 2 behandelingen (RR 1.45; 0.69-3.10) E. niet gerapporteerd F. 62.1% vs. 0% (RR 18.50; 1.19-286.45) G. 41% vs. 0% (RR 5.78; 0.38-87.35) H. niet gerapporteerd	C. 99% vs. 79% relatieve reductie (RR 1.26; 1.23-1.30) D. 78% vs. 61% na 2 behandelingen E. 5% (AFXL), vs. 74% (AFXL-DLPDT), vs. 46% (DL-PDT), vs. 50% (cPDT) na 3 maanden F. 73.7% vs niet gerapporteerd G. 53% vs. 17% H. 77% vs. 74%	pigmentveranderingen Nergens rejectie van transplantaat	
Liew, 2020	Studietype: systematische review en meta-analyse Land: Singapore Financiering: geen	8 studies met totale sample size van 234 patiënten A. Wennberg, 2008 B. de Graaf, 2006 C. Wulf, 2005 D. Togsverd-Bo, 2017 E. Togsverd-Bo, 2014 F. Helsing, 2013 G. Perrett, 2007 H. Dragieva, 2004	Niet nader toegelicht	A. MAL-PDT 6 maanden B. ALA-PDT C. MAL-PDT D. MAL-PDT E. AF laser+DL-PDT F. AF laser+DL-PDT G. MAL-PDT H. MAL-PDT	A. PDT/5-FU/IMQ B. geen behandeling C. geen behandeling D. IMQ E. AF laser, DL-PDT, cPDT F. AF laser G. 5-FU H. Placebo	<u>NIEUWE LAESIES</u> A. PDT: 253 vs. Ctrl: 312 (AK) B. PDT: 206 vs. Ctrl: 383 (AK) C. PDT: 94 vs. Ctrl: 221 (NMSK) <u>AK COMPLETE</u> <u>REMISSIE</u> D. PDT: 78% vs. IMQ: 61% E.v AFL-DL-PDT: 74% vs. DL-PDT: 46% vs. cPDT: 50% vs. AFL: 5% F. AFL-PDT: 73% vs. AFL 31% G. PDT: 89% vs. 5-FU: 11% (epidermale dysplasie) H. PDT: 76% vs. Placebo: 0%	-	Pijn, erytheem, brandend gevoel	Meta-analyse PDT in preventie van AK/PCC: pooled RD 0.14 (95% CI: 0.19-0.08) $I^2$ : 69.2 (p=0.039) → statistisch significante voorkeur voor PDT Meta-analyse behandelings-effect PDT op AK's: RD 0.77 (95% CI: 0.60-0.94) $I^2$ : 98.69% (p<0.001) → statistisch significante voorkeur voor PDT

Mei, 2019	<p>Studietype: systematische review en meta-analyse</p> <p>Land: China</p> <p>Financiering: geen informatie</p>	<p>6 studies met totale sample size van 369 patiënten en 5556 AK laesies</p> <p>A. Wiegell, 2008 B. Rubel, 2014 C. Togsverd-Bo, 2015 D. Lacour, 2015 E. Neittaanmaki, 2016 F. Sotiriou, 2018</p>	<p>Face, scalp, romp, extremiteit en</p>	Allen DL-PDT	Allen cPDT	-	<p>Pooled data 6 studies: CR niet significant verschillend voor de twee groepen (RR 0.93, 95% CI: 0.86-1.01, p=0.07) <math>I^2</math>: 85%</p> <p>Pooled data na exclusie Neittaanmaki 2016 (open label en geen intra-individueel design) geen significantie (RR 0.97, 95% CI: 0.91-1.04, p=0.42) <math>I^2</math>: 80%</p> <p>In pooled data voor studies met inclusie graad I-III laesies werd significant lagere CR gezien voor dPDT vs cPDT. Bij gepoolde data met graad I-II laesies verdween de significantie</p>	<p>Gepoolde data 6 studies significant lagere pijnscore DL-PDT tov cPDT: MD = -4.51 (95% CI: -5.12 - -3.89, p&lt;0.001)</p>	<p>Gepoolde data 6 studies significant lager aantal AE's DL-PDT tov cPDT: RR 0.70 (95% CI: 0.58-0.85, p&lt;0.001, <math>I^2</math>: 0)</p>
Thomás-Velázquez, 2016	<p>Studietype: systematische review en meta-analyse</p> <p>Land: Spanje</p> <p>Financiering: geen informatie</p>	<p>3 studies (split-site design) met totale sample size van 237 patiënten</p> <p>A. Wiegell, 2008 B. Rubel, 2014 C. Lacour, 2015</p>	<p>Gelaat en scalp</p>	Allen DL-PDT	Allen cPDT	-	<p>Pooled data studie B+C: voor PP analyse en cPDT DL-PDT resp. -3.69% (95% CI, -6.54 tot -0.84) voor ITT analyse cPDT en DL-PDT resp. -3.40% (95% CI, -6.10 tot -0.70)</p>	<p>AE's erytheem, crustvorming</p>	-



Zhao, 2018	Studietype: systematische review en meta-analyse Land: China Financiering: geen informatie	8 studies met totale sample size van 424 patiënten A. Rubel, 2014 B. Sotiriou, 2017 C. Lacour, 2015 D. Togsverd-Bo, 2014 E. Fargnoli, 2015 F. Neittaanmaki, 2016 G. Wiegell, 2008 H. Wiegell, 2012	Niet nader toegelicht	Allen DL-PDT	Allen cPDT	Pooled data van 4 studies (B, C, F, H) laten geen significant verschil zien tussen DL-PDT en cPDT (n=244; RR 0.892; 95% CI, 0.818-0.973, p=0.01)	Pooled data van 5 studies (A, B, D, E, H) laten een SMD lesion response zien voor DL-PDT van -0.221 (n=237; 95% CI, -0.395 tot -0.027, p=0.024)	-	Patient tevredenheid pooled data 5 studies (A, B, C, E, G) laat zien dat mensen meer tevreden waren over DL-PDT dan cPDT (n=318; RR 4.001; 95% CI, 2.017-7.938, p <0.001) Patiënt-gerapporteerde pijn pooled data 8 studies (A t/m H) laat zien dat er een lagere pijnscore was voor DL-PDT vs cPDT (n=424; SMD -2.544; 95% CI -3.57 tot -1.632, p<0.001)
------------	--	--	-----------------------	--------------	------------	--	---	---	--

## Karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies 2017

### Evidencetabel natuurlijk beloop AK/overgang PCC

Studie/jaar	Mate van bewijs	Type studie	Patiënten populatie, setting	Aantal patiënten/studies (n)	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Werner 2013	A1	Systematische review	Studies over patiënten met actinische keratosen	24 studies (17 RCT's, 7 cohort-studies)	Patiënten met/zonder immuносuppressie, met/zonder NMSC in de voorgeschiedenis, studies	-	Progressie- en regressiepercentages per laesie/jaar. Verandering in totaal aantal laesies.	Progressiepercentages van AK naar PCC's van 0% tot 0,075% per laesie/jaar. Een risico tot 0,53% per laesie in patiënten met NMSC in de voorgeschiedenis. Regressiepercentages van enkele laesies lagen tussen 15% en 63% na 1 jaar. Relatieve veranderingen in het totaal aantal laesies van -53%	Methodologische limitaties waren aanwezig. Het is moeilijk te schatten hoe frequent AK zich ontwikkelt tot een invasief carcinoom

							Spontane veldregressie en recidieven	tot +99,1% werden gezien. Spontane veldregressie percentages lagen tussen 0 en 21%, met recidief in 57% van de gevallen	
Criscione 2009	B	Prospectieve observationele cohortstudie	Veteranen	169 patiënten	Check van de huid om het halfjaar, 6 jaar lang		Aantal AK's. Risico op progressie naar PCC's	7784 AK's werden gevonden in het gelaat van 169 patiënten.  Het risico van progressie van AK naar PCC was 0,60% na 1 jaar en 2,57% na 4 jaar.  Ongeveer 65% van alle primaire PCC's en 36% van alle primare BCC's ontstonden uit laesies gediagnosticeerd als AK-laesie.	95% van de patiënten was man. De data is niet te generaliseren voor vrouwen
Stockfleth 2008	C	Niet-vergelijkende studie. Europese consensus	Consensus behandeling AK	-	Uitspraken over verschillende behandelopties	-	-	Aanbevelingen voor de klinische praktijk	-
Flohil 2013	B	Cross-sectionele studie	Oudere patiënten ≥45 jaar (gemiddeld 72)	2061	-	-	Prevalentie AK en associatie met risicofactoren	Prevalentie AK: 21% 1-3, 9% 4-9, 8% ≥10 Aks. Risicofactoren: mannelijk geslacht, oudere leeftijd, lichte huid, kaalheid, rimpels en gevoelige huid voor zonverbranding waren significant geassocieerd met uitgebreide actinische schade (≥10 AK's) in de multivariate analyses	

Evidencetabel risicofactoren

Studie/ jaar	Randomisatie/ Blinding	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/ follow-up	Interventie	Controle	Uitval/ reden	Resultaat	Mate van bewijs
Foote 2001	Ja, dubbelblind	Grote trial, AK als predictor voor BCC en PCC	918 (> dan 10 AK)	Onderarmen	4 jaar/ follow-up 12,7 mnd	Niet genoemd	Niet genoemd	BCC en PCC in persoonsjaren bij de eerder genoemde patiënten populatie	De kans op zowel BCC maar met name PCC is duidelijk verhoogd (41,06 BCC en 31,98 PCC per 1000 persoonsjaren)	A2
Dodson 1991	Nee, n.v.t.	Baserend op andere studies (Marks et al 1986 en 1988) een mathematische risicoberekening 10 jaars kans op PCC van AK	n.v.t. (429)	Geheel lichaam	nvt	nvt	nvt	Kans op PCC 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 PCC in klinische AK	36%	B
Rowe 1992	Nee, nee	Review studies met risicofactoren voor PCC, zowel recief als metastasering	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	Risicofactoren PCC afh. van locatie en behandeling	A1
Marks (Arch Derm) 1988	Nee, nee	Grote vergelijkende bevolkingsonderzoek naar de relatie tussen BCC, PCC en	6416 (?)	Geen informatie	nvt	nvt	nvt	Relatie AK ten opzichte BCC en PCC	Ak wel aan PCC gerelateerd; BCC niet	A2

		actinische keratosen (alleen abstract beschikbaar)								
Quaedvlieg 2006	Nee, nee	Review met name voor behandelingen 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 10 jaar	B
Mittelbronn 1998	Nee, nee	In aantallen PCC naar histopathologische teken van AK zoeken	136 AK van 165 PCC	Overall	nvt	nvt	nvt	Histologische tekenen van AK in PCC	In 82,4% tekenen van AK gevonden die aannemelijk maakt dat PCC hiervan afkomstig is	B
Dinehart 1997	Nee, nee	AK als predictor voor metastasering in PCC	8 AK van 22 PCC	Geen informatie	nvt	nvt	nvt	Histologische tekenen van AK in primaire tumor (PCC) bij gemetastaseerd PCC	In 44% tekenen van AK in en bij primaire tumor van gemetastaseerd PCC	B wel erg kleine aantallen
Marks 1988 (Lancet)	Ja, nee	Populatie ouder dan 40 jaar in Australie, hoe groot is de kans op AK	1698	Geen informatie	Follow-up 5 jr	Niet genoemd	nvt	Kans op PCC uit AK	0,075 per jaar	A1
Long 1996	Ja, nee	Kale mannen met AK (N=30) vergeleken met	30 (?)	Scalp	?	nvt	nvt	Analyse oorzaak AK	Minimaal 35 jaar "normale" zon expositie voor	B wel erg kleine aantallen

		kale contolegroep zonder AK (N=21)							het ontwikkelen van AK	
Caforio 2000	Nee, nee	300 patiënten met harttrans- plantatie op prevalentie huidkanker na aantal jaren	300 (?)	Geen informatie	Follow-up 4,6 jr	nvt	nvt	Voorkomen van huidkanker bij transplantatie patiënten in de loop der tijd	Toename kans op huidkanker van 15% (5 jaar) naar 35%(10 jaar). Samenhang huidtype, zonexpositie en AK met huidkanker	A2
Lebwohl 2003	Nee, nee	Review op risicofactoren AK. (huidtype, zonexpositie, breedtegraad, hoogte)	Geen informatie	Geen informatie	nvt	nvt	nvt	Kans op AK door verschillende parameters (huidtype, zonexpositie, breedte- graad, hoogte)	14,1 x meer kans op AK met licht huidtype; 2,4x meer kans met veel zonlichtexpositie; breedtegraad: UV verdubbeling 3x meer AK; hoogte geen cijfers	A2
Green 1990	Ja, nee	Grote trial naar risicofactoren in Australië voor BCC en PCC	1770 (?)	Gelaat	1jaar; follow-up 1 jr	325 lost to follow up	nvt	Invloed van verschillende factoren op ontstaan van BCC en PCC	De kans op zowel BCC als PCC stijgt aanzienlijk met aantal AK in het gelaat. > 20 AK factor 10 voor BCC en factor 11 voor PCC	A2
Kennedy 2003	Ja, nee	Grote trial met risicofactoren voor BCC, PCC	966 (?)	Geen informatie	Retro- spectief	nvt	nvt	Invloed van verschillende factoren	De kans op AK neemt zowel bij pijnlijke	A2

		en melanoom Zonverbranding en cumulatieve dosis						(chronische zonexpositie, pijnlijke zonverbranding) op ontstaan van BCC en PCC	zonsverbranding en als bij chronische zonlichtexpositie toe	
Glogau 2000	Nee, nee	Review van meerdere studies en alle data vergelijken en nivellieren	Geen informatie	Geen informatie	Afh van studie	nvt	nvt	Nivelleren van kansdata van eerdere studies	8% kans op ontstaan van PCC uit AK	A2
Ramsay 2003	Ja, nee	Klinische trial naar risicofactoren bij transplantatie- patiënten	361 (nvt)	Geen informatie	9 mnd	nvt	nvt	Odds ratio van parameters voor ontstaan NMSC	AK belangrijke parameter afh. van aantallen PCC 1-10 AK 2,5, 10-100 AK 11,7, > 1100 AK 59,8	A2
Jerant 2000	Nee, nee	Overzichtartikel huidkanker	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	Geen effectmaat		Geen uitspraak mogelijk
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 histopathologie	B leuk opzet maar kleine getallen
Wallingford 2015	-	Propsectief observationale cohortstudie	452 Nier transplantatie- patiënten (NTxP)	-	-	Aantal patiënten met AK of velddysplasiën	-	-	130 (29%) van NTxP had AK- laesies, 93 (72%) hadden meerdere laesies. 70 (54%) hadden velddysplasiën.	A2

									<p>Multifactoriële analyse toont aan dat licht huidtypes die altijd verbranden/ nooit bruinen een 6 keer hogere odds hebben op AK t.o.v. donkere gebruinde huid.</p> <p>Het risico op PCC is significant verhoogd in de 15 NTxP met AK en velddysplasie (OR 93; 95%CI 9,7-890) en ook hoger dan het risico op PCC in de 4 NTxP met AK zonder velddysplasie (OR 20;95%CI 2,1-195).</p>	
Werner 2013	-	Systematische review	24 studies (17 RCT's, 7 cohort studies) over patiënten met actinische keratosen	-	-	Patiënten met/zonder immuno-suppressie, met/zonder NMSC in de voorgeschiedenis, studies	-	-	Progressie percentages van AK naar PCC's van 0% tot 0,075% per laesie/jaar. Een risico tot 0,53% per laesie in patiënten met	A2

									NMSC in de voorgeschiedenis. Regressie percentages van enkele laesies lagen tussen 15% en 63% na 1 jaar. Relatieve veranderingen in het totaal aantal laesies van -53% tot +99,1% werden gezien. Spontane veldregressie percentages lagen tussen 0 en 21%, met recidief in 57% van de gevallen	
Bouwes Bavinck 2007	-	Case-control	Transplantatiepatiënten met huidkanker	-	-	-	-	-	AK was sterk geassocieerd met een verhoogd risico op PCC met OR van 4,1 (2,4;7,0) voor < 49 laesies en 12,1 (6,1;24) voor > 50 laesies	B



Evidencetabel pathologie (diagnostiek)

Studie/ jaar	Randomisatie/Blin-dering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/ follow-up	Inter-ventie	Controle	Uitval/ reden	Effectmaat	Mate van bewijs
Yu 1990	Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, retrospec- tief	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.	Vergelijk- bare groep zonder hoorn	Positief voor- spellende waarde	In AK met en zonder hoornvroming vergelijkbaar aantal histologische (micro)invasief groeierende PCC's	Van de totale groep (643) patiënten hadden slechts 149 een (pre)maligne histologisch beeld	B
Lever 1988	Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, prospectief	Alle patiënten met klinische diagnose AK	40	Plaque of nodus op zonlicht beschreven huiddelen, 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 solaire elastose	Vergelijk groep met acan- tholyse tov groep zonder acan- tholyse	Positief voorspel- lende waarde	Van het totaal 27% AK met acantholyse, met een significant grotere diameter, komen vaker op gelaat en handen voor, tonen histologisch meer dysplasie en zijn dikker, dan AK zonder acantholyse. AK met en zonder (Darier- achtige) acantholyse hebben een vergelijkbaar klinisch beeld,	Dat AK met acantholyse dikker zijn en meer dysplasie tonen, doet vermoeden dat er meer potentie is tot invasieve groei.	B

								leeftijd, geslacht, ontstekings- component en elastose		
Guenther 1999	Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, retrospec- tief	Alle patiënten met een PCC afd derm. Indiana- polis tussen 1996 en 1998	1011	Histologische diagnose PCC	% aanwezige CIS (AK) rond het PCC	Intern	Positief voorspel- lende waarde	983 van de 1011 casus heeft naast het PCC ook een CIS (AK). Stelling: AK is een CIS, het initiële stadium van een PCC.	Advies: term AK verlaten en vervangen door CIS	B
Cockerell 2000	Mening van deskun- dige	Histologi- sche diagnose AK, PCC	-	AK	Gradering AK	-	-	Pleidooi voor het gebruik van KIN (keratinocytic intra-epidermal neoplasia) graad I, II en III (of eventueel CIS), analoog aan de dysplasie gradering van de cervix.	De term AK wordt als niet sufficiënt omschreven.	D
Berhane 2001	Vergelij- kend onderzoek, enkel blind, retrospec- tief		50	Klinische diagnose AK	Vergelijk AK met AAK, IAK en PCC voor wat betreft: heat shock proteïne HSP27, soort ontstekingscell en, p53, BCL-	AK	Positief voorspel- lende waarde	In de ontwikkeling van AK naar AAK en IAK en PCC: minder heat shock proteïne, meer inflammatie, p53 en BCL-2	Model voor tumor progressie	B

					2, FASL gemedieerde apoptose			toename, verlies van FAS		
Khanna 2003	Vergelij- kend onderzoek, retrospect- tief	Diagnose PCC	120	Dermatopa- thologen	Gevraagd werd een vragenlijst in te vullen over de prognostisch voorspellende waarde bij PCC's van het histologische subtype, graad, anatomische diepte groei, dieptegroei in mm, perineurale groei, bloed- /lymfvat- invasie, geassocieerde AK en inflammatie	-	Positief voorspel- lende waarde	De rapportage van dermatopa- thologen 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 dermatopatho- logen de prognose beïnvloeden. Ook de tumor dikte wordt in 55% gedacht een voorspellende waarde te hebben. Al deze onderdelen worden echter niet door	Een praktisch schema voor beoordeling van cutane PCC's zou meer uniformiteit moeten geven voor de verslag- legging en dus de prognose van deze tumoren.	D

									iedereen consequent bij de beoordeling benoemd.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Evidencetabel preventie

Studie/jaar	Randomisatie/Blin-dering	Opzet	Aantal patiënten (keratose)	Lokalisatie keratose	Duur studie/follow-up	Interventie	Controle	Uitval/re- den	Bij- werkingen/ aard	Effectmaat/ resultaat	Mate van bewijs
Kutting 2010	systematische review	overzicht huidkanker preventie maatregelen	-	-	-	-	-	-	-	-	A1
Fischer 2009	systematic review	effect sunscreen	-	-	-	sunscreen	-	-	-	afname/ minder ontwikkeling AK	A1

## Bijlage 9: Risk of bias tabellen (2021)

Risk of bias tabellen - intra- en extramurale veldbehandelingen Actinische keratose 2021

RoB tabel MAL-CONVENTIONELE PDT VS VEHIKEL/PLACEBO (alle lichtbronnen muv daglicht)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
		(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	
Photocure-US, 2004	Randomisation was performed, but no further explanation of randomisation method was provided.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate the allocation sequence	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	High risk. This was not stated and the information provided did not allow to make any conclusion. There was no information provided on study dropouts.	High risk. The AE's were reported for the whole study, i.e. not separated for MAL and placebo.	Unclear risk	High risk
Photocure-Australian, 2004	Randomisation was performed, but no further explanation of randomisation method was provided.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate the allocation sequence	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	High risk. This was not stated and the information provided did not allow to make any conclusion. There was no information provided on study dropouts.	High risk. The AE's were reported for the whole study, i.e. not separated for MAL and placebo.	Unclear risk	High risk

Szeimies, 2009	A computer generated scheme was used.	Low risk	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. A clinician not involved in treatment procedure assessed response.	Low risk. ITT analysis was used and dropout with reason was reported	Low risk	Unclear risk	Low risk
Pariser, 2008	Randomisation was performed using prerandomised numbers that were assigned to participants at screening visit and stratified per centre.	Low risk	Low risk. Randomisation sequence was prepared by sponsor.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was evaluator blinded.	Low risk. ITT analysis performed and 0% dropouts.	Low risk	Unclear risk	Low risk
Pariser, 2003	Randomisation was performed using prerandomised numbers that were assigned to participants at screening visit and stratified per centre.	Low risk	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. PP analysis was used and 3 dropouts were reported with reason.	High risk. The cosmetic outcomes were reported for MAL-PDT participants only.	Unclear risk	Low risk
Dragieva, 2004	Randomisation was performed, but no further explanation of randomisation method was provided.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate the allocation sequence	Unclear risk. This was not stated	High risk. The study was double-blind but because discomfort was higher in the MAL-PDT group, blinding could have been broken.	High risk. The study was double-blind but because discomfort was higher in the MAL-PDT group, blinding could have been broken.	Low risk. ITT analysis was used and 0% dropout	Low risk	Unclear risk	High risk

Freeman, 2003*	Randomisation was performed per participant for each treatment option and stratified by centre.	Low risk	Low risk. Sealed envelopes were used to conceal the allocation.	High risk. The study was double-blind for the comparison between MAL-PDT and placebo-PDT and open for the comparison between MAL-PDT and cryotherapy.	High risk. The study was double-blind for the comparison between MAL-PDT and placebo-PDT and open for the comparison between MAL-PDT and cryotherapy.	High risk. Both ITT and PP analysis were used, but only values for PP analysis were presented and the authors only mentioned that results were similar for ITT analysis.	High risk. Types of AE's were not reported separately for PDT and cryotherapy treatments, but more AE;s were reported for PDT than cryotherapy and placebo-PDT. RoB for more than 2 groups: cosmetic outcomes were not presented for placebo-PDT and satisfaction was only reported for PDT participants.	High risk. There was a difference in baseline; the placebo-PDT group included a greater proportion of men, and slightly more participants with skin type I and fewer with skin type II.	High risk
----------------	---	----------	---	---	---	--	---	---	-----------

RoB tabel MAL-CONVENTIONELE PDT VS CRYOTHERAPIE

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> All outcomes	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> All outcomes	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
Freeman, 2003*	Randomisation was performed per participant for each treatment option and stratified by centre.	Low risk (high/unclear/low risk)	Low risk. Sealed envelopes were used to conceal the allocation. (high/unclear/low risk)	High risk. The study was double-blind for the comparison between MAL-PDT and placebo-PDT (high/unclear/low risk)	High risk. The study was double-blind for the comparison between MAL-PDT and placebo-PDT (high/unclear/low risk)	High risk. Both ITT and PP analysis were used, but only values for PP analysis were presented (high/unclear/low risk)	High risk. Types of AE's were not reported separately for PDT and cryotherapy (high/unclear/low risk)	High risk. There was a difference in baseline; the placebo-PDT group included a greater (high/unclear/low risk)	High risk

				<i>and open for the comparison between MAL-PDT and cryotherapy.</i>	<i>and open for the comparison between MAL-PDT and cryotherapy.</i>	<i>and the authors only mentioned that results were similar for ITT analysis.</i>	<i>treatments, but more AE;s were reported for PDT than cryotherapy and placebo-PDT. RoB for more than 2 groups: cosmetic outcomes were not presented for placebo-PDT and satisfaction was only reported for PDT participants.</i>	<i>proportion of men, and slightly more participants with skin type I and fewer with skin type II.</i>	
Kaufmann, 2008	Randomisation was performed but not further explained	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated	High risk. There was no blinding. This study was open because physically distinct treatments were compared.	High risk. There was no blinding. This study was open because physically distinct treatments were compared.	High risk. PP and ITT analysis were performed. ITT and PP population were resp 121 and 106. Thus, 11 participants were not accounted for. Also it was not always clear which analysis was used for the different outcomes reported. Dropouts were reported with reason.	High risk. The SD associated with the mean percentage of reduction in lesion counts was not provided.	High risk. Participants assessment of cosmetic outcome has a negative value if cryotherapy is better and a positive value if MAL-PDT is better. This could influence the participant perception	High risk



Morton, 2006	Randomisation was performed but no further explanation was provided	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	Low risk. ITT and PP analysis were performed. Dropout with reason was provided	High risk. The SD associated with the mean percentage of reduction in lesion counts was not provided.	Unclear risk	High risk
Szeimies, 2002	Randomisation was generated by stratification with respect to the number of lesions	Low risk	Unclear risk. This was not stated	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. There was a discrepancy in the text (415) and the table (384) for number of lesions in the PDT group. PP analysis was used. Dropout with reason was provided.	High risk. Overall cosmetic outcomes were pooled together. Satisfaction was reported for patients with MAL-PDT only	Unclear risk	High risk

RoB tabel MAL-DAGLICHT PDT VS MAL-CONVENTIONELE PDT (ROOD LICHT, BLAUW LICHT EN WIT LICHT)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>  (high/unclear/low risk)	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>  (high/unclear/low risk)	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>  (high/unclear/low risk)	Other bias <sup>9</sup>  (high/unclear/low risk)	Total RoB
Wiegell, 2008	Adequate randomisation sequence generation was achieved by drawing lots.	Low risk	Low risk. Opaque sealed envelopes were used to conceal allocation.	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given.	Low risk. Outcome assessor was blinded.	Low risk. PP analysis was used and 1 dropout was reported with reason	Unclear risk. No outcomes were specified in the protocol (NCT00432224)	Unclear risk	Low risk

Rubel, 2014	a randomization list was generated by the statistician. The assignment to group/side was randomized into balanced 2-blocks, and the RANUNI routine of the Statistical Analysis System (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.) was used for the kit number generation.	Low risk.	Low risk. The randomization list was secured with restricted access until the study database was locked to analyse the co-primary criterion. Enrolled subjects were allocated the subject kits in chronological order.	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given.	Low risk. The study design was considered investigator blinded:: the treatment procedure was performed by a member of the study team designated as procedure operator other than the investigator, the investigator was not to discuss the study treatments with the procedure operator and the subject, and the investigator did not have access to documents related to the treatment procedure.	Low risk. All withdrawn patients mentioned with reason (small group), all participants included in the results, intention to treat and per protocol analysis performed	Unclear risk	Unclear risk	Low risk
Fargnoli, 2015	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the randomisation method	Unclear risk. This was not stated.	Hight risk. The 2 distinct dosing schedules were not concealed with a double-dummy technique.	High risk. There was no statement of assessor-blinding	Low risk. ITT analysis was used. Dropout only one subject at 6 month evaluation was reported with reason.	Low risk	Unclear risk	High risk

Assikar, 2019	Randomization was computer generated by CEBIMER (centre) using NQuery Advisor V7.0 software and was balanced with a mixed block size	Low risk	Low risk, randomization was ensured through sealed envelopes provided by CEBIMER with randomization order number and trial names, stored in a locked cabinet	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given.	High risk, no blinding of outcome assessor(s)	Low risk, All randomized patients were included in the results, ITT analysis performed, the study mentions no patients were lost to follow up or had withdrawn	Unclear	Unclear risk	High risk
Lacour, 2015	Randomization, was listed by a statistician into balanced 6-blocks using RANUNI routine for kit number generation	Low risk	Low risk, randomization was ensured through restricted access of the randomization list until the study database was locked	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given	Low risk, outcome assessors were blinded for the randomization by using a procedural operator for the study treatments and pain assessments	Low risk, All randomized patients were included in the results, ITT and PP analysis performed	Unclear	Unclear risk	Low risk
O’Gorman, 2016	Randomization method not further explained	Unclear risk	Low risk: Allocations were contained in sealed envelopes	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given	Low risk. Both outcome assessors were blinded for the randomization.	High risk. Secondary outcome measurement patients preference not mentioned in results	Unclear	Unclear risk	High risk
Neittaanmaki, 2016	Randomization was computer generated using a web-based validated program (Research Randomizer®), based on minimization	Low risk	Low risk, Randomization list was printed and concealed in an envelope, which was opened only during treatment visits	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given	Unclear risk	Low risk. All withdrawn patients mentioned with reason (small group), all participants included in the results	Unclear	Unclear risk	High risk

Sotiriou, 2018	Randomization was method computer generated	Unclear risk	Unclear risk	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given	Unclear risk	Low risk. All participants included in the results. All outcome measures displayed	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Wiegel, 2011	Randomisation procedure was performed by a computer-generated sequence blocked by centre.	Low risk	Low risk. Allocations were contained in opaque, sequentially numbered envelopes and were concealed from assessors throughout the study.	High risk. This was not stated, but the participants were exposed to light for different periods of time.	Low risk. Outcome assessors were all blinded.	Low risk. ITT was used. 1 dropout with reason was reported.	Low risk. All primary outcomes were reported based on the protocol (NCT00711178). Also secondary outcomes were reported.	Unclear risk	Low risk

RoB tabel 5-FU VS MAL-CONVENTIONELE PDT

<b>Study reference</b> (first author, publication year)	<b>Describe method of randomisation<sup>1</sup></b>	<b>Random sequence generation (selection bias)<sup>2</sup></b>  (high/unclear/low risk)	<b>Allocation concealment (selection bias)<sup>3</sup></b>  (high/unclear/low risk)	<b>Blinding of participants and personnel (performance bias)<sup>4,6</sup></b> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	<b>Blinding of outcome assessor (detection bias)<sup>5,6</sup></b> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	<b>Incomplete outcome data (attrition bias)<sup>7</sup></b> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	<b>Selective reporting (reporting bias)<sup>8</sup></b>  (high/unclear/low risk)	<b>Other bias<sup>9</sup></b>  (high/unclear/low risk)	<b>Total RoB</b>
Perrett, 2007	Randomization method not further explained	Unclear risk	Unclear risk. This was not stated.	High risk. The study was open label.	High risk. Assessments were not blinded.	Low risk. ITT analysis was performed. No dropout.	Low risk	Unclear risk	High risk
Jansen, 2019*	<i>Randomization lists, based on minimization, were computer generated with ALEA software (version 2.2,</i>	<i>Low risk</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given.</i>	<i>Low risk. The outcome assessor responsible for all clinical assessment was blinded for</i>	<i>Low risk. All withdrawn patients mentioned with reason (small group), all participants</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>Low risk</i>

	Amsterdam, the Netherlands)				the randomisation.	included in the results, intention to treat and per protocol analysis performed			
--	-----------------------------	--	--	--	--------------------	---	--	--	--

RoB tabel MAL-(DL)PDT VS LASER

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> All outcomes	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> All outcomes	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
		(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	
Togsverd-Bo, 2014*	Randomization was computer generated using a computer generated sequence, based on minimization	Low risk	Low risk, Allocations were contained in opaque, sequentially numbered, sealed envelopesv concealed from assessors during the study	High risk, Patients and personnel were aware of the treatment given	Low risk. Both outcome assessors were blinded for the randomization.	Low risk. No withdrawn patients, all patients included in the results.	Unclear risk	Unclear risk	Low risk

RoB tabel IMIQUIMOD VS MAL-PDT

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> All outcomes	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> All outcomes	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
		(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	

Jansen, 2019*	Randomization lists, based on minimization, were computer generated with ALEA software (version 2.2, Amsterdam, the Netherlands)	Low risk	Unclear risk	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given.	Low risk. The outcome assessor responsible for all clinical assessment was blinded for the randomisation.	Low risk. All withdrawn patients mentioned with reason (small group), all participants included in the results, intention to treat and per protocol analysis performed	Unclear risk	Unclear risk	Low risk
Togsverd-Bo, 2018*	Split site treatment randomization in three blocks of 10 patients using computer generated sequence.	Low risk	Low risk, allocation was concealed in opaque, sequentially numbered, sealed envelopes	High risk, Patients and personnel were aware of the treatment given.	Low risk. Outcome assessors were blinded for the randomization.	Low risk. All withdrawn patients mentioned with reason (small group), all participants included in the results	Unclear risk	Unclear risk	Low risk
Serra-Guillén, 2012	Each eligible patient was randomly assigned to one of 3 equally sized treatment groups (PDT, imiquimod, or PDT 1 imiquimod) according to a computer-generated list	Low risk	Unclear risk	High risk, Patients and personnel were aware of the treatment given.	Unclear risk. No information regarding the blinding of outcome assessors was provided.	High risk. All withdrawn patients were mentioned, this was a large group of the total included participants. Not all reasons for dropout are mentioned.	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk

Rob tabel IMIQUIMOD VS VEHIKEL/PLACEBO

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>  (high/unclear/low risk)	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>  (high/unclear/low risk)	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>  (high/unclear/low risk)	Other bias <sup>9</sup>  (high/unclear/low risk)	Total RoB
Alomar, 2007	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. The study was double-blind.	Low risk. The study was double-blind, and used 2 independent blinded dermatologists for histological evaluation.	Low risk. ITT analysis was used. 7 dropouts with reason reported.	High risk. Participant complete clearance for the face and scalp was reported for the IMQ group but not for the vehicle group.	Unclear risk	High risk
Chen, 2003	Randomisation codes were prepared using permuted blocks of four and stratifying by study centre	Low risk	Low risk. Randomisation codes were concealed within opaque, sealed envelopes.	Low risk. The study was double-blind, and randomisation codes were not revealed until all final assessments were completed.	Low risk. The study was double-blind, and randomisation codes were not revealed until all final assessments were completed.	High risk. PP analysis was used. 5 dropouts with reason reported. 5 participants with protocol violations were excluded, and 1 was included.	Unclear risk	Unclear risk	Low risk.
Gebauer, 2009	Randomisation using a computer-generated randomisation schedule.	Low risk	Unclear risk. This was not stated.	High risk. The study was double-blinded for the intervention vs. control but not for the frequency of application.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. ITT and PP analysis were performed. Dropouts were reported.	Low risk. All outcomes were reported even if the efficacy was low.	Unclear risk	Low risk

Jorizzo, 2007	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	High risk. Authors reported that blinded investigators may have been biased toward participants treated with IMQ identified by treatment site reactions.	Low risk. ITT analysis was used. 7 dropouts were reported without providing reason for dropout.	High risk. Statistically significantly more application site reactions, local skin reactions and AE's for IMQ were reported but not all the numbers supporting it were reported.	High risk. There was no demographic description	High risk
Korman, 2005	Randomisation using a computer-generated randomisation schedule.	Low risk	Low risk. Participants were assigned the next sequential participant study number and the corresponding study cream.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. ITT analysis was used. 30 dropouts (15 per group) were reported with reason.	High risk. Skin quality was not reported for placebo.	Unclear risk	Low risk
Lebwohl, 2004	Randomisation using a computer-generated randomisation schedule.	Low risk	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	High risk. ITT was used. Total of 20 dropouts with not all reasons provided	High risk. A similar study (Szeimies 2004) was also supported by Graceway/3M Pharmaceuticals, not all skin quality outcomes were reported. Another Graceway trial on arms and hands was not published or included in the product insert (NCT00115154)	Unclear risk	High risk



NCT00828568 Aldara	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. PP and modified ITT analysis were performed. 38 dropouts with reason reported.	Unclear risk	Unclear risk	High risk
NCT00828568 Taro	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. PP and modified ITT analysis were performed. 36 dropouts with reason reported.	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Persaud, 2002	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	Unclear risk. This was not stated.	Unclear risk. This was not stated.	High risk. PP analysis was used with 23% of lost participants. 10 dropouts (5 patients due to intra-individual design) with reason reported	High risk. The AE's were not reported separately for the 2 treatments. The SD's associated with mean values were not provided.	Unclear risk	High risk
Ooi, 2006	Randomisation using a computer-generated randomisation schedule.	Low risk	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Unclear risk. PP analysis was used. 1 dropout with reason reported	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Ortonne, 2010	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. ITT analysis was used. 0 dropouts.	Low risk. All outcomes in the protocol (NCT00294320) were reported in the published study.	Unclear risk	Low/high risk

		allocation sequence.							
Stockfleth, 2002	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Low risk. The key codes were held by the pharmaceutical company.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. ITT analysis was used. 0 dropouts.	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Szeimies, 2004	Randomisation using a computer-generated randomisation schedule.	Low risk	Low risk. Adequate allocation concealment was achieved by sealed, tamper-proof envelopes containing a number allocated to each patient.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	High risk. ITT analysis was used but some LTFU participants were missing for the description. Total of 28 dropouts, not all reasons reported.	High risk. Study was supported by 3M Pharmaceuticals. Not all skin quality outcomes were reported.	Unclear risk	High risk
Ulrich, 2007	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. This study was double-blinded.	Low risk. ITT analysis was used. 10 dropouts with reason provided.	High risk. Little was reported on skin quality outcomes. A lot of outcomes were reported for the IMQ group only. All outcomes from the protocol (NCT00189267) were reported in the published study.	Unclear risk	High risk

Rob tabel IMIQUIMOD VS 5% 5-FU

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>  (high/unclear/low risk)	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>  (high/unclear/low risk)	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>  (high/unclear/low risk)	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>  (high/unclear/low risk)	Other bias <sup>9</sup>  (high/unclear/low risk)	Total RoB
Tanghetti, 2007	Randomisation method was not stated.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated.	High risk. The 2 distinct dosing schedules were not concealed with a double-dummy technique.	Low risk. The assessor was blinded	Low risk. ITT analysis was used. Dropout was reported with reason.	High risk. Values for participant's perception of efficacy were not presented	Unclear risk	High risk
Krawtchencko, 2007*	Randomisation of each patient by 'on-call randomisation' provided by a specialised external company.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Low risk	High risk. This was not stated but the study compared different treatments with different application regimes.	High risk. There was no statement of assessor-blinding	Low risk. ITT analysis was performed. 0% dropout.	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Jansen, 2019*	Randomization lists, based on minimization, were computer generated with ALEA software (version 2.2, Amsterdam, the Netherlands)	Low risk	Unclear risk	High risk. Patients and personnel were aware of the treatment given.	Low risk. The outcome assessor responsible for all clinical assessment was blinded for the randomisation.	Low risk. All withdrawn patients mentioned with reason (small group), all participants included in the results, intention to treat and per protocol analysis performed	Unclear risk	Unclear risk	Low risk

RoB tabel IMIQUIMOD VS CRYOTHERAPIE

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
		(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	
<i>Krawtchencko, 2007*</i>	<i>Randomisation of each patient by 'on-call randomisation' provided by a specialised external company.</i>	<i>Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.</i>	<i>Low risk</i>	<i>High risk. This was not stated but the study compared different treatments with different application regimes.</i>	<i>High risk. There was no statement of assessor-blinding</i>	<i>Low risk. ITT analysis was performed. 0% dropout.</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>High risk</i>

RoB tabel 5% 5-FLUOROURACIL VS VEHIKEL/PLACEBO

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
		(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	
<i>Pomerantz, 2015</i>	<i>Randomisation was performed through an electronic data system using a permuted block randomization stratified by study site</i>	<i>Low risk</i>	<i>Low risk.</i>	<i>Low risk. Participants and dermatologists responsible for counting AKs at follow-up study visits were blinded to the study cream assignment. Separate unblinded</i>	<i>Low risk. Outcome assessors were blinded.</i>	<i>Low risk. ITT analysis and PP analysis were performed. Dropout with reason was provided.</i>	<i>Low risk</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>Low risk</i>

				dermatologists and study nurses monitored adverse effects of the study medication during the active treatment period.					
Weiss, 2002	Randomisation was performed, but no further explanation of randomisation method was provided.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate the allocation sequence	Unclear risk. This was not stated.	High risk. This study was double-blind (treatment vs. placebo) and open (treatment duration). No placebo cream was used to conceal the treatment duration	High risk. Different assessment time points were used for 1-, 2- or 4-week groups.	Unclear risk. ITT was used. In total 7 dropouts, but not all reasons were reported.	High risk. The SD's associated with mean number of lesions and percentages were not reported. AE's were not reported in this study, but they were reported in a similar study included (Jorizzo 2002)	High risk. There was a slight difference ( $p=0.048$ ) in the women ratio (more in 4-week group and less in the placebo group) at baseline.	High risk
Jorizzo, 2004	A computer generated randomisation schedule was used.	Low risk.	Unclear risk. This was not stated.	Low risk. The study was double-blinded. All study personnel and participants were blinded to actual treatment assignment.	Low risk. This study was double-blinded. Investigators were blinded to actual treatment assignment.	Unclear risk. Modified ITT analysis was used. All dropouts were reported with reason of dropout.	Unclear risk.	Unclear risk.	High risk
Jorizzo, 2002	Randomisation was performed, but no further explanation of randomisation method was provided.	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate the allocation sequence	Unclear risk. This was not stated.	High risk. This study was double-blind (treatment vs. placebo) and open (treatment duration). No placebo cream was used to	High risk. This study was double-blind (treatment vs. placebo) and open (treatment duration). No placebo cream was used to	High risk. It was unclear which type of analysis was used. Dropouts are reported.	High risk. Values for absolute reductions in lesion numbers, SD on mean percentages, and PGAI were not given.	Unclear risk	High risk

				conceal the treatment duration.	conceal the treatment duration.		Details on local skin reactions and adverse events, other than facial irritation, was not reported in the published version of the study.		
--	--	--	--	---------------------------------	---------------------------------	--	---	--	--

#### RoB tabel 5% 5-FLUOROURACIL VS CRYOTHERAPIE

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
<i>Krawtchencko, 2007*</i>	<i>Randomisation of each patient by 'on-call randomisation' provided by a specialised external company.</i>	<i>Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.</i>	<i>Low risk</i>	<i>High risk. This was not stated but the study compared different treatments with different application regimes.</i>	<i>High risk. There was no statement of assessor-blinding</i>	<i>Low risk. ITT analysis was performed. 0% dropout.</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>Unclear risk</i>	<i>High risk</i>

#### RoB tabel 5% 5-FLUOROURACIL VS LASER

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i>	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i>	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i>	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>	Other bias <sup>9</sup>	Total RoB
		(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	(high/unclear/low risk)	

Ostertag, 2006	Randomisation was computer generated with Sampsiz 2.0.	Low risk	Unclear risk. This was not stated	Low risk. Study was double blinded.	Low risk. Study was double blinded.	Low risk. ITT was used and all dropouts were mentioned with reason.	High risk. The SD's associated with the mean values were not provided	Unclear risk	High risk
Hantash, 2006	Randomisation was performed but no further explanation was provided	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. Type of analysis was unclear. Dropouts were reported with reason.	Unclear risk	Unclear risk	High risk

#### RoB tabel 30% TCA PEELING VS 5% 5-FLUOROURACIL VS LASER

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Random sequence generation (selection bias) <sup>2</sup>  (high/unclear/low risk)	Allocation concealment (selection bias) <sup>3</sup>  (high/unclear/low risk)	Blinding of participants and personnel (performance bias) <sup>4,6</sup> <i>All outcomes</i> (high/unclear/low risk)	Blinding of outcome assessor (detection bias) <sup>5,6</sup> <i>All outcomes</i> (high/unclear/low risk)	Incomplete outcome data (attrition bias) <sup>7</sup> <i>All outcomes</i> (high/unclear/low risk)	Selective reporting (reporting bias) <sup>8</sup>  (high/unclear/low risk)	Other bias <sup>9</sup>  (high/unclear/low risk)	Total RoB
Hantash, 2006	Randomisation was performed but no further explanation was provided	Unclear risk. Insufficient detail was reported about the method used to generate this allocation sequence.	Unclear risk. This was not stated	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. This study was open due to the two distinct therapies that were given	High risk. Type of analysis was unclear. Dropouts were reported with reason.	Unclear risk	Unclear risk	High risk

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.

3. Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.
4. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
5. Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective
6. Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.
7. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
8. Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data: dropout  $\leq 10\%$  low,  $> 20\%$  high, in between is judged as unclear risk. If for example drop out is 15% and unbalanced then judged as high risk. Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear. Describe if there is bias due to violation of intention to treat analysis: participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.
9. Reporting bias due to selective outcome reporting. State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
10. Other bias: State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool: baseline imbalance in disease severity, co-medication such as use of emollients and information about wash-out period from topical corticosteroid use.



## Observationele studies - Intra- en extramurale veldbehandelingen Actinische Keratose (2021)

Beoordeling van Risk of Bias voor cohortstudies (Newcastle-Ottawa Scale)

Studie	Study design	Selection				Comparability	Outcomes			
		Representativeness of the intervention cohort	Selection of the non intervention cohort	Ascertainment of intervention	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Explanations
<b>Neugebauer, 2018</b>  (5-FU + Imiquimod)	Retrospective cohort study	★	-	-	★	-	-	★	★	Adequate selection of subjects with AK, excluding variate factors Two treatments (5-FU and IMQ) compared. No non-intervention cohort Outcomes were not blinded. No specification on assessment method.

										Adequate follow-up period of 2 and 5 years.
<b>Van Rijsingen, 2016</b> (5-FU + IMQ + PDT)	Multicentre, 1 year observational study	★	-	-	★	-	★	★	★	<p>significant baseline selection bias was observed in all groups.</p> <p>Patients were analyzed following ITT analysis</p> <p>Cost-effectiveness correctly calculated</p> <p>Investigator-reported outcome measures.</p>

## Bijlage 10: Summary of Findings tabellen GRADE (2021)

### MAL-PDT compared to placebo-PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** MAL-PDT

**Comparison:** placebo-PDT

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Participant complete clearance № of participants: 482 (5 RCTs)	<b>RR 4.46</b> (3.17 to 6.28)	14.7%	<b>65.6%</b> (46.6 to 92.4)	<b>50.9% more</b> (31.9 more to 77.6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>	
Participant partial (>75%) clearance № of participants: 191 (2 RCTs)	<b>RR 3.28</b> (1.73 to 6.23)	26.2%	<b>86.0%</b> (45.4 to 100)	<b>59.8% more</b> (19.1 more to 137.2 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
Withdrawal due to adverse events № of participants: 191 (2 RCTs)	<b>RR 2.00</b> (0.23 to 17.74)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>d</sup>	
Cosmetic outcome: hyperpigmentation № of participants: 191 (1 RCT)	<b>RR 1.42</b> (0.06 to 34.36)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>e</sup>	

#### Explanations

a. Some of the studies do not have clear randomisation. One study has some significant differences at baseline.

b. only the studies with unpublished data are in here

c-d. OIS not reached

e. OIS not reached, outcome descriptions not clear

## Cryo-therapy compared to MAL-PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** Cryo-therapy

**Comparison:** MAL-PDT

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Withdrawal due to adverse events № of participants: 379 (2 RCTs)	<b>RR 1.06</b> (0.16 to 7.16)	1.1%	<b>1.1%</b> (0.2 to 7.5)	<b>0.1% more</b> (0.9 fewer to 6.5 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>
Mean percentage of reduction in lesion counts № of participants: (2 RCTs)	zie tabel in RevMan				⊕○○○ VERY LOW <sup>a,d</sup>
cosmetic outcome good- excellent (investigator) № of participants: 299 (2 RCTs)	<b>RR 0.72</b> (0.50 to 1.05)	63.7%	<b>45.9%</b> (31.8 to 66.9)	<b>17.8% fewer</b> (31.8 fewer to 3.2 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,e</sup>

### Explanations

- a. de twee studies laten serieuze RoB zien, waarbij onder andere het missen van juiste blinding en niet nader toelichten van de randomisatie.
- b. AE's zijn onderling niet goed te vergelijken
- c. zeer klein percentage uitval. grotere populatie nodig om nauwkeurige getallen te verkrijgen
- d. SD niet gegeven, getallen hierdoor niet nauwkeurig te interpreteren
- e. OIS niet behaald

## MAL-DL-PDT compared to MAL-PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** MAL-DL-PDT

**Comparison:** MAL-PDT

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Per lesion clearance from baseline - >1 <4 months № of participants: 5416 (6 RCTs)	<b>RR 1.05</b> (0.98 to 1.12)	80.4%	<b>84.4%</b> (78.8 to 90)	<b>4.0% more</b> (1.6 fewer to 9.6 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Per lesion clearance from baseline - 4-9 months № of participants: 210 (1 RCT)	<b>RR 1.24</b> (1.08 to 1.42)	72.4%	<b>89.8%</b> (78.2 to 100)	<b>17.4% more</b> (5.8 more to 30.4 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,d</sup>
Per lesion clearance from baseline - >9 months № of participants: 453 (1 RCT)	<b>RR 1.04</b> (0.92 to 1.16)	71.2%	<b>74.0%</b> (65.5 to 82.6)	<b>2.8% more</b> (5.7 fewer to 11.4 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d</sup>
Mean reduction in lesion counts № of participants: 58 (1 RCT)	-	The mean mean reduction in lesion counts was <b>0</b>	-	<b>MD 0.4 lower</b> (3.23 lower to 2.43 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>d,e</sup>
Participant complete clearance target lesions - 4-9 months № of participants: 70 (1 RCT)	<b>RR 1.60</b> (1.03 to 2.49)	42.9%	<b>68.6%</b> (44.1 to 100)	<b>25.7% more</b> (1.3 more to 63.9 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d</sup>
Mean AK lesion complete response rate - >1 <4 months № of participants: 198 (1 RCT)	-	The mean mean AK lesion complete response rate - >1 <4 months was <b>0</b>	-	<b>MD 3.6 higher</b> (2.78 lower to 9.98 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>d</sup>

Cosmetic outcome good-excellent № of participants: 248 (2 RCTs)	<b>RR 1.01</b> (0.98 to 1.04)	98.4%	<b>99.4%</b> (96.4 to 100)	<b>1.0% more</b> (2 fewer to 3.9 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d</sup>
Mean pain score № of participants: 721 (3 RCTs)	-	The mean mean pain score was <b>0</b>	-	<b>MD 4.24 higher</b> (2.75 higher to 5.73 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,f</sup>
Local skin response (LSR) - Erythema № of participants: 362 (3 RCTs)	<b>RR 1.26</b> (1.01 to 1.57)	35.9%	<b>45.2%</b> (36.3 to 56.4)	<b>9.3% more</b> (0.4 more to 20.5 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,g,h</sup>
Local skin response (LSR) - Swelling / Edema № of participants: 362 (3 RCTs)	<b>RR 1.40</b> (1.17 to 1.67)	23.8%	<b>33.3%</b> (27.8 to 39.7)	<b>9.5% more</b> (4 more to 15.9 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,g,h</sup>
Local skin response (LSR) - Pustular eruption № of participants: 162 (2 RCTs)	<b>RR 1.44</b> (0.65 to 3.20)	18.5%	<b>26.7%</b> (12 to 59.3)	<b>8.1% more</b> (6.5 fewer to 40.7 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,g,h</sup>
Local skin response (LSR) - Crusting № of participants: 362 (3 RCTs)	<b>RR 1.11</b> (0.89 to 1.39)	26.5%	<b>29.4%</b> (23.6 to 36.9)	<b>2.9% more</b> (2.9 fewer to 10.3 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,g,h</sup>
Local skin response (LSR) - All AE's № of participants: 416 (2 RCTs)	<b>RR 1.42</b> (1.17 to 1.72)	42.3%	<b>60.1%</b> (49.5 to 72.8)	<b>17.8% more</b> (7.2 more to 30.5 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,h,i</sup>
Mean total costs per patient № of participants: 70 (1 RCT)	-	The mean mean total costs per patient was <b>0</b>	-	<b>MD 38 higher</b> (10.36 lower to 86.36 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,j</sup>

Recurrence rate - 6 months № of participants: 2193 (2 RCTs)	<b>RR 0.84</b> (0.54 to 1.30)	3.8%	<b>3.2%</b> (2 to 4.9)	<b>0.6% fewer</b> (1.7 fewer to 1.1 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,k</sup>
Patient preference № of participants: 162 (2 RCTs)	<b>RR 0.18</b> (0.11 to 0.30)	85.2%	<b>15.3%</b> (9.4 to 25.6)	<b>69.9% fewer</b> (75.8 fewer to 59.6 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>c,d</sup>
kosteneffectiviteit № of participants: (1 RCT)	mediane totale kosten (1-2 behandelingen) per patiënt zijn 132 euro voor DL-PDT versus 170 euro voor cPDT. Kostenbesparing van 38 euro. cPDT heeft een hogere kosteneffectiviteit uitgaande van een verlies van 0.257 voor de kans op remissie bij DL-PDT met een winst van 147 euro per nit van verloren kosteneffectiviteit				⊕⊕○○ LOW <sup>i</sup>

### Explanations

- enkele geïncludeerde studies zijn niet geblindeerd
- I<sup>2</sup> = 75%. Patientengroep redelijk heterogeen. Wel overlap in betrouwbaarheidsinterval dus daarvoor wordt niet afgetrokken.
- Studie niet geblindeerd voor de patienten
- kleine patientenpopulatie. Voldoet niet aan OIS
- selective reporting: number of participants and average time outside were different between the abstract and published report.
- 1 punt afgetrokken gezien substantiele heterogeniciteit. I<sup>2</sup> = 96%. Geen twee punten omdat alle bevindingen duidelijk wijzen in de richting van een hogere VAS score bij cPDT
- uitkomst niet duidelijk omschreven hoe gescoord. Observer variabiliteit en criteria mogelijk iets verschillend tussen de studies
- individueel kleine studies
- All AE's is een breed begrip waarin veel variatie kan zitten tussen de manier van noteren van AE's
- Totale kosten omschreven in artikel, maar ICER berekening niet duidelijk weergegeven. Geen rekening gehouden met de poli bezoeken.
- Groot aantal AK's, maar klein aantal patienten waardoor OIS niet bereikt
- open design van de studie

### 5-FU compared to MAL-PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** 5-FU

**Comparison:** MAL-PDT

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty
			Difference	

Cumulatieve kans behandelsucces 12 maanden № of participants: 246 (1 RCT)	-	The mean cumulatieve kans behandelsucces 12 maanden was <b>0</b>	-	<b>MD 36.25 higher</b> (25.92 higher to 46.58 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Cumulatief behandelrisico 3 maanden № of participants: 303 (1 RCT)	-	The mean cumulatief behandelrisico 3 maanden was <b>0</b>	-	<b>MD 14.3 higher</b> (6.04 higher to 22.56 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Participant complete clearance - >1 <4 months № of participants: 199 (1 observational study)	<b>RR 2.23</b> (1.50 to 3.32)	23.8%	<b>53.0%</b> (35.6 to 78.9)	<b>29.2% more</b> (11.9 more to 55.1 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>
Participant complete clearance - >9 months № of participants: 187 (1 observational study)	<b>RR 2.14</b> (1.34 to 3.44)	19.4%	<b>41.5%</b> (26 to 66.7)	<b>22.1% more</b> (6.6 more to 47.3 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>
Participant partial clearance rate (>75%) - >1 <4 months № of participants: 303 (1 RCT)	<b>RR 1.19</b> (1.08 to 1.32)	76.0%	<b>90.4%</b> (82.1 to 100)	<b>14.4% more</b> (6.1 more to 24.3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Participant partial clearance rate (>75%) - >9 months № of participants: 246 (1 RCT)	not pooled	49.6%	not pooled	not pooled	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Mean reduction in lesion counts - >1 <4 months № of participants: 199 (1 observational study)	-	The mean mean reduction in lesion counts - >1 <4 months was <b>0</b>	-	<b>MD 4.24 lower</b> (8.19 lower to 0.29 lower)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>
Mean reduction in lesion counts - >9 months № of participants: 187 (1 observational study)	-	The mean mean reduction in lesion counts - >9 months was <b>0</b>	-	<b>MD 6.47 lower</b> (10.76 lower to 2.18 lower)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>



Cosmetic outcome 'good-excellent' - excellent № of participants: 187 (1 observational study)	<b>RR 0.84</b> (0.67 to 1.07)	65.3%	<b>54.9%</b> (43.8 to 69.9)	<b>10.4% fewer</b> (21.6 fewer to 4.6 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>
Cosmetic outcome 'good-excellent' - good-excellent № of participants: 293 (1 RCT)	<b>RR 0.93</b> (0.88 to 0.99)	96.6%	<b>89.9%</b> (85 to 95.7)	<b>6.8% fewer</b> (11.6 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Moderate or severe pain during treatment № of participants: 252 (1 RCT)	<b>RR 0.40</b> (0.31 to 0.52)	79.5%	<b>31.8%</b> (24.6 to 41.3)	<b>47.7% fewer</b> (54.8 fewer to 38.2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Immuun gecompromitteerd Complete respons 3 maanden № of participants: 18 (1 RCT)	<b>RR 0.13</b> (0.02 to 0.80)	88.9%	<b>11.6%</b> (1.8 to 71.1)	<b>77.3% fewer</b> (87.1 fewer to 17.8 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,d</sup>
Immuun gecompromitteerd complete respons 6 maanden № of participants: (1 RCT)	verschil van 78% ten gunste van PDT. (95% CI 0.40-1.00, p = 0.02)				⊕○○○ VERY LOW <sup>b,d</sup>
immuun gecompromitteerd relatieve reductie aantal laesies (percentage) № of participants: (1 RCT)	99% voor mal-pdt vs 79% voor 5-FU				⊕○○○ VERY LOW <sup>b,d</sup>

### Explanations

- a. man:vrouw ratio 9:1, afwijkend tov populatie
- b. OIS niet behaald, enkele studie
- c. geen randomisatie en significante verschillen populatie op baseline
- d. performance en detectie bias, daarnaast niet geblindeerd

## IMQ compared to placebo for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** IMQ

**Comparison:** placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Mean reduction in lesion counts № of participants: 12 (1 RCT)	-	The mean mean reduction in lesion counts was <b>0</b>	-	<b>MD 2.2 higher</b> (1.05 lower to 5.45 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c</sup>
mean reduction in lesions (persaud) № of participants: (1 RCT)	IMQ side reductie van 10.1 op baseline naar 6.2 vs. vehikel side, reductie van from 8.1 naar 7.6. stat. significant (P > .005)			⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,d</sup>	
Participant complete clearance - 5.0% imiquimod № of participants: 1871 (9 RCTs)	<b>RR 7.70</b> (4.63 to 12.79)	4.8%	<b>37.1%</b> (22.3 to 61.7)	<b>32.3% more</b> (17.5 more to 56.8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>e</sup>
Participant partial (>75%) clearance - 5.0% imiquimod № of participants: 1363 (4 RCTs)	<b>RR 6.71</b> (3.89 to 11.57)	10.3%	<b>69.3%</b> (40.2 to 100)	<b>59.0% more</b> (29.8 more to 109.2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>e</sup>
Withdrawal due to adverse events - 5.0% imiquimod № of participants: 2290 (8 RCTs)	<b>RR 2.59</b> (1.59 to 4.23)	2.1%	<b>5.4%</b> (3.3 to 8.9)	<b>3.3% more</b> (1.2 more to 6.8 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>f,g</sup>
Skin irritation - 5.0% imiquimod № of participants: 708 (3 RCTs)	<b>RR 3.68</b> (0.86 to 15.74)	0.5%	<b>1.8%</b> (0.4 to 7.9)	<b>1.3% more</b> (0.1 fewer to 7.4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>h</sup>

## IMQ compared to placebo for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** IMQ

**Comparison:** placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
recidief percentage 1 jaar № of participants: (2 RCTs)	39% voor IMQ versus 57% voor placebo (Jorizzo 2007) 10% voor IMQ (stockfleth 2002)				⊕○○○ VERY LOW <sup>a,i</sup>
Cosmetic outcome: decrease in roughness/dryness/scaliness of the skin № of participants: 683 (2 RCTs)	<b>RR 3.23</b> (1.86 to 5.58)	18.2%	<b>58.8%</b> (33.9 to 100)	<b>40.6% more</b> (15.7 more to 83.4 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>d,j</sup>

### Explanations

- a. Randomisation method is not explained
- b. No SD presented thus outcomes could not be interpreted adequately
- c. Optimal Information size was not reached
- d. Unclear blinding
- e. outcomes compared on different timepoints after treatment and different dose schemes.
- f. 4 studies with a small sample size. Studies with no withdrawal could not be included in the meta analysis.
- g. over 20% participants lost at 2 of the 4 included studies
- h. Difference in evaluation of local skin reaction and therefore not 1000% comparable.
- i. Demographic description is missing, not all outcomes are reported, OIS was not reached.
- j. Difference in dose could influence results

## Laser compared to MAL-PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** laser

**Comparison:** MAL-PDT

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
Mediane reductie lesion counts na 1 maand	Togsverd-Bo (2014) liet zien dat het percentage van compleet behandelde AK's 1 maand na behandeling met DL-PDT 57% betrof. De clearance voor cPDT betrof 60%. Ook is de AFL laser meegenomen in deze studie. Clearance betrof voor de AFL alleen slechts 16% en voor AFL gecombineerd met DL-PDT 78%.	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE a,b
Percentage complete respons na 3 maanden/recurrence	o Gezien wordt een complete respons van AK laesies van 74%, 46%, 50% en 5% voor AFL+DL-PDT, DL-PDT, cPDT en AFL respectievelijk. Allen laten dus een mate van recidivering zien.	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE a,b
New outcome	o Er werd een significant verschil gezien in de mediane pijnscore ( $p < 0.001$ ). Deze score was 0 voor AFL+DL-PDT en DL-PDT tegenover een mediaan van 5.5 voor cPDT.	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE b,c

### Explanations

- a. resultaten kunnen afwijken gezien subgroep orgaanontvangers.
- b. OIS niet behaald
- c. niet geheel duidelijk hoe de uitkomsten tot stand zijn gekomen

## IMQ compared to MAL-PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** IMQ

**Comparison:** MAL-PDT

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Participant partial clearance rate (>75%) 3 maanden na behandeling № of participants: 303 (1 RCT)	<b>RR 1.00</b> (0.88 to 1.13)	76.0%	<b>76.0%</b> (66.9 to 85.9)	<b>0.0% fewer</b> (9.1 fewer to 9.9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Participant partial clearance rate (>75%) 12 maanden na behandeling № of participants: 222 (1 RCT)	<b>RR 1.43</b> (1.15 to 1.79)	49.6%	<b>70.9%</b> (57 to 88.7)	<b>21.3% more</b> (7.4 more to 39.2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Participant complete clearance (100%) 3 maanden na behandeling № of participants: 260 (2 RCTs)	<b>RR 1.15</b> (0.75 to 1.75)	27.0%	<b>31.0%</b> (20.2 to 47.2)	<b>4.0% more</b> (6.7 fewer to 20.2 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e</sup>
Participant complete clearance 12 maanden na behandeling № of participants: 186 (1 observational study)	<b>RR 1.73</b> (1.07 to 2.79)	21.1%	<b>36.5%</b> (22.6 to 58.9)	<b>15.4% more</b> (1.5 more to 37.8 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,f</sup>

Mean reduction in lesion counts 3 maanden na behandeling № of participants: 194 (1 observational study)	-	The mean mean reduction in lesion counts 3 maanden na behandeling was <b>0</b>	-	<b>MD 8.2 lower</b> (12.1 lower to 4.3 lower)	⊕○○○ VERY LOW <sup>f</sup>
Mean reduction in lesion counts 12 maanden na behandeling № of participants: 186 (1 observational study)	-	The mean mean reduction in lesion counts 12 maanden na behandeling was <b>0</b>	-	<b>MD 10.67 lower</b> (14.79 lower to 6.55 lower)	⊕○○○ VERY LOW <sup>f</sup>
Cosmetic outcome: Investigator cosmetic outcome 'good-excellent' № of participants: 549 (3 RCTs)	<b>RR 0.94</b> (0.89 to 1.00)	84.0%	<b>79.0%</b> (74.8 to 84)	<b>5.0% fewer</b> (9.2 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>g,h</sup>
Moderate or severe pain during treatment № of participants: 238 (1 RCT)	<b>RR 0.33</b> (0.24 to 0.45)	79.5%	<b>26.2%</b> (19.1 to 35.8)	<b>53.3% fewer</b> (60.4 fewer to 43.7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
Mediane reductie laesies na 1 behandeling № of participants: (1 RCT)	Togsverd-Bo (2018) liet een mediane reductie van laesies zien van 66% voor behandeling met MAL-PDT (range 20-100%) in de 3 maanden follow-up. Voor IMI betrof dit 49% (range 0-100%) na 1 maand follow-up (p<0.001).			⊕⊕○○ LOW <sup>b,i</sup>	
Mediane reductie na 2 behandelingen № of participants: (1 RCT)	o Na twee behandelingen steeg de procentuele complete respons rate naar mediaan 78% voor MAL-PDT en 61% voor IMI bij 3 maanden follow-up (p<0.01).			⊕⊕○○ LOW <sup>b,i</sup>	
Locale huidreacties № of participants: (1 RCT)	Lokale huidreacties varieerden voor PDT en IMI, waarbij patiënten met MAL-PDT meer intense huidreacties ervoeren dan patiënten behandeld met IMI, mediaan 2.8 versus 1.7 respectievelijk (p<0.001).			⊕⊕○○ LOW <sup>b,i</sup>	
Pijnscore № of participants: (1 RCT)	Togsverd-Bo (2018) liet een significant verschil zien in de pijnscore (VAS) waarbij bij de PDT mediane pijnscore 5.6 (range 3-9) betrof en bij IMI zijn geen getallen gegeven.			⊕○○○ VERY LOW <sup>ij</sup>	

cumulatief behandelingsucces 12 maanden № of participants: 222 (1 RCT)	-	The mean cumulatief behandelingsucces 12 maanden was <b>0</b>	-	<b>MD 15.85 higher</b> (4.99 higher to 26.71 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
cumulatief behandelingsucces 3 maanden № of participants: 303 (1 RCT)	-	The mean cumulatief behandelingsucces 3 maanden was <b>0</b>	-	<b>MD 0.2 lower</b> (9.81 lower to 9.41 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>

### Explanations

a-b. OIS niet bereikt

c. RCT van goede kwaliteit, observationele studie met onder andere verschil in populatie op baseline

d. RCT betreft een patiëntenpopulatie die een donororgaan hebben ontvangen. Hierdoor is waarschijnlijk meer risico op falen van therapie.

e. kleine patiëntengroep, lage power.

f. Observationele studie waarbij interventie en controle groep op baseline niet gelijk waren.

g. De twee RCT's zijn betrouwbaar. De inclusie van de observationele studie heeft geen relevant effect op de puntschatter. Daarom is de bewijskracht niet verlaagd.

h. observer variatie aanwezig

i. daadwerkelijke effect kan worden beïnvloed door een afwijkende studiepopulatie (orgaanontvangers)

j. OIS niet bereikt en uitkomsten bij IMQ niet gegeven in getallen.

### IMQ compared to placebo for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** IMQ

**Comparison:** placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Mean reduction in lesion counts № of participants: 12 (1 RCT)	-	The mean mean reduction in lesion counts was <b>0</b>	-	<b>MD 2.2 higher</b> (1.05 lower to 5.45 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c</sup>

mean reduction in lesions (persaud) № of participants: (1 RCT)	IMQ side reductie van 10.1 op baseline naar 6.2 vs. vehikel side, reductie van from 8.1 naar 7.6. stat. significant (P > .005)			⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,d</sup>
Participant complete clearance - 5.0% imiquimod № of participants: 1871 (9 RCTs)	<b>RR 7.70</b> (4.63 to 12.79)	4.8%	<b>37.1%</b> (22.3 to 61.7)	<b>32.3% more</b> (17.5 more to 56.8 more) ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>e</sup>
Participant partial (>75%) clearance - 5.0% imiquimod № of participants: 1363 (4 RCTs)	<b>RR 6.71</b> (3.89 to 11.57)	10.3%	<b>69.3%</b> (40.2 to 100)	<b>59.0% more</b> (29.8 more to 109.2 more) ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>e</sup>
Withdrawal due to adverse events - 5.0% imiquimod № of participants: 2290 (8 RCTs)	<b>RR 2.59</b> (1.59 to 4.23)	2.1%	<b>5.4%</b> (3.3 to 8.9)	<b>3.3% more</b> (1.2 more to 6.8 more) ⊕○○○ VERY LOW <sup>f,g</sup>
Skin irritation - 5.0% imiquimod № of participants: 708 (3 RCTs)	<b>RR 3.68</b> (0.86 to 15.74)	0.5%	<b>1.8%</b> (0.4 to 7.9)	<b>1.3% more</b> (0.1 fewer to 7.4 more) ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>h</sup>
recidief percentage 1 jaar № of participants: (2 RCTs)	39% voor IMQ versus 57% voor placebo (Jorizzo 2007) 10% voor IMQ (stockfleth 2002)			⊕○○○ VERY LOW <sup>a,i</sup>
Cosmetic outcome: decrease in roughness/dryness/scaliness of the skin № of participants: 683 (2 RCTs)	<b>RR 3.23</b> (1.86 to 5.58)	18.2%	<b>58.8%</b> (33.9 to 100)	<b>40.6% more</b> (15.7 more to 83.4 more) ⊕⊕○○ LOW <sup>d,i</sup>

### Explanations

- a. randomisatie methode niet uitgelegd.
- b. Geen SD dus uitkomst niet goed te interpreteren
- c. OIS niet behaald, geen SD dus uitkomst niet goed te beoordelen
- d. Blinding niet helder
- e. uitkomsten vergeleken op verschillende tijdpunten na behandeling en verschillende doseringsschema's



- f. 4 studies met smalle sample size hebben geen withdrawal en zijn niet geïncludeerd in de meta-analyse.
- g. meer dan 20% participants lost bij 2 van de 4 studies
- h. Verschil in omschrijving hoe huidirritatie is geëvalueerd. Hierdoor zijn de resultaten mogelijk iets afwijkend onderling.
- i. geen demografische descriptie, niet alle getallen van uitkomsten zijn gerapporteerd en OIS niet behaald
- j. verschillende dosering kan invloed hebben op resultaten

### IMQ compared to 5-FU for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** IMQ

**Comparison:** 5-FU

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
cumulatief behandelsucces 12 maanden № of participants: 238 (1 RCT)	-	The mean cumulatief behandelsucces 12 maanden was <b>0</b>	-	MD <b>20.4 lower</b> (30.89 lower to 9.91 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>
cumulatief behandelsucces 3 maanden № of participants: 298 (1 RCT)	-	The mean cumulatief behandelsucces 3 maanden was <b>0</b>	-	MD <b>14.5 lower</b> (22.84 lower to 6.16 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>

Participant complete clearance - > 9 maanden № of participants: 235 (3 RCTs)	<b>RR 1.34</b> (0.55 to 3.28)	39.8%	<b>53.4%</b> (21.9 to 100)	<b>13.5% more</b> (17.9 fewer to 90.8 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c,d</sup>
Participant complete clearance - 1-4 maanden № of participants: 288 (3 RCTs)	<b>RR 0.61</b> (0.34 to 1.08)	64.8%	<b>39.5%</b> (22 to 70)	<b>25.3% fewer</b> (42.8 fewer to 5.2 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c,e</sup>
Participant partial clearance rate (>75%) - >1 - <4 months № of participants: 298 (1 RCT)	<b>RR 0.84</b> (0.75 to 0.93)	90.6%	<b>76.1%</b> (68 to 84.3)	<b>14.5% fewer</b> (22.7 fewer to 6.3 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Participant partial clearance rate (>75%) - >9 months № of participants: 238 (1 RCT)	<b>RR 0.86</b> (0.75 to 1.00)	82.4%	<b>70.9%</b> (61.8 to 82.4)	<b>11.5% fewer</b> (20.6 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>
Mean reduction in lesion counts - >1 <4 months № of participants: 199 (1 observational study)	-	The mean mean reduction in lesion counts - >1 <4 months was <b>0</b>	-	<b>MD 3.96 lower</b> (7.69 lower to 0.23 lower)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>
Mean reduction in lesion counts - >9 months № of participants: 185 (1 observational study)	-	The mean mean reduction in lesion counts - >9 months was <b>0</b>	-	<b>MD 4.2 lower</b> (7.89 lower to 0.51 lower)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>
Cosmetic outcome: Investigator cosmetic outcome "good-excellent" - Excellent № of participants: 185 (2 observational studies)	<b>RR 1.19</b> (0.94 to 1.51)	55.1%	<b>65.5%</b> (51.8 to 83.1)	<b>10.5% more</b> (3.3 fewer to 28.1 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c</sup>

Cosmetic outcome: Investigator cosmetic outcome "good-excellent" - Good-excellent № of participants: 280 (1 RCT)	<b>RR 0.99</b> (0.92 to 1.07)	90.3%	<b>89.4%</b> (83.1 to 96.6)	<b>0.9% fewer</b> (7.2 fewer to 6.3 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Moderate or severe pain during treatment № of participants: 256 (1 RCT)	<b>RR 0.83</b> (0.56 to 1.22)	31.9%	<b>26.4%</b> (17.8 to 38.9)	<b>5.4% fewer</b> (14 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
recurrence rate at 12 months № of participants: 45 (1 RCT)	<b>RR 0.31</b> (0.10 to 0.99)	43.5%	<b>13.5%</b> (4.3 to 43)	<b>30.0% fewer</b> (39.1 fewer to 0.4 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>b</sup>

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

#### Explanations

a-b. Optimale informatie size (OIS) niet behaald.

c. 1 observationele studie, waarbij baseline karakteristieken niet gelijk

d. Outcome studie tanghetti incl betrouwbaarheidsinterval afwijkend. Wijst wel in voordeel van 5% 5FU, gelijk aan de andere studies. Laagst wegende studie dus maar 1 punt afgetrokken

e. Groot verschil in uitkomsten van data. Door kleine groepen is het lastig de oorzaak van dit verschil te vinden. Mogelijk effect verschil door hoeveelheid behandelingen.

#### Cryo- therapie compared to IMQ for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** Cryo- therapie

**Comparison:** IMQ

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Participant complete clearance - 5% imiquimod 1 maand na behandeling № of participants: 51 (1 RCT)	<b>RR 1.24</b> (0.91 to 1.70)	68.0%	<b>84.3%</b> (61.9 to 100)	<b>16.3% more</b> (6.1 fewer to 47.6 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Participant complete clearance - 5% IMQ 12 maanden na behandeling № of participants: 51 (1 RCT)	<b>RR 18.27</b> (2.64 to 126.43)	4.0%	<b>73.1%</b> (10.6 to 100)	<b>69.1% more</b> (6.6 more to 501.7 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
recurrence rate at 12 months № of participants: 39 (1 RCT)	<b>RR 0.23</b> (0.08 to 0.71)	58.8%	<b>13.5%</b> (4.7 to 41.8)	<b>45.3% fewer</b> (54.1 fewer to 17.1 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

- a. Open design en mogelijke performance en detection bias
- b. OIS niet behaald

## 5-FU compared to placebo for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** 5-FU

**Comparison:** placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	

Participant complete clearance - 1 week treatment with 4 week follow-up № of participants: 267 (3 RCTs)	<b>RR 8.30</b> (2.04 to 33.76)	0.9%	<b>7.4%</b> (1.8 to 30.1)	<b>6.5% more</b> (0.9 more to 29.3 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Participant complete clearance - 2 week treatment with 4 week follow-up № of participants: 128 (2 RCTs)	<b>RR 6.42</b> (1.27 to 32.59)	2.4%	<b>15.3%</b> (3 to 77.6)	<b>12.9% more</b> (0.6 more to 75.2 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Participant complete clearance - 4 week treatment with 4 week follow-up № of participants: 127 (2 RCTs)	<b>RR 13.07</b> (2.68 to 63.66)	2.4%	<b>31.1%</b> (6.4 to 100)	<b>28.7% more</b> (4 more to 149.2 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Mean reduction in lesion counts - 6 maanden № of participants: 142 (1 RCT)	-	The mean mean reduction in lesion counts - 6 maanden was <b>0</b>	-	<b>MD 5.4 higher</b> (2.94 higher to 7.86 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>
Mean percentage of reduction in lesion counts № of participants: 1007 (2 RCTs)	-	The mean mean percentage of reduction in lesion counts was <b>0</b>	-	<b>MD 43.61 higher</b> (25.64 higher to 61.57 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>c</sup>
Withdrawal due to adverse events № of participants: 177 (1 RCT)	<b>RR 5.41</b> (0.30 to 96.18)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>
Skin irritation № of participants: 384 (2 RCTs)	<b>RR 1.45</b> (1.27 to 1.65)	65.4%	<b>94.8%</b> (83 to 100)	<b>29.4% more</b> (17.6 more to 42.5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>c</sup>

### Explanations

a. 2 of the studies fail to describe randomisation and two studies are not adequately blinded

b. OIS was not reached

c. study shows bias on multiple areas

## Cryo- therapie compared to 5-FU for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** Cryo- therapie

**Comparison:** 5-FU

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Participant complete clearance - After treatment № of participants: 49 (1 RCT)	<b>RR 1.41</b> (1.06 to 1.87)	68.0%	<b>95.9%</b> (72.1 to 100)	<b>27.9% more</b> (4.1 more to 59.2 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Participant complete clearance - At 12 months № of participants: 49 (1 RCT)	<b>RR 8.33</b> (1.13 to 61.70)	4.0%	<b>33.3%</b> (4.5 to 100)	<b>29.3% more</b> (0.5 more to 242.8 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
recurrence of initial lesions at 12 months № of participants: 40 (1 RCT)	<b>RR 0.74</b> (0.40 to 1.36)	58.8%	<b>43.5%</b> (23.5 to 80)	<b>15.3% fewer</b> (35.3 fewer to 21.2 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c</sup>

### Explanations

a. Open design en mogelijke performance en detection bias

b. kleine patientenpopulatie waardoor effect niet op gehele populatie doorgetrokken kan worden

c. OIS niet behaald

## Laser (CO2 laser) compared to 5-FU for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** laser (CO2 laser)

**Comparison:** 5-FU

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Mean percentage of reduction of lesion counts № of participants: 14 (1 RCT)	-	The mean mean percentage of reduction of lesion counts was 0	-	MD 8.8 higher (3.16 lower to 20.76 higher)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
Withdrawal due to adverse events № of participants: 17 (1 RCT)	<b>RR 5.56</b> (0.31 to 100.94)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

a. No adequate information on randomisation, no blinding and selective outcome reporting

b. incomplete outcome data: type of analysis was unclear

## Laser (YAG laser) compared to 5-FU for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** laser (YAG laser)

**Comparison:** 5-FU

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	

Mean percentage of reduction of lesion counts № of participants: 14 (1 RCT)	-	The mean mean percentage of reduction of lesion counts was <b>0</b>	-	<b>MD 8.8 higher</b> (3.16 lower to 20.76 higher)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>
Withdrawal due to adverse events № of participants: 17 (1 RCT)	<b>RR 5.56</b> (0.31 to 100.94)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>
Withdrawal due to adverse events № of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 0.32</b> (0.01 to 7.57)	3.7%	<b>1.2%</b> (0 to 28)	<b>2.5% fewer</b> (3.7 fewer to 24.3 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Skin irritation № of participants: 165 (1 RCT)	<b>RR 0.61</b> (0.37 to 1.00)	24.7%	<b>15.1%</b> (9.1 to 24.7)	<b>9.6% fewer</b> (15.6 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Skin irritation - At the end of treatment № of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 0.61</b> (0.37 to 1.00)	70.4%	<b>42.9%</b> (26 to 70.4)	<b>27.4% fewer</b> (44.3 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Skin irritation - At 3 months № of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 1.93</b> (0.19 to 20.05)	3.7%	<b>7.1%</b> (0.7 to 74.3)	<b>3.4% more</b> (3 fewer to 70.6 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Skin irritation - At 6 months № of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 4.83</b> (0.24 to 96.16)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Cosmetic outcomes: changes in pigmentation (hypo) - At 3 months № of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 2.90</b> (0.12 to 68.15)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>



Cosmetic outcomes: changes in pigmentation (hypo) - At 6 months No of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 10.62</b> (0.62 to 183.26)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Cosmetic outcomes: changes in pigmentation (hypo) - At 12 months No of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 11.57</b> (1.61 to 83.00)	3.7%	<b>42.9%</b> (6 to 100)	<b>39.1% more</b> (2.3 more to 303.7 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Cosmetic outcomes: scarring - At 3 months No of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 2.90</b> (0.12 to 68.15)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>
Cosmetic outcomes: scarring - At 12 months No of participants: 55 (1 RCT)	<b>RR 2.90</b> (0.12 to 68.15)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>

### Explanations

- a. geen blinderende patienten
- b. mean reduction of lesion counts in control group was 92%
- c. results with no SD, OIS niet behaald
- d. OIS niet behaald

### Summary of findings:

## MAL-redlight PDT compared to MAL-white light PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** MAL-redlight PDT

**Comparison:** MAL-white light PDT

		Anticipated absolute effects (95% CI)	Certainty
--	--	---------------------------------------	-----------

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)		Difference	
percentage reduction in AKs per field - 1 month № of participants: (1 RCT)	reductie 12 (63%) voor DL-PDT vs. 14 (67.7%) voor AWLPDT (p=0.21 en 0.13 resp)			⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
percentage reduction in AKs per field - 3 months № of participants: (1 RCT)	reductie 11.5 (52.3%) voor DL-PDT vs. 12.5 (58.0%) voor AWLPDT (p=0.43 en 0.29 resp.)			⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
percentage reduction in AKs per field - 6 months № of participants: (1 RCT)	reductie 11.0 (59.3%) voor DL-PDT vs. 12.0 (50.03%) voor AWLPDT (p=0.73 en 0.99 resp.)			⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
percentage reduction in AKs per field - 9 months № of participants: (1 RCT)	reductie 9.0 (42.4%) voor DL-PDT vs. 12.0 (64.4%) voor AWLPDT (p=0.13 en 0.05 resp.)			⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

- a. randomization not clearly explained
- b. smalle populatie

## MAL-redlight PDT compared to MAL-blue light PDT for patients with actinic keratosis

**Patient or population:** patients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** MAL-redlight PDT

**Comparison:** MAL-blue light PDT

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Difference	Certainty
Mean reduction in lesion counts - >1 <4 months № of participants: 52 (1 RCT)	-	The mean mean reduction in lesion counts - >1 <4 months was <b>0</b>	-	MD <b>0.4 higher</b> (3.11 lower to 3.91 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>

Mean reduction in lesion counts - 4-9 months № of participants: 52 (1 RCT)	-	The mean mean reduction in lesion counts - 4-9 months was <b>0</b>	-	<b>MD 0.5 higher</b> (3.18 lower to 4.18 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Mean pain score № of participants: 52 (1 RCT)	-	The mean mean pain score was <b>0</b>	-	<b>MD 3.9 higher</b> (2.75 higher to 5.05 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

- a. Geen blinding
- b. smalle populatie die niet overeen komt met de algemene populatie

## MAL-PDT compared to placebo for organ transplant recipients with actinic keratosis

**Patient or population:** organ transplant recipients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** MAL-PDT

**Comparison:** placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Complete response № of participants: 34 (1 RCT)	<b>RR 27.00</b> (1.73 to 420.67)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>
reductie aantal laesies № of participants: 129 (1 RCT)	<b>RR 121.97</b> (7.70 to 1932.61)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

- a. Randomisatie methode onduidelijk
- b. OIS niet bereikt, niet alle getallen bij uitkomsten gegeven

## IMQ compared to placebo for organ transplant recipients with actinic keratosis

**Patient or population:** organ transplant recipients with actinic keratosis

**Setting:**

**Intervention:** IMQ

**Comparison:** placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Participant complete clearance in immunosuppressed participants № of participants: 43 (1 RCT)	<b>RR 18.50</b> (1.19 to 286.45)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Participant partial (>75%) clearance in immunosuppressed participants № of participants: 43 (1 RCT)	<b>RR 23.50</b> (1.53 to 360.94)	0.0%	<b>0.0%</b> (0 to 0)	<b>0.0% fewer</b> (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>
Withdrawal due to adverse events in immunosuppressed participants № of participants: 43 (1 RCT)	<b>RR 0.97</b> (0.10 to 9.77)	7.1%	<b>6.9%</b> (0.7 to 69.8)	<b>0.2% fewer</b> (6.4 fewer to 62.6 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

a. randomisatie niet helder, selectie bias aanwezig.

b. OIS niet behaald

## TCA Peeling compared to 5-FU for [health problem and/or population]

**Patient or population:** [health problem and/or population]

**Setting:**

**Intervention:** TCA Peeling

**Comparison:** 5-FU

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty
				Difference	
Mean percentage of reduction in lesions № of participants: 18 (1 RCT)	-	The mean mean percentage of reduction in lesions was 0	-	MD 5.8 lower (15.38 lower to 3.78 higher)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>

### Explanations

- a. Failed proper blinding, not all outcomes presented in results
- b. outcome analysis is unclear, OIS not reached

## Bijlage 11: Overzicht Kennislacunes (2021)

---

Bij de modulaire herziening van de richtlijn Actinische Keratose (2020) is geconstateerd dat er een aantal vragen resteren die niet beantwoord kunnen worden, omdat er onvoldoende bewijs beschikbaar is. Deze lacunes zijn in onderstaand overzicht weergegeven:

- Het behandelresultaat van de verschillende behandelingen op langere termijn (met name het voorkomen van recidieven en de preventie van PCCs)
- Dosisfrequentie en duur van een behandeling met 5-FU (Efudix) en Imiquimod (Aldara)
- Kosten en kosteneffectiviteit van de verschillende behandelingen
- Effectiviteit van de verschillende behandelingen bij immuungecompromiteerde patiënten

CONCEPT

# Bijlage 12: Implementatieplan (2021)

---

## Inleiding

Ten behoeve van de implementatie van de herziene modules van de *Richtlijn Actinische Keratose* heeft de NVDV c.q. de werkgroep een inventarisatie gedaan naar de eventuele bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij is er advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen moeten worden.

## Werkwijze

De werkgroep heeft een analyse gemaakt van belemmerende en bevorderende factoren en doet op basis daarvan in dit hoofdstuk een voorstel voor de implementatie van de richtlijn. Het implementatieplan is daarbij opgedeeld in drie fasen:

- Fase 1 Herziening
- Fase 2 Verspreiding
- Fase 3 Implementatie

In iedere fase zijn activiteiten ondernomen dan wel opgenomen om de invoering in de dagelijkse praktijk te bevorderen.

## Fase 1 Herziening van de richtlijn (2020-2021)

In de verschillende stappen van de herziening van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Hiertoe zijn o.a. de volgende activiteiten uitgevoerd.

- De richtlijn is volgens de criteria gesteld in AGREE II (Brouwers, 2018) ontwikkeld. Er is rekening gehouden met de criteria of een aanbeveling toepasbaar is in de Nederlandse zorgsetting.
- Om als professional volgens een richtlijn te kunnen werken, is het noodzakelijk dat alle aanbevelingen helder en concreet omschreven zijn en zo min mogelijk ruimte laten voor interpretatie. Daarom zijn alle aanbevelingen getoetst op helderheid. Om de leesbaarheid en toegankelijkheid van de richtlijn te vergroten is daarnaast in de richtlijntekst o.a. gewerkt met een overzicht van uitgangsvragen en een overzicht van aanbevelingen. In de richtlijn staat bovendien aangegeven welke hoofdstukken c.q. onderdelen van de richtlijn werden herzien dan wel toegevoegd (zie jaartallen achter de modules o.a. in de inhoudsopgave).
- De richtlijn is voorgelegd en geaccordeerd door de betrokken verenigingen.
- In knelpuntenanalyse is gekeken naar belemmerende en bevorderende factoren t.a.v. implementatie waarmee duidelijke uitgangsvragen zijn geformuleerd. Voor deze knelpuntenanalyse zijn verschillende betrokkenen zoals andere wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en stakeholders (NHG, V&VN, NVH, VIG, NVZA, ZN, NVZ, ZiNL, NFU) uitgenodigd.
- Op basis van concrete uitgangsvragen is gezocht naar bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek (GRADE-methodiek) om tot concrete aanbevelingen te kunnen komen.

## Fase 2 Verspreiding van de richtlijn (2021)

Het optimaal verspreiden van de richtlijn onder de doelgroep is een tweede belangrijke stap voor succesvolle implementatie van de richtlijn. Alle professionals die betrokken zijn bij de

richtlijn worden geïnformeerd over de herziening van de richtlijn en de bijgeleverde producten.

De richtlijn en bijgeleverde producten (zoals een samenvatting en patiëntproducten) worden via diverse kanalen verspreid in Nederland

- De richtlijn is/wordt actief verspreid onder de doelgroep waaronder dermatologen, huisartsen en gespecialiseerde verpleegkundigen.
- Voor patiënten zal een patiëntfolder, ontwikkeld worden en deze zal verspreid worden via de website van de NVDV.
- De digitale versie van de richtlijn is geplaatst op de website van de NVDV ([www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl))
- De richtlijn is aangeboden aan de landelijke richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)) waarbij de richtlijn is opgedeeld in verschillende modules wat de vindbaarheid van informatie vergroot.
- Een samenvatting van de richtlijn update wordt gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.
- Er is een nieuwsbericht geplaatst in de nieuwsbrief van de NVDV.
- Er is een samenvatting van de richtlijn ontwikkeld voor het samenvattingenboek van de dermatologie van alle beschikbare richtlijnen.

### **Fase 3 Implementatie van de richtlijn in dagelijkse praktijkvoering (2021-2022)**

Richtlijnen die ontwikkeld en verspreid zijn, vinden niet vanzelf hun weg in de dagelijkse praktijk. Het enkel verspreiden van de richtlijn (disseminatie) volstaat over het algemeen niet om daadwerkelijke toepassing in de dagelijkse praktijk te garanderen.

Een systematische aanpak en gerichte (implementatie) activiteiten zijn meestal noodzakelijk om daadwerkelijk gebruik in de praktijk te waarborgen.

Vanuit de NVDV toetst de visitatiecommissie op de norm: 'werken volgens richtlijnen'. Dit om de implementatie van richtlijnen in de dagelijkse praktijk te bevorderen.

Hieronder worden aanbevelingen gedaan die op lokaal niveau door vakgroepen, maatschappen of praktijken (i.c. dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten en huidverpleegkundigen) kunnen worden opgepakt om te bevorderen dat de richtlijn op locatie succesvol wordt geïmplementeerd.

- Stel binnen uw vakgroep, maatschap of praktijk een persoon aan die verantwoordelijk is voor het bekend maken, implementeren en evalueren van het gebruik van de richtlijn.
- Bespreek wat de aanbevelingen uit de richtlijn voor uw vakgroep, maatschap of praktijk betekenen: Verken en bespreek welke aspecten van de zorg voor verbetering in aanmerking komen dan wel welke lokale factoren het al dan niet opvolgen van aanbevelingen in de praktijk beïnvloeden.
- Vertaal en/of incorporeer specifieke aanbevelingen uit de richtlijn in lokale protocollen, procedures en/of afspraken.
- Vergemakkelijk het raadplegen of het vinden van de richtlijn door deze bijvoorbeeld toegankelijk te maken via kwaliteitsportaal in het ZIS of door te linken naar de NVDV database/website en/of de landelijke richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)).
- Bespreek de richtlijn tijdens refereerbijeenkomsten, opleidingsbesprekingen en complicatiebesprekingen.
- Verwijs tijdens besprekingen naar de aanbevelingen in de richtlijn bij daartoe geëigende casuïstiek.
- Stimuleer het gebruik/raadplegen van richtlijnen bij alle leden van de vakgroep, maatschap of praktijk.