

Daylong[®] Actinica

(Spirig Pharma AG)

Datum	25 september 2013
Status	Standpunt

Colofon

Projectnummer	2011139746
Volgnummer	2013083245
Contactpersoon	Mw. E.C.M. Visser + 31 (0)20 797 8775
Afdeling	Zorg
Auteurs	mw. E.C.M. Visser, mw. dr. I.B. de groot dhr. H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale vraag—7
1.3	Leeswijzer—7
2	Status product en huidige regelgeving—9
2.1	Cosmetisch product of medisch hulpmiddel?—9
2.2	Geneesmiddel—9
2.3	Wet- en regelgeving—9
3	Pakketprincipes—11
3.1	Effectiviteit—11
3.2	Noodzakelijkheid—11
3.3	Overige pakketprincipes—12
4	Standpunt en consequenties—13
4.1	Standpunt—13
4.2	Consequenties voor praktijk en regelgeving—13

Samenvatting

Het CVZ heeft een aanvraag ontvangen van Spirig Benelux BV voor opname van Daylong® actinica in het te verzekeren pakket. Daylong® actinica is een medisch hulpmiddel ter preventie van bepaalde vormen van niet-melanome huidkanker bij risicopatiënten. Het gaat daarbij om ontvangers van een orgaantransplantaat (immuno-suppressie) en patiënten met polymorfe licht eruptie (PLE), ofwel zonne-/lichtallergie.

De effectiviteit van Daylong® actinica bij immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met PLE is onvoldoende onderzocht in goede methodologische studies. De vraag of Daylong® actinica leidt tot betere resultaten dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor is niet aangetoond. Daylong® actinica voldoet daarmee niet aan het pakketprincipe 'effectiviteit' en komt daarmee sec niet in aanmerking voor toelating tot het te verzekeren pakket.

Nu uit wetenschappelijk onderzoek niet kan worden geconcludeerd dat Daylong® actinica tot betere resultaten leidt dan een reguliere zonnebrandcrème moet de toets aan het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' in een breder verband worden gezien. Zonnebrandmiddelen zijn algemeen gebruikelijk. Het gaat hier om zelfzorgproducten die gezonde mensen ook aanschaffen.

Enkele geconsulteerde partijen geven aan dat vergoeding van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor voor de betreffende patiëntenpopulatie een uitkomst zou zijn. Dit zou Daylong® actinica kunnen zijn, maar ook een reguliere zonnebrandcrème; bijv. Nivea factor 50. De vraag is of hier sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg als het gaat om hoog risicopatiënten.

Als we de problematiek vanuit een breder verband benaderen, is de vraag aan de orde of het vanuit maatschappelijk perspectief wenselijk is bij bepaalde chronische aandoeningen zelfzorgproducten toe te laten tot het pakket; in dit geval zonnebrandmiddelen voor hoog risicopatiënten. Hierbij speelt onder meer de financiële toegankelijkheid van deze producten een rol.

Deze vraag zullen wij beantwoorden in het advies over functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid, dat wij in voorbereiding hebben. Hierbij zullen wij nader ingaan op de vraag of vergoeding van zonnebrandmiddelen *in het algemeen* wenselijk is als het gaat om hoog risicopatiënten. Dit rapport zal naar verwachting begin 2014 worden uitgebracht.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 2 december 2011 heeft het CVZ een aanvraag ontvangen van Spirig Benelux BV voor opname van Daylong[®] actinica in het te verzekeren pakket. Spirig Benelux is de Nederlandse vertegenwoordiging van Spirig Pharma AG in Zwitserland. Daylong[®] actinica is een medisch hulpmiddel ter preventie van bepaalde vormen van non-melanome huidkanker bij risicopatiënten. Het gaat daarbij om ontvangers van een orgaantransplantaat (immuno-suppressie) en patiënten met polymorfe licht eruptie (PLE), ofwel zonne-/lichtallergie.

Wij hebben het dossier aanvankelijk niet in behandeling genomen, omdat het dossier onvoldoende informatie bevatte over de effectiviteit van Daylong[®] actinica. Eind mei 2012 heeft een gesprek plaatsgevonden met vertegenwoordigers van Spirig Pharma. Dit gesprek heeft ertoe geleid dat de fabrikant medio 2012 nieuwe informatie heeft toegezonden ter ondersteuning van zijn verzoek voor opname in het pakket.

1.2 Centrale vraag

Om tot het te verzekeren pakket te kunnen worden toegelaten moet eerst worden bepaald of Daylong[®] actinica, als preventieve behandeling van non-melanome huidkankers bij ontvangers van een orgaantransplantaat en patiënten met polymorfe licht eruptie, voldoet aan het pakketprincipe 'effectiviteit'. Daarbij is van belang dat is aangetoond dat Daylong[®] actinica tot betere resultaten leidt dan reguliere zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor die nu voor eigen rekening worden aangeschaft.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaan we in op de status van Daylong[®] actinica. Het gaat daarbij niet alleen over de vraag 'waar hebben we het over', maar ook over de vergoedingsstatus van dit product. Onder verwijzing naar de uitgebreide achtergrondrapportage (bijlage) geven we in hoofdstuk 3 een samenvatting van de toets aan het pakketprincipe 'effectiviteit'. In dit hoofdstuk gaan we ook kort in op de andere pakketprincipes. In hoofdstuk 4 volgt het standpunt en de consequenties voor praktijk en regelgeving.

2 Status product en huidige regelgeving

2.1 **Cosmetisch product of medisch hulpmiddel?**

We zijn begonnen met de vraag 'waar hebben we het over'. Bij producten zonder farmaceutische bestanddelen kan sprake zijn van een medisch hulpmiddel in de zin van de 'Wet op de medische hulpmiddelen' of van een cosmetisch product in de zin van het 'Warenwetbesluit cosmetische producten'. Waar het onder valt, hangt af van de bestemming die de fabrikant aan zijn product geeft. Als een fabrikant zijn product een medische bestemming meegeeft, is er sprake van een medisch hulpmiddel. Indien een fabrikant geen specifieke medische bestemming meegeeft, is er sprake van een cosmetisch product.

Voor bescherming tegen de zon zijn er diverse zonnebrandmiddelen in de handel als cosmetische product. Deze zelfzorgmiddelen zijn verkrijgbaar bij drogisterijen en supermarkten en worden door mensen zelf aangeschaft.

Spirig Pharma heeft Daylong[®] actinica echter een medische bestemming gegeven, namelijk preventie tegen bepaalde vormen van niet-melanome huidkanker bij risicopatiënten (immunosuppressie) en bij lichtdermatose. Daylong[®] actinica is volgens de Medical Device Directive (EC/93/94) een medisch hulpmiddel klasse 1.

2.2 **Geneesmiddel**

Het enige middel ter bescherming tegen de zon dat op dit moment wordt vergoed is Contralum Ultra. Dit middel is geregistreerd als geneesmiddel en al decennia lang opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS). Contralum Ultra heeft een lichtbeschermingsfactor 7 tegen UVA en een lichtbeschermingsfactor 10 tegen UV-B. Het middel wordt gebruikt als ondersteunende therapie en ter voorkoming van door licht veroorzaakte huidandoeningen. Verder bij stoornissen in de pigmentvorming zoals vitiligo en chloasma (zwangerschapsmasker)¹.

2.3 **Wet- en regelgeving**

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet (Zvw) somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze (één van) deze risico's dekt. Artikel 10 Zvw beschrijft ook als te verzekeren risico de behoefte aan hulpmiddelenzorg. Verder is in artikel 2.9, eerste lid, van het Besluit zorgverzekeringen (Bzv) geregeld dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat.

Deze aanwijzing heeft plaatsgevonden in de Regeling zorgverzekering (Rzv). In artikel 2.6, Rzv zijn de aangewezen categorieën hulpmiddelen vermeld. Daylong[®] actinica valt niet onder één van de aangewezen categorieën hulpmiddelen en komt onder de huidige regelgeving niet voor vergoeding in aanmerking.

Voor toelating van Daylong[®] actinica tot het te verzekeren pakket is dus een wetwijziging nodig. Op dit moment bereiden wij een advies voor aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van huid functiegericht in de wet- en regelgeving vorm te geven.

¹ Bijsluiten: Informatie voor gebruikers 'Contralum Ultra smeersel' goedgekeurd november 2012; <http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h12502.pdf>

De vraag is nu of een middel als Daylong[®] actinica onder deze functiegerichte aanspraak zou moeten komen te vallen. Om deze vraag te beantwoorden toetsen we Daylong[®] actinica allereerst aan het pakketprincipe 'effectiviteit'. Daarbij is van belang dat is aangetoond dat Daylong[®] actinica tot betere resultaten leidt dan reguliere zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor die nu voor eigen rekening worden aangeschaft.

3 Pakketprincipes

3.1 Effectiviteit

In de 'Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Daylong[®] Actinica (Spirig)' is beoordeeld of Daylong[®] actinica effectief is als preventieve behandeling van non-melanome huidkankers bij ontvangers van een orgaantransplantaat en patiënten met polymorfe licht eruptie (PLE). Deze achtergrondrapportage is als bijlage bij dit rapport gevoegd.

Uit deze achtergrondrapportage blijkt het volgende. De effectiviteit van Daylong[®] actinica is slechts in één klinische studie onderzocht bij immuun-gecompromitteerde patiënten (verzwakt immuunsysteem). De resultaten suggereren dat het dagelijks toepassen Daylong[®] actinica leidt tot minder non-melanome huidkankers. De opzet van de studie kende echter beperkingen. Het betrof een open-label studie waarbij de uitkomstbeoordeling niet geblindeerd is uitgevoerd. Dit kan leiden tot een vertekening van de resultaten. Daarnaast werd Daylong[®] actinica in de ene onderzoeksarm gratis aangeboden; in de andere onderzoeksarm moesten patiënten zelf een reguliere zonnebrandcrème aanschaffen. Ook dit kan leiden tot een vertekening van de resultaten ten gunste van het gratis verstrekte middel.

De Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie adviseert in verschillende richtlijnen (melanoom, plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom en actinische keratose) het toepassen van zonbescherming. Zonbescherming wordt zowel in het kader van primaire preventie (om huidkanker te voorkomen) als in het kader van secundaire preventie (bij mensen met al huidkanker of transplantatiepatiënten) geadviseerd. Bij zonbescherming hoort het toepassen van zonnebrandproducten met hoge beschermingsfactor. Ook de Stichting Melanoom en het Huidfonds promoten zonprotectie. Er worden geen specifieke middelen geadviseerd. Er wordt in deze richtlijnen niet beschreven dat dagelijks smeren met zonnebrandcrème noodzakelijk is. Deze zonnebrandcrèmes dienen patiënten zelf aan te schaffen.

De vraag of Daylong[®] actinica bij immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met PLE effectiever is dan reguliere zonnebrandcrèmes ter preventie van non-melanome huidkankers, is onvoldoende onderzocht in goede methodologische studies en daarmee niet aangetoond. Daylong[®] actinica voldoet daarmee niet aan het pakketprincipe effectiviteit/voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Een dubbelblinde gerandomiseerde studie kan antwoord geven op de vraag of Daylong[®] actinica leidt tot betere resultaten dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor.

3.2 Noodzakelijkheid

In een eerder conceptrapport hebben wij Daylong[®] actinica getoetst aan het pakketprincipe 'noodzakelijkheid'. In deze uiteindelijke versie hebben we deze toets vooralsnog achterwege gelaten. Nu uit wetenschappelijk onderzoek niet kan worden geconcludeerd dat Daylong[®] actinica tot betere resultaten leidt dan een reguliere zonnebrandcrème moet de toets aan het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' in een breder verband worden gezien. Enkele geconsulteerde partijen geven aan dat

vergoeding van een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor voor de betreffende patiëntenpopulatie een uitkomst zou zijn. Dit zou Daylong[®] actinica kunnen zijn, maar ook een reguliere zonnebrandcrème; bijv. Nivea factor 50. De vraag is of hier sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg als het gaat om hoog risicopatiënten.

In het Beoordelingskader hulpmiddelenzorg² is omschreven hoe het CVZ hulpmiddelen toetst aan het pakketprincipe 'noodzakelijkheid'. In het kader van dit pakketprincipe toetsen wij of het hulpmiddel algemeen gebruikelijk is en of het hulpmiddel financieel toegankelijk is.

Buiten discussie staat dat zonnebrandmiddelen:

- niet speciaal zijn bedoeld voor mensen met een functioneringsprobleem;
- niet (nagenoeg) alleen in medisch speciaalzaken worden verkocht².

Op basis hiervan kan worden gesteld dat zonnebrandmiddelen algemeen gebruikelijk zijn. Het gaat hier om zelfzorgproducten die gezonde mensen ook aanschaffen.

Als we de problematiek vanuit een breder verband benaderen, is de vraag aan de orde of het vanuit maatschappelijk perspectief wenselijk is bij bepaalde chronische aandoeningen zelfzorgproducten toe te laten tot het pakket; in dit geval zonnebrandmiddelen voor hoog risicopatiënten. Hierbij speelt onder meer de financiële toegankelijkheid van deze producten een rol.

Deze vraag zullen wij beantwoorden in het eerder genoemde advies over de functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid, dat wij in voorbereiding hebben. Hierbij zullen wij nader ingaan op de vraag of vergoeding van zonnebrandmiddelen *in het algemeen* wenselijk is als het gaat om hoog risicopatiënten.

3.3 Overige pakketprincipes

In de vorige paragrafen zijn we nader ingegaan op de pakketprincipes 'effectiviteit' en 'noodzakelijkheid'. Nu op basis van het pakketprincipe effectiviteit Daylong[®] actinica niet in aanmerking komt voor toelating tot het te verzekeren pakket, en het de vraag is of het wenselijk is of bij bepaalde chronische aandoeningen zelfzorgproducten toe te laten tot het pakket, kan een toets aan de pakketprincipes 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid' vooralsnog achterwege blijven.

Wat betreft de 'uitvoerbaarheid' zijn echter nog wel wat kanttekeningen te plaatsen. Partijen waarschuwden bij de consultatie van de achtergrondrapportage voor oneigenlijk gebruik van Daylong[®] actinica als dit product voor een beperkte groep risicopatiënten tot het pakket wordt toegelaten. Het gaat hier om middelen die ook door gezonden worden gebruikt, zodat oneigenlijk gebruik (verstrekken/verkoop aan anderen) een reëel gevaar is.

Bovendien zijn niet alleen immuungecompromitteerde patiënten vatbaarder voor niet-melanome huidkankers. Dit geldt ook voor gezonde mensen met een lichte huid. Met andere woorden, bij welke mate van risicoverhoging zou het basispakket moeten voorzien in zonbescherming?

² CVZ-uitgave 'Beoordelingskader hulpmiddelenzorg' d.d.14 april 2008 (publicatienummer 258), te downloaden van de site van het CVZ; www.cvz.nl

4 Standpunt en consequenties

4.1 **Standpunt**

De effectiviteit van Daylong[®] actinica bij immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met PLE is onvoldoende onderzocht in goede methodologische studies. De vraag of Daylong[®] actinica leidt tot betere resultaten dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor is niet aangetoond. Daylong[®] actinica voldoet daarmee niet aan het pakketprincipe 'effectiviteit'.

Voor de uitgebreide beoordeling verwijzen wij naar de bijgevoegde achtergrondrapportage. De Wetenschappelijke Advies Raad is in juli/augustus 2013 schriftelijk geraadpleegd en heeft deze achtergrondrapportage akkoord bevonden.

4.2 **Consequenties voor praktijk en regelgeving**

Zonnebrandmiddelen zijn algemeen gebruikelijk. Het gaat hier om zelfzorgproducten die niet voor vergoeding in aanmerking komen en door zowel gezonde mensen als door hoog risicopatiënten worden aangeschaft. Er is op dit moment geen aanleiding hierop voor Daylong[®] actinica een uitzondering te maken, nu uit wetenschappelijk onderzoek niet kan worden geconcludeerd dat Daylong[®] actinica tot betere resultaten leidt dan een reguliere zonnebrandcrème.

Om die reden moet de toets aan het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' in een breder verband worden geplaatst. Hierbij is de vraag aan de orde of het vanuit maatschappelijk perspectief wenselijk is bij bepaalde chronische aandoeningen zelfzorgproducten toe te laten tot het pakket en in het bijzonder of een vergoeding van zonnebrandcrèmes voor hoog risicopatiënten noodzakelijk is. Deze vraag zullen wij beantwoorden in het rapport over de functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid dat wij in voorbereiding hebben. Dit rapport zal naar verwachting begin 2014 worden uitgebracht.

In reactie op de achtergrondrapportage 'Daylong[®] actinica' gaven partijen aan dat het geneesmiddel Contralum Ultra nu wel voor vergoeding in aanmerking komt. Echter volgens partijen biedt dit middel onvoldoende bescherming tegen het ontwikkelen van huidmaligniteiten. Het middel zou minder doelmatig zijn dan Daylong[®] actinica en om die reden uit het GVS moeten worden verwijderd.

In het licht van de discussie rondom het al dan niet toelaten van Daylong[®] actinica en de twijfels die door partijen zijn geuit ten aanzien van de effectiviteit van het middel Contralum Ultra, is een beoordeling door het CVZ – over de vraag of dit middel terecht is opgenomen in het GVS – aangewezen. De beoordeling van dit middel door het CVZ is voorzien in het 1^e kwartaal van 2014.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

**Achtergrondrapportage beoordeling
stand van de wetenschap en praktijk
Daylong[®] Actinica**
(Spirig Pharma AG)

ICD-10 code: Y83.0, L56, C44

Datum 25 september 2013
Status Bijlage

Colofon

Volgnummer 2013079900
Contactpersoon Mw. Dr. I.B. de Groot
+31 (0)20 797 86 37
Afdeling Pakket
Uitgebracht aan

Mw. Dr. I.B. de Groot, adviseur Gespecialiseerde Zorg
Mw. E.C.M. Visser, adviseur Zorg Dichtbij
Dhr. H.M. Gaasbeek Janzen, arts Maatschappij en
Gezondheid

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond non-melanoma huidkankers bij ontvangers van een orgaantransplantaat—7
1.3	Interventie—8
1.4	Vraagstelling—9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte literatuur—10
3	Resultaten—11
3.1	Resultaten literatuursearch—11
3.2	Kwaliteit en beoordeling van geselecteerde studies—11
3.3	Effectiviteit—11
3.4	Bijwerkingen—12
3.5	Gebruiksgemak—13
3.6	Standpunten en richtlijnen—13
3.7	Lopende studie—14
4	Bespreking—15
5	Inhoudelijke consultatie—17
6	Standpunt stand van wetenschap & praktijk—23
	Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—27
	Bijlage 2: Kenmerken van de opgenomen studie—31
	Bijlage 3: Literatuurlijst—33

Samenvatting

In dit beoordelingsrapport toetst het College voor zorgverzekeringen (CVZ) of Daylong actinica als preventieve behandeling van non-melanoma huidkankers bij ontvangers van een orgaantransplantaat en patiënten met polymorfe licht eruptie voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap'.

De effectiviteit van Daylong actinica is slechts in één klinische studie onderzocht bij immuun-gecompromitteerde patiënten. Het betreft een studie waarbij patiënten niet gerandomiseerd verdeeld waren over twee groepen. De ene groep kreeg een experimentele behandeling met Daylong actinica en de andere groep zou zelf zorg dragen voor een zonnebrandcrème. De patiënten waren daarmee niet geblindeerd voor de behandeling en kregen niet dezelfde informatie over de hoeveelheid te smeren lotion. Bovendien werd de uitkomstbeoordeling niet geblindeerd uitgevoerd. Deze beperkingen in studieopzet kunnen leiden tot een vertekening van de resultaten ten gunste van het gratis verstrekte middel. Het vertrouwen in de resultaten van deze studie is dan ook laag. De effectiviteit van Daylong actinica bij patiënten met polymorfe licht eruptie is niet in een klinische studie onderzocht.

De effectiviteit van Daylong actinica bij immuun-gecompromitteerde patiënten en patiënten met PLE is onvoldoende onderzocht in goede methodologische studies en daardoor niet aangetoond. Daylong actinica voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

De fabrikant (Spirig Pharma Ltd.) heeft een verzoek ingediend om Daylong actinica als preventieve behandeling van non-melanoma huidkankers bij ontvangers van een orgaantransplantaat en patiënten met polymorfe licht eruptie toe te laten tot het te verzekeren pakket. Om tot het te verzekeren pakket te kunnen worden toegelaten moet eerst bepaald worden of deze indicatie-interventie combinaties voldoen aan het criterium van de stand van de wetenschap.

1.2 Achtergrond non-melanoma huidkankers bij ontvangers van een orgaantransplantaat

Ontvangers van een orgaantransplantaat (OTRs) zijn erg gevoelig voor het ontwikkelen van non-melanoma huidkankers (NMSCs), zoals actinische keratose (AK)¹, cutane plaveiselcelcarcinoom (SCC)² en basaalcelcarcinoom (BCC).^{i,3} SCCs en BCCs zijn goed voor 95% van alle huidkankers die gevonden worden bij ontvangers van een orgaantransplantaat.^{ii,iii}

Het plaveiselcelcarcinoom komt ongeveer 100 keer zo vaak voor bij patiënten na een solide-orgaantransplantatie als in de algehele populatie.^{iv} De kans op kaposi-sarcoom is ongeveer 200 keer, het risico op basaalcelcarcinoom 10 keer en het risico op maligne melanoom twee tot drie keer zo hoog.^{iv}

Het percentage metastasen van NMSC bij deze patiënten wordt geschat op 7%.^v Indien huidmetastasen optreden zijn ze een van de belangrijkste oorzaken van mortaliteit bij patiënten die een orgaantransplantaat hebben ontvangen.^{vi}

Net als bij de algemene populatie is de meest belangrijke risicofactor bij ontvangers van een orgaantransplantaat de blootstelling aan ultraviolet (UV) straling.^{vii} Mensen met een lichte huid (Fitzpatrick huidtypes I, II en III) hebben een grote kans op het ontwikkelen van oppervlakkige maligniteiten.^{viii}

Ouder worden is gerelateerd met de ontwikkeling van huidkanker, waarschijnlijk vanwege de grotere blootstelling aan UV straling in oudere patiënten.^{ix}

Er zijn enkele risicofactoren die specifiek zijn voor ontvangers van een orgaantransplantaat. De belangrijkste hiervan is het gebruik van immunosuppressieve medicatie.^x Farmacologische onderdrukking van het immuunsysteem verhoogt het risico op de ontwikkeling van maligniteiten, vooral van de huid. Er is aangetoond dat de incidentie van NMSCs in OTRs proportioneel toeneemt met de dosering, duur en type immunosuppressieve behandeling.^{xi,xii,xiii}

Onder orgaantransplantatie patiënten hebben ontvangers van een harttransplantaat de grootste kans op het ontwikkelen van huidkanker na transplantatie (2-3 keer

¹ Actinische keratosen zijn ruwe, schilferende plekken op de huid. Actinische keratosen worden beschouwd als voorlopers van plaveiselcelcarcinoom.

² Het plaveiselcelcarcinoom van de huid is een kwaadaardige tumor die ontstaat uit de hoornvormende cellen van de epidermis. Het is plaatselijk invasief en heeft de potentie om te metastaseren naar andere organen van het lichaam.

³ Het basaalcelcarcinoom (of basocellulair carcinoom of basaliom) is een huidkanker, dat ontstaat uit de kiemcellen van de opperhuid.

hogere kans dan niertransplantatie ontvangers), omdat de intensiteit van immunosuppressieve medicatie hoger ligt.^{xiv} Niertransplantaat ontvangers ontwikkelen meer individuele tumoren in de loop van de tijd, waarschijnlijk omdat hun leeftijd gemiddeld lager is bij transplantatie en daarmee een langere periode gebruik maken van immunosuppressieve medicatie. Levertransplantaat ontvangers lijken de laagste kans op huidkanker te hebben.^{xv}

Herhaling of multipole transplantatie leidt tot een verdere stijging van het risico op huidkanker. De rol van het humane papillomavirus (HPV), dat bekend is als oncovirus, in de pathogenese van NMSC is onzeker.ⁱⁱ Echter, recente data lijken te bevestigen dat HPV bijdraagt aan de ontwikkeling van SCC.^{xvi}

Een andere belangrijke risicofactor is de aanwezigheid van actinische keratose, NMCS of melanoma in de voorgeschiedenis.^{vii}

Zowel in de algemene bevolking als in immuun-gecompromitteerde patiënten komen AKs, SCCs en BCCs vooral voor bij de gebieden die aan de zon worden blootgesteld, zoals gezicht, nek, borst en handen.^{xvii,xviii}

De toegenomen kans op NMSCs veroorzaakt significante morbiditeit en mortaliteit en heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van OTRs.

1.3 Interventie

Bij immuun-gecompromitteerde patiënten is het minimaliseren van de blootstelling aan UV-straling de belangrijkste preventieve maatregel. Daarom zijn educatie over bescherming tegen de zon en vermijden van de zon belangrijke factoren voor een effectief preventief programma.

Het vermijden van activiteiten buitenshuis als de UV straling het hoogst is (tussen 10 en 14 uur), moet worden aangemoedigd. De werkgroep van de richtlijn Actinische Keratose acht primaire preventie in de vorm van verantwoord zongedrag zinvol.^{xix} Van de behandelende arts mag in het kader van preventie worden verwacht dat advies wordt gegeven ter preventie van het ontstaan van actinische keratosen door patiënten te wijzen op beperking van de zonexpositie en het gebruik van zonneprotectie. Men kan denken aan zonbeschermende kleding, hoeden met een brede rand en zonnebrillen. Zonnestudio's en andere activiteiten onder de zon moeten vermeden worden.

Regelmatig gebruik van zonnebrandcrème is effectief in het voorkomen van AKs^{xx,xxi} en SCCs^{xxii} in de huid. Daarom is het essentieel dat OTRs worden voorgelicht over zonbeschermingsmiddelen. Het gebruik van breed-spectrum zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor, dat zowel beschermt tegen UVA en UVB, moet worden aangemoedigd.

Zonnebrandcrèmes zijn cosmetische producten die vallen onder de 'Warenwetbesluit cosmetische producten' en zijn zonder recept verkrijgbaar bij (internet)drogisterijen. Op dit moment zitten zonnebrandmiddelen niet in het pakket omdat het hier gaat om 'algemeen gebruikelijke' middelen die mensen zonder verhoogd risico ook aanschaffen.

Als een fabrikant een medische toepassing van het product claimt, is sprake van een medisch hulpmiddel in de zin van de 'Wet op de medische hulpmiddelen'. Daylong actinica is door de fabrikant als medisch hulpmiddel op de markt gebracht voor preventie tegen bepaalde vormen van niet-melanome huidkanker bij

risicopatiënten (immunosuppressie) en bij lichtdermatose. Daylong actinica beschermt tegen zowel UVA als UVB stralen.

De ingrediëntendeclaratie is als volgt:

Zonbeschermingsfactoren: Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl triazine (Bemotrizinol), Butyl Methoxydibenzoylmethane (Avobenzone), Isoamyl p-Methoxycinnamate (Amiloxate), Methylene bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (Bisoctrizole), Ethylhexyl Methoxycinnamate (Octinoxate), Ethylhexyl Triazone, en hulpstoffen.

1.4

Vraagstelling

Voldoet de behandeling van immuun-gecompromitteerde orgaangetransplanteerde patiënten en patiënten met polymorfe licht eruptie⁴ met Daylong actinica ter preventie van huidleasies of nieuwvorming van NMSCs aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk?'

Patiëntenpopulatie

Immuun-gecompromitteerde orgaangetransplanteerde patiënten en patiënten met polymorfe licht eruptie.

Relevante uitkomsten

Huidleasies

Nieuwe AKs, SCCs en CSS

Relevante follow-up duur

2 -5 jaar

Vereiste methodologische studiekenmerken

Aannemelijk moet worden gemaakt dat patiënten daadwerkelijk baat hebben bij de interventie. De interventie dient daarom vergeleken te worden met de behandelingen die nu bij orgaangetransplanteerden of PLE patiënten wordt toegepast, namelijk leefstijladvies (zonbeschermende kleding) en gebruik van een zonnebrandproduct met hoge beschermingsfactor. Uit dergelijk onderzoek kan naar voren komen wat de effectiviteit van Daylong Actinica is ten opzichte van de gebruikelijke zonnebrandproducten met hoge beschermingsfactor. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie is gezien de prevalentie haalbaar en vereist (level of evidence A).

⁴ Polymorfe licht eruptie is een vorm van lichtallergie meestal in de vorm van sterk jeukende rode bultjes en later kleine blaasjes. Voorkeurslocaties zijn handruggen, ellebogen en de wreef van de voet. Sommige mensen hebben er vooral in de lente of in de zomer last van; bij anderen kan het altijd optreden bij blootstelling aan (zon)licht. De klachten beginnen meestal zo'n 6-8 uur na de zonblootstelling.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte literatuur

Literatuursearch

Er is in november 2012 een literatuursearch verricht met de zoektermen 'Daylong actinica'. De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

Databases & websites

De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library.

Standpunten & richtlijnen

De richtlijnen van de Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie (melanoom, plaveiselcarcinoom, basaalcelcarcinoom en actinische keratose), de Stichting Melanoom en het Huidfonds zijn doorgenomen om te bepalen wat hun advies is over het gebruik van zonbeschermende middelen.

In- en exclusiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Immuun-gecompromitteerde orgaangetransplanteerde patiënten en patiënten met polymorfe licht eruptie.
- Gerandomiseerde of niet gerandomiseerde vergelijkende studies waarin Daylong Actinica bij genoemde patiëntenpopulaties wordt vergeleken met een zonnebrandmiddel met hoge beschermingsfactor

De volgende exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Preklinische studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch naar Daylong actinica leverde acht abstracts op die mogelijk relevant zijn voor de beoordeling van Daylong actinica bij diverse indicaties. De meeste studies zijn geëxcludeerd omdat het geen klinische studie betrof of vanwege een andere indicatie.

Er is één studie uitgevoerd (geen RCT) naar het effect van Daylong actinica bij immuun-gecompromitteerde patiënten.

Er zijn geen klinische studies naar de effectiviteit van Daylong actinica bij patiënten met polymorfe licht eruptie uitgevoerd.

Het overzicht van de gevonden studies en de redenen voor exclusie zijn weergegeven in tabel 1.

3.2 Kwaliteit en beoordeling van geselecteerde studies

De enige klinische studie bij immuun-gecompromitteerde patiënten betreft een niet gerandomiseerde vergelijkende studie (level of evidence B), waarin de effecten van Daylong actinica en een zelf te kiezen reguliere zonnebrandcrème op NMSCs met elkaar werden vergeleken. De follow-upduur van deze studie is 24 maanden.

Er zijn methodologische beperkingen aan de opzet van deze studie. De twee groepen wisten welke behandeling zij kregen. Patiënten in Daylong actinica groep kregen het Daylong actinica gratis en patiënten in de zonnebrandcrème groep moesten zelf voorzien in een zonnebrandcrème. Daarnaast kregen de twee behandelgroepen niet dezelfde instructies over de hoeveelheid te smeren zonnebrandcrème. Tenslotte is niet bekend of uitkomstbeoordeling geblindeerd werd uitgevoerd. Deze beperkingen in de studieopzet hebben kunnen leiden tot vertekening van de resultaten ten gunste van Daylong actinica. De kwaliteit van de studie is dan ook laag.

Het kenmerk en de resultaten van de geselecteerde studie is weergegeven in tabel 2.

3.3 Effectiviteit

Ulrich et al.¹ onderzochten de preventieve effecten voor het optreden van NMSC (plaveiselcel carcinoom (SCC), actinische keratose (AK), basaalcelcarcinoom (BCC)) van breed-spectrum zonbeschermende middelen bij langdurig immuungecompromitteerde ontvangers van een orgaantransplantatie. Het betreft een studie waarin 60 ontvangers (Daylong actinica groep) van een hart-, nier- of levertransplantaat werden vergeleken met controles die gematched waren op onder andere type orgaan, tijdsduur na transplantatie, Fitzpatrick's huidtype II of III, geslacht en eerdere maligniteiten na transplantatie. Ook werd gematched op gelijk aantal AKs, echter niet op lokalisatie van AKs. De Daylong actinica groep was aselekt gekozen uit een cohort dat regelmatig de huidkliniek van een ziekenhuis bezocht. De controle patiënten werden geïdentificeerd uit een historische database. De twee groepen werden dus uit verschillende cohorten geselecteerd. Waarom heeft men er niet voor gekozen om het cohort dat regelmatig de huidkliniek bezocht te randomiseren voor de ene of andere arm?

Primaire uitkomsten waren: 1) totaal aan AKs in het studie gebied (hoofd, nek, dorsale zijde handen en onderarmen), 2) het aantal nieuwe AK lesies 3) het aantal

nieuwe invasieve SCC en BCC gedurende de studieperiode.

Alle 120 deelnemers kregen mondelinge en schriftelijke informatie over beschermende maatregelen: ze werden geadviseerd om uit de zon te blijven tussen 11:00 en 14:00 uur en om UVR-proof hoeden of petten te dragen en lange mouwen en broeken te dragen. De ene groep kreeg naast de informatie ook gratis Daylong actinica ter beschikking; de andere groep moest zelf voorzien in een zonnebrandcrème. Er wordt in het artikel niet vermeld of patiënten in deze groep het advies kregen om te smeren met een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (50+). Patiënten in de Daylong actinica groep werden geadviseerd en getraind om 2 mg cm⁻² lotion op gezicht, nek, rug, handen, onderarmen en eventuele andere delen van de huid die in de zon zouden komen te smeren. Patiënten in de andere groep kregen deze informatie niet. Tijdens elke visite werden beide groepen geïnterviewd over hun gedrag ten aanzien van de zonbescherming (frequentie van zonnebrandmiddel gebruik, textiele bescherming en outdoor gedrag). Patiënten in de Daylong actinica hielden dit ook bij in een dagboek. Het is niet beschreven of de dermatologen die de uitkomsten beoordeelden, geblindeerd waren voor de behandeling.

De resultaten lieten zien dat:

- Lesietelling was significant lager in de Daylong actinica groep dan in de controlegroep (Daylong actinica – 102 vs. Controle groep + 82, $p < 0,01$, gemiddeld verschil 3,07 [2,47-3,76])
- De Daylong actinica groep ontwikkelde geen nieuwe SCCs versus 8 in de controle groep ($p < 0,01$)
- De Daylong actinica groep ontwikkelde 2 nieuwe BCCs versus 9 in de controle groep ($p > 0,01$).
- Op basis van de intention-to-treat analyse was de AK incidentie na 24 maanden significant lager in de Daylong actinica groep ten opzichte van de controle groep (Daylong actinica 89 vs. Controle groep 273, $p < 0,01$; gemiddeld verschil 1,7 [0,68-2,72]).
- In de Daylong actinica was er een overall afname in het aantal AK van 53% en een toename van 43% in de controle groep.

Deze resultaten lijken te suggereren dat er een groot verschil is tussen beide groepen wat betreft de ontwikkeling van nieuwe AKs. Toch kan op basis van deze studie niet geconcludeerd worden dat Daylong actinica effectiever is dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor. Dit vanwege de methodologische beperkingen in de studie opzet; patiënten werden niet geblindeerd voor de behandeling (kan leiden tot verschil in 'smeer-gedrag'), verschil in al dan niet gratis verstrekken van zonnebrandcrème, verschil in instructie over de hoeveelheid te smeren zonnebrandcrème, onbekend of uitkomstbeoordeling geblindeerd is uitgevoerd. Deze methodologische beperkingen kunnen hebben geleid tot een overschatting van de positieve effecten van Daylong actinica. Het vertrouwen in de resultaten van deze studie is dus laag.

3.4

Bijwerkingen

Ulrich et al.¹ toonden in hun niet gerandomiseerde vergelijkende studie aan dat acné of een verhoogde afscheiding van talg (seborrhea) in beide groepen voorkwam (Daylong actinica groep en controle groep). Twaalf van de 60 patiënten in de Daylong actinica groep klaagden regelmatig over acné of seborrhea, wat op te lossen was met 's avonds goed schoonmaken van de huid. Acné (2 patiënten) en seborrhea van het gezicht was ook genoemd in zeven van de 60 patiënten in de controlegroep. Er was geen verschil in humane papilloma virus geïnduceerde wratten aan de dorsale zijde van de handen of onderarmen tussen beide groepen. Er was ook geen verschil in infectieziekten van de huid zoals herpes simplex, herpers zoster of dermatomycoses tussen beide groepen.

Zonbescherming kan resulteren in een afname van pre-vitamine D3 syntheses in de huid wat tot een tekort aan vitamine D kan leiden. Maar ook een teveel aan zonlicht heeft ongunstige effecten op het metabolisme van vitamine D. In de studie van Ulrich et al. werd echter geen significant verschil in 25(OH)D gevonden tussen de twee onderzoeksgroepen.

3.5

Gebruiksgemak

Gebruiksgemak van een middel kan invloed hebben op de compliance hiervan. Verschillende studies hebben aangetoond dat de compliance met de zonbeschermende middelen inadequaat is onder ontvangers van een orgaan-transplantaat.^{xxiii,xxiv,xxv} Hiervoor worden twee belangrijke redenen gegeven. De grootste groep vindt zonnebrandcrème cosmetisch en sociaal onacceptabel. Fysische anorganische filters (titanium of zink oxide) zorgen voor een vettig gevoel van de huid.^{xxvi,xxvii} Ze zijn moeilijk hanteerbaar en niet aan te bevelen voor de vette huid of huid met acné. Gels of liposomale lotions zijn minder vettig en zijn daardoor meer cosmetisch acceptabel. De tweede belangrijke reden voor non-compliance met zonnebrandcrème zijn de kosten voor deze zonnebrandcrèmes. Ulrich et al. schrijven in de discussie dat de compliance in de zonnebrandcrèmegroep hoger was (5-6 keer per week, gedurende het hele jaar) dan in de controle groep (3 keer per week, gedurende het hele jaar). De resultaten van deze studie zijn echter vertekend omdat in de ene behandelarm de zonnebrandcrème gratis werd aangeboden en in de andere onderzoeksarm zelf voor een zonnebrandcrème gezorgd moest worden. Het is zeer waarschijnlijk dat dit heeft geleid tot positieve resultaten ten gunste van het gratis verstrekte middel Daylong actinica. Patiënten waren niet geblindeerd voor de behandeling. Dit kan leiden tot een verschil in gebruik van de zonnebrandcrème; patiënten die op de hoogte zijn dat zij Daylong actinica als behandeling hebben, kunnen daardoor extra gemotiveerd zijn om te smeren (verschil in 'smeer-gedrag'). Om deze redenen is een dubbelblinde studie-opzet vereist om de effectiviteit van Daylong actinica te beoordelen in vergelijking met een andere zonnebrandcrème.

3.6

Standpunten en richtlijnen

De Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie adviseert in verschillende richtlijnen (melanoom, plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom en actinische keratose) het toepassen van zonbescherming. Zonbescherming wordt zowel in het kader van primaire preventie (om huidkanker te voorkomen) als in het kader van secundaire preventie (bij mensen met al huidkanker of transplantatiepatiënten) geadviseerd. Bij zonbescherming hoort het toepassen van zonnebrandproducten (met hoge beschermingsfactor (SPF > 15)). Ook de Stichting Melanoom en het Huidfonds promoten zonprotectie. De European Dermatology Forum, guideline on actinic keratoses vermeldt het onderzoek naar Daylong actinica als zonbescherming bij transplantatiepatiënten en concludeert dat zonbeschermende maatregelen ook een positieve impact hebben op de groep transplantatie patiënten. Er worden geen specifieke middelen geadviseerd. Er wordt in deze richtlijnen niet beschreven dat dagelijks smeren met zonnebrandcrème noodzakelijk is. Er is geen specifieke richtlijn voor de behandeling van polymorfe lichteruptie.

3.7**Lopende studie**

Er loopt op dit moment een open-label multicenter gerandomiseerde vergelijkende studie waarbij Daylong actinica wordt vergeleken met standaard (zelf aangeschafte) zonbeschermingsproducten in immuun-gecompromitteerde in orgaangetransplanteerden (lever-, long- en harttransplantatie) voor de preventie van UV geïnduceerde carcinogene huidveranderingen. De follow-upduur is 24 maanden. De primaire uitkomstmaat is het aantal nieuwe klinische gediagnosticeerde AKs of SCCs op de onderzochte huiddelen in een periode van twee jaar. De secundaire uitkomstmaat is het aantal patiënten met nieuwe gevallen van AK, SCC of BCC. Andere effectiviteitparameters zijn onder andere de tijd die verstrijkt tot het ontwikkelen van SCC, BCCs en het beoordelen van bijwerkingen, verdraagzaamheid op de huid en vitamine D serumconcentraties (25-OH-vitamine D3). Deze studie wordt gesponsord door Spirig Pharma Ltd. Resultaten worden het eerste kwartaal van 2015 verwacht. Trial nummer: NCT01532453.

Een dubbelblinde gerandomiseerde studie is vereist om antwoord te geven op de vraag of Daylong actinica leidt tot betere resultaten dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor. De bovengenoemde studie voldoet niet aan deze opzet en zal dan ook geen antwoord geven op de vraag of Daylong actinica effectiever is dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor in het voorkomen van NMSCs.

4 Bespreking

In slechts één klinische studie is het effect van Daylong actinica op huidmaligniteiten onderzocht. Het betreft een studie naar immuun-gecompromitteerde patiënten. De resultaten suggereren dat het dagelijks toepassen van Daylong actinica leidt tot minder AKs en SCCs en in minder mate BCCs. De resultaten zijn echter vertekend door beperkingen in de opzet van de studie. Ten eerste waren de patiënten niet geblindeerd voor de behandeling. Patiënten die op de hoogte zijn dat ze Daylong actinica smeren kunnen daardoor extra gemotiveerd zijn om te smeren, wat de resultaten kan vertekenen. Bovendien is niet beschreven of de uitkomstenbeoordeling geblindeerd werd uitgevoerd en kregen de twee behandelgroepen niet dezelfde instructies wat betreft de hoeveelheid te smeren zonnebrandcrème. Daarnaast werd in de ene onderzoeksarm Daylong actinica gratis aangeboden en in de andere onderzoeksarm moesten patiënten zelf een zonnebrandcrème aanschaffen, waarbij niet duidelijk is of ze het advies kregen om een zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge beschermingsfactor. Al deze beperkingen in de studieopzet hebben kunnen leiden tot een vertekening van de resultaten ten gunste van het gratis verstrekte middel.

Een dubbelblinde gerandomiseerde studie is vereist om antwoord te geven op de vraag of Daylong actinica leidt tot betere resultaten dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor. De nog lopende studie voldoet niet aan deze opzet. Het is dan ook niet waarschijnlijk dat deze studie zal bijdragen aan het beantwoorden van de vraag of Daylong actinica effectiever is dan een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor in het voorkomen van NMSCs.

De effectiviteit van Daylong actinica is niet onderzocht in een klinische studie bij patiënten met polymorfe licht eruptie.

5 Inhoudelijke consultatie

Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan de Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de Stichting Melanoom, het Huidfonds, de Nederlandse transplantatievereniging (NTV) en de fabrikant. Het Huidfonds heeft laten weten dat er voor hun hierin geen taak was weg gelegd. De commentaren zijn in het rapport verwerkt.

NVDV

De NVDV geeft aan dat het alom bekend is dat blootstelling aan UV-licht de belangrijkste oorzaak is van het ontwikkelen van huidkanker en zijn voorstadia (actinische keratose en m. Bowen) en dat dit ook het geval is bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben gehad. De NVDV geeft aan dat alle relevante literatuur in de beoordeling is meegenomen.

In de studie van Ulrich et. al. uit 2009 blijkt dat het verstrekken van zonnebrandcrème effectief is in het voorkomen van nieuwe huidtumoren wanneer vergeleken wordt met een groep patiënten waaraan het reguliere protectieadvies werd gegeven zonder het verstrekken van zonnebrandcrème. Daylong actinica werd gratis verstrekt aan patiënten. Er zijn geen vergelijkbare studies met andere zonnebrandcrèmes. Het betreft slechts één studie van niveau B waardoor de resultaten van de vervolgstudie afgewacht dienen te worden. De NVDV kan zich aldus vinden in de aanbevelingen zoals die gerapporteerd zijn in het document.

De NVDV merkt op dat het enige zonnebrandmiddel dat wordt vergoed wordt Contralum Ultra is. Deze zonnebrandcrème heeft een beschermingsfactor 10 tegen UVB en 7 tegen UVA en biedt onvoldoende bescherming tegen het ontwikkelen van huidmaligniteiten. De NVDV merkt op dat vergoeding van een ander effectiever zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor zoals Daylong actinica een uitkomst zou zijn voor patiënten.

Zonbeschermende crèmes zijn volgens de NVDV in principe zelfzorgmiddelen. Dit geldt niet voor patiënten met specifieke dermatosen, zoals porfyrie, lupus erythematoses, polymorfe lichteruptie, lichtallergie, uitgebreide actinische keratosen, basaalcelnaevussyndroom, xeroderma pigmentosum of een minder goed functionerend immuunsysteem, dan wel bij het gebruik van immunosuppressiva in het kader van een orgaantransplantatie e.d. Daarbij moet er voor worden gewaakt dat de uitzondering voor deze groep niet gaat leiden tot oneigenlijk gebruik. Contralum Ultra is voor deze groep patiënten zelfs minder zinvol en kan derhalve verwijderd worden uit het GVS.

Reactie CVZ

Het CVZ erkent dat bij de bovengenoemde patiëntengroepen zonbescherming bijzonder belangrijk is. Zonnebrandmiddelen zijn echter algemeen gebruikelijke middelen. Het gaat hier om zelfzorgproducten die niet voor vergoeding in aanmerking komen en door zowel gezonde mensen als door hoog risicopatiënten worden aangeschaft. Er is op dit moment geen aanleiding hierop voor Daylong actinica een uitzondering te maken.

Hoewel Contralum Ultra buiten de scope valt van deze beoordeling berichten wij het volgende. In de huidige richtlijnen wordt het gebruik van zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor geadviseerd. Daar Contralum Ultra een zeer lage

beschermingsfactor heeft, wordt getwijfeld aan de doelmatigheid van dit middel en zal het verwijderd moeten worden uit het GVS. Het voorschrijven van Contralum Ultra voldoet dus niet aan de richtlijn.

Stichting Melanoom

Stichting Melanoom onderschrijft de conclusies in de "Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Daylong actinica (Spirig)" in grote lijnen.

De Stichting Melanoom geeft aan dat zij van mening is dat er geen twijfel is dat Daylong actinica helpt bij het voorkomen van (NMSC's), zoals ook het regelmatig gebruik van zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor een bijdrage levert aan het voorkomen van NMSC's. De Stichting Melanoom onderschrijft echter wel dat er geen overtuigend bewijs is dat Daylong actinica beter is en/of kosteneffectiever, dan zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor. Opnemings van Daylong actinica in het zorgpakket op dit moment zou op grond van deze stelling moeten betekenen dat ook zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor zouden moeten worden opgenomen.

De Stichting Melanoom stelt verder dat niet alleen immuun-gecompromitteerde patiënten vatbaarder voor NMSC's, maar ook gezonden met een lichte huid. Bij welke mate van risicoverhoging zou het basispakket moeten voorzien in zonbescherming? Tenslotte is bij verbruiksartikelen, die ook door gezonden gebruikt worden, oneigenlijk gebruik (verstrekken/verkopen aan anderen) een reëel gevaar (met als gevolg meerkosten respectievelijk hoge kosten voor adequate controle op correct gebruik).

Reactie CVZ

Het CVZ onderschrijft de reactie van de Stichting Melanoom en erkent dat toelaten van zonnebrandcrèmes kan leiden tot oneigenlijk gebruik ervan. Zonnebrandcrèmes vallen onder de zelfzorgproducten die zonder recept verkrijgbaar zijn en niet voor vergoeding in aanmerking komen. Deze producten worden zowel door gezonde mensen als door hoog risicopatiënten aangeschaft. Nu niet is aangetoond dat Daylong actinica tot betere resultaten leidt dan reguliere zonnebrandcrèmes is er op dit moment geen aanleiding Daylong actinica toe te laten tot het te verzekeren pakket.

Spirig Pharma Benelux

Spirig Pharma geeft aan dat transplantatiepatiënten blootstelling aan UV straling zo veel als mogelijk vermijden. Dit betekent 365 dagen per jaar op elk moment van de dag dat buiten wordt doorgebracht. Professor Stockfleth heeft dit tijdens de hoorzitting nader toegelicht.

In de studie van Ulrich et al. wordt geconcludeerd dat de compliance in de zonnebrandcrémegroep hoger was (5-6 keer per week, gedurende het hele jaar) dan in de controle groep (3 keer per week, gedurende het hele jaar). Volgens Spirig is deze uitkomstmaat geen vertekening – zoals het CVZ meent – maar een klinische relevante onderzoeksconclusie.

Het is door deze studie aangetoond dat de compliance door gratis ter beschikking zonbeschermingsproducten hoger is. Dit is volgens de fabrikant een belangrijke onderzoeksuitkomst, omdat compliance van zonbescherming voor dit type patiënten van groot belang is. Het is dus heel aannemelijk dat door het vergoeden van een zonbeschermingsproduct met een hoge factor zoals Daylong actinica de compliance hoger zal zijn dan nu het geval is, aldus de fabrikant.

Er wordt in deze beoordeling niet gerefereerd aan de richtlijnen van het European Dermatology Forum (EDF). Deze Europees geldende richtlijnen van de Europese Unie, opgesteld in opdracht van de EU vermelden het onderzoek naar Daylong actinica als zonbescherming bij transplantatiepatiënten.

De fabrikant geeft aan dat het verkrijgen van een positief oordeel van de medisch ethische toetsingscommissie voor de reeds uitgevoerde studie geen sinecure was. Het reproduceren van dit onderzoek is dan ook nooit meer mogelijk. De door CVZ gewenste studieopzet voor de thans lopende studie is om voorgaande redenen daarom niet mogelijk. Hierdoor is het a priori onmogelijk om aan de door CVZ gewenste wetenschappelijke vereisten te voldoen.

Naast de in deze achtergrondrapportage beschreven bevindingen vraagt Spirig Pharma Benelux naar de wetenschappelijke beoordeling van het huidig via het GVS vergoede product Contralum Ultra.

Op 21 mei heeft Spirig een brief geschreven met daarin een tweede reactie. Spirig schrijft dat het niet is uit te sluiten dat reguliere cosmetische zonbescherming met een hoge beschermingsfactor (50+) een gelijkwaardig effect kan hebben, maar dat geen van deze middelen de effectiviteit via wetenschappelijke studies heeft aangetoond.

Spirig geeft aan dat binnen de medisch/ethische mogelijkheden de effectiviteit van het medisch hulpmiddel Daylong actinica op basis van klinische studies is aangetoond. Ze stelt ook dat het niet de primaire taak is van Spirig om aan te tonen dat reguliere zonnebrandcrèmes mogelijk een gelijkwaardige bescherming bieden en dat het ook niet hun intentie is om ruimte te bieden voor een vergoeding van reguliere (cosmetische) zonnebrandcrèmes.

Daarnaast stelt Spirig dat een SPF niet de juiste maatstaf is voor het weergeven van een afdoende UV bescherming omdat het enkel een relatieve verhouding tussen UV straling en UV absorptie weergeeft. Voor de geclaimde werking van Daylong actinica is een SPF factor niet relevant en wordt daarom ook niet op de verpakking of bijsluiter vermeld. Om deze reden vindt Spirig dat Daylong actinica niet direct te vergelijken is met een reguliere zonnebrandcrème met een hoge SPF. Als er toch een vergelijking gemaakt wordt, zo stelt Spirig, dan is naast UV absorptie ook de fotostabiliteit van de filters belangrijk. Onder invloed van UV straling neemt de werking af. Op basis van in vitro onderzoeken blijkt dat na 5,5 uur bestraling de in vitro SPF waarde van Daylong actinica niet onder het hoogste niveau van de twee vergeleken zonnebrandcrèmes met SPF 50+ komt. Spirig geeft aan dat binnen de Cosmetics verordening is bepaald dat de SPF op de verpakkingen van zonnebrandcrèmes ten hoogste 50+ mag bedragen. Aangezien het voor reguliere zonnebrandcrèmes niet mogelijk is om een hogere SPF te claimen is het voor de gebruiker/ patiënt dan ook niet te controleren of er feitelijk mogelijk een hogere bescherming wordt geboden. Het feit dat Daylong actinica wel een dergelijk hoge bescherming biedt wil dus niet zeggen dat een reguliere zonnebrandcrème met SPF 50+ dat ook kan bieden, aldus Spirig.

Reactie CVZ

In geen enkele richtlijn staat expliciet vermeld dat transplantatiepatiënten 365 dagen per jaar zonnebrand middelen moeten gebruiken ter bescherming van elk moment dat buiten wordt doorgebracht om beschermd te zijn tegen UV-straling. De richtlijn van de European Dermatology Forum vermeldt het onderzoek naar Daylong actinica als zonbescherming bij transplantatiepatiënten. Dit is toegevoegd in

paragraaf 3.6.

De studie van Ulrich et al. toont wellicht aan dat er een betere compliance is in de Daylong actinica groep, maar dit zegt niets over de effectiviteit van Daylong actinica ten opzichte van reguliere zonnebrandcrèmes met hoge beschermingsfactor. Bovendien kregen de patiënten in beide onderzoeksarmen niet dezelfde instructies, dat kan leiden tot een vertekening van de resultaten. De compliance in de vorm van frequentie van smeren was hoger in de Daylong actinica groep, hetgeen op zich al kan leiden tot een groter effect in deze behandelarm. Overigens is het maar de vraag of de hogere compliance met Daylong actinica –indien vergoed- ook buiten onderzoeksverband zou optreden.

De voorgestelde onderzoeksopzet van het CVZ houdt een studie in waarbij beide groepen patiënten op basis van randomisatie zijn samengesteld. Patiënten in de experimentele groep worden behandeld met Daylong actinica en in de andere groep met een andere zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor. De verpakking van beide middelen dient er hetzelfde uit te zien zodat patiënten en behandelaren niet weten welk middel zij smeren. Beide groepen dienen dezelfde informatie en instructies te krijgen over de hoeveelheid te smeren lotion. De uitkomstbeoordelaar dient tevens geblindeerd te zijn. De behandeling is dan in beide onderzoeksarmen zo gelijk mogelijk zodat daarmee vastgesteld kan worden of Daylong actinica effectiever of even effectief is als een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor. Het CVZ acht dit onderzoek medisch ethisch haalbaar.

Wat het middel Contralum Ultra betreft wordt u verwezen naar het antwoord onder de subparagraaf NVDV.

Reactie CVZ nav brief van 21 mei

Het CVZ deelt de mening van Spirig niet wat betreft het aantonen van de effectiviteit van Daylong actinica op basis van klinische studies. Er is slechts 1 klinische studie uitgevoerd (geen RCT) en de beperkingen in de studieopzet maken het niet mogelijk om te concluderen dat Daylong actinica effectief is. Het CVZ vindt SPF niet de maatstaf, maar wel de klinische eindpunten. Spirig stelt dat het voor gebruikers niet mogelijk is om te controleren of zonnebrandcrèmes een hoge bescherming bieden en dat Daylong actinica wel degelijk een hoge bescherming biedt. Volgens Spirig wil dat niet wil zeggen dat een zonnebrandcrème met SPF 50+ dat ook kan bieden. De in vitro studie van Spirig heeft laten zien dat na 5,5 uur constante bestraling de in vitro SPF waarde van Daylong actinica niet onder het hoogste niveau komt van de twee vergeleken zonnebrandcrèmes met SPF 50+. De vraag blijft of dit leidt tot betere resultaten op klinische eindpunten. Dat wil het CVZ graag goed onderzocht en aangetoond zien. Dat kan alleen in een methodologisch goed opgezette dubbelblinde gerandomiseerde studie, zoals ook hierboven uitgeschreven.

NTV

De Nederlandse transplantatievereniging (NVT) merkt op dat de opmerking "Na een orgaantransplantatie neemt de kans op het ontwikkelen van SCC met 65% en BCC met 10% toe" feitelijk onjuist is. De genoemde percentages suggereren dat deze maligniteiten nog niet eens twee keer zo vaak voorkomen als bij niet-getransplanteerden. Het plaveiselcelcarcinoom van de huid komt echter ongeveer 100 keer zo vaak voor bij patiënten na een orgaantransplantatie als in de algemene populatie. Als referentie wordt verwezen naar het artikel van de Graaf et al. (NTvG 2005;149:511-7).

Op pagina 13 wordt het volgende vermeld "*Ulrich et al. concluderen in hun studie dat de compliance in de zonnebrandcrème-groep hoger was (5-6 keer per week, gedurende het hele jaar) dan in de controle groep (3 keer per week, gedurende het hele jaar). De resultaten van deze studie zijn echter vertekend omdat in de ene behandelarm de zonnebrandcrème gratis werd aangeboden en in de andere onderzoekarm geen ander/placebo zonnebrandcrème werd aangeboden en men zelf diende te zorgen voor een zonnebrandcrème. Het is zeer waarschijnlijk dat dit heeft geleid tot positieve resultaten ten gunste van het gratis verstrekte middel Daylong actinica.*"

De NVT merkt op dat deze interpretatie niet onjuist is, maar dat de behandeling zoals geboden aan patiënten in de controle groep wel conform de huidige dagelijkse praktijk is. Het advies van behandelaars aan patiënten is te zorgen voor bescherming tegen zonlicht, met zonnebrandcrème. Een specifiek product wordt niet geadviseerd, en de kosten voor aanschaf liggen bij de patiënt. Een controle groep waarbij gratis een specifieke zonnebrandcrème aan de patiënt wordt verstrekt reflecteert niet de huidige praktijk en zou feitelijk gezien moeten worden als een tweede experimentele groep. De NVT is van mening dat de studieopzet wat dit aspect betreft dan ook verdedigbaar is.

Huidmaligniteiten vormen bij patiënten na orgaantransplantatie een groot probleem. Deze non-melanoom huidkanker leidt tot een verminderde overleving, tot cosmetische verminking en genereert veel kosten. Vanwege de aanwezigheid van het transplantaat is staken van immunosuppressieve therapie geen optie. In de dagelijkse praktijk wordt vaak getracht om enige mate van dosisreductie van de afweeronderdrukkende geneesmiddelen uit te voeren, maar veelal worden patiënten al met een zo laag mogelijke dosis behandeld. Bovendien zijn artsen, maar zeker ook patiënten zelf, huiverig om veranderingen aan de immunosuppressie aan te brengen, omdat zij vrezen dat dit kan leiden tot afstoting en wellicht zelfs tot verlies van het transplantaat. Gevolg is dat veel patiënten na een eerste huidmaligniteit veelal meerdere nieuwe laesies ontwikkelen op armen, benen en in het gelaat. In onze praktijk zien wij regelmatig patiënten die in de loop der jaren al meer dan 25 maligne laesies hebben laten verwijderen.

Alle patiënten krijgen na transplantatie het advies zich te beschermen tegen zonlicht. Hen wordt aangeraden om de huid zo veel mogelijk te bedekken en waar dat niet kan zonnebrandcrème te gebruiken. Het opvolgen van deze adviezen is niet altijd optimaal. Er is een aantal studies dat aantoont dat switchen van de immunosuppressieve therapie (naar sirolimus) een afname geeft in het optreden van nieuwe huidtumoren bij deze patiënten. Hoe lang het effect hiervan aanhoudt is echter nog niet bekend, en sirolimus wordt door een aanzienlijk deel van de patiënten niet goed verdragen. Beschermen van de huid is daarom van groot belang en opname in het te verzekeren pakket van een beschermende crème zal de behandeling van deze patiënten zeer waarschijnlijk verbeteren. De keus zou hierbij kunnen vallen op Daylong actinica omdat hiervan is aangetoond dat het de incidentie van nieuwe huidkanker beperkt. Overigens is wat de NTV betreft ook opname van een andere zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (bijv. Nivea factor 50) in het basispakket voor de betreffende populatie een goed alternatief, maar van andere crèmes zijn ons geen studies in deze populatie bekend.

Reactie CVZ

In de inleiding is toegevoegd dat ten opzichte van de algemene populatie het plaveiselcelcarcinoom van de huid ongeveer 100 keer zo vaak voorkomt dan bij patiënten na een orgaantransplantatie. We refereren daarbij aan het artikel van de Graaf et al.

Om eerst vast te stellen of Daylong actinica effectiever of even effectief is als een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor is een studieopzet nodig waarbij beide groepen patiënten op basis van randomisatie zijn samengesteld. Patiënten in de experimentele groep worden behandeld met Daylong actinica en de andere groep met een andere zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor. De verpakking van beide middelen dient er hetzelfde uit te zien zodat patiënten en behandelaren niet weten welk middel zij smeren. Beide groepen dienen dezelfde informatie en instructies te krijgen over de hoeveelheid te smeren lotion. De uitkomstbeoordelaar dient tevens geblindeerd te zijn. De behandeling is dan in beide onderzoeksgroepen zo gelijk mogelijk zodat daarmee vastgesteld kan worden of Daylong actinica effectiever of even effectief is als een reguliere zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor. Het CVZ acht dat dit onderzoek medisch ethisch haalbaar is. Als de effectiviteit eenmaal is vastgesteld zou een studie naar compliance kunnen worden uitgevoerd, zoals de studie van Ulrich et al., maar waar beide groepen wel de zelfde informatie en instructies krijgen, de zonnebrandcrème gratis verstrekt krijgen en de uitkomstbeoordeling geblindeerd wordt uitgevoerd.

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De effectiviteit van Daylong actinica bij immuun-gecompromitteerde patiënten en patiënten met polymorfe licht eruptie is onvoldoende onderzocht in goede methodologische studies en daardoor niet aangetoond. Daylong actinica bij deze indicaties voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Searchdatum: 5-11-2012	Geïnccludeerd	Geëxcludeerd
1. Couteau C, Papisaris E, El-Bourry-Alami S, et al. Influence on SPF of the quantity of sunscreen product applied. <i>Int J Pharm</i> 2012; 437(1-2): 250-2.		Geen klinische studie
2. Korting HC and Schollmann C. Medical devices in dermatology: topical semi-solid formulations for the treatment of skin diseases. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2012; 10(2): 103-9.		Geen klinische studie
3. Couteau C, Couteau O, Alami-El Bourry S, et al. Sunscreen products: what do they protect us from? <i>Int J Pharm</i> 2011; 415(1-2): 181-4. 4. Couteau C and Coiffard L-JM. [In vitro comparison of the efficacy and photostability of three sunscreen creams]		Geen klinische studie
5. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. <i>Br J Dermatol</i> 2009; 161 Suppl 3, 78-84.	X	
6. Ulrich M, Ruter C, Astner S, et al. Comparison of UV-induced skin changes in sun-exposed vs. sun-protected skin- preliminary evaluation by reflectance confocal microscopy. <i>Br J Dermatol</i> 2009; 161 Suppl 3, 46-53.		Geen klinische studie
7. Ulrich C, Degen A, Patel MJ, et al. Sunscreens in organ transplant patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008; 23(6): 1805-8.		Geen klinische studie
8. Patsinakidis N, Wenzel J, Landmann A, et al. Suppression of UV-induced damage by a liposomal sunscreen: A prospective, open-label study in patients with cutaneous lupus erythematosus and healthy controls. <i>Exp Dermatol</i> 2012; aheadofprint		Andere indicatie
9. Schleyer V, Weber O, Yazdi A, et al. Prevention of polymorphic light eruption with a sunscreen of very high protection level against UVB and UVA radiation under standardized photodiagnostic conditions. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2008;88(6):555-60.		Geen klinische studie

Bijlage 2: Kenmerken van de opgenomen studie

Tabel 2 Overzicht kenmerken studies naar effectiviteit/werkzaamheid Daylong actinica

Eerste auteur, Jaar van publicatie, bewijsklasse	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias
Ulrich et al., 2009 (B)	Matched - control studie Follow-up: 24 maanden	120 ontvangers een orgaan (hart, nier, lever). 60 patiënten (20 hart, 20 nier en 20 lever) in de behandelgroep werden gematcht op leeftijd, geslacht, huidtype, orgaantransplantaat, periode na transplantatie, eerdere huid maligniteiten met 60 controlepatiënten. Leeftijd: mediaan 60.7 jaar (range 40-77).	Mondelinge en schriftelijke informatie over zonbeschermende maatregelen vs. Idem plus zonnebrandcrème (Daylong actinica) voor dagelijks gebruik met een applicatie van 2 mg/cm ² aan hoofd, nek, onderarmen en handen.	Immuun-gecompromitteerde ontvangers van een orgaan transplantaat (40 hart, 40 nier, 40 lever).	Primaire uitkomstmaten: - Aantal Aks, SCCs en BCCs. - Ontwikkeling van nieuwe Aks of het verdwijnen ervan. - De incidentie van nieuwe SCCs en BCCs. Secundaire uitkomstmaten: - huidinfecties (HPV geïnduceerde wratten, herpes virus simplex, dematomyocoses) en acneiforme huidcondities.	Ak: (in 42 van de 120 patiënten): -102 in zonnebrand groep, + 82 in controle groep, P < 0.01 (gemiddeld verschil 3.07 [2.47-3.65]). SCC: 0 in zonnebrandgroep, 8 in controle groep, p < 0.01 BCC: 2 in zonnebrandgroep, 9 in controle groep, ns.	Geen verschil in patiëntkenmerken bij baseline. Enkele auteurs hebben gewerkt voor of hebben financiering ontvangen van Spirig Pharma Ltd.	Bias vanwege open-label opzet. Onbekend of uitkomstbeoordeling geblindeerd is. De Daylong Actinica groep kreeg Daylong Actinica gratis; de andere groep moest zelf een zonnebrandcrème aanschaffen. Groepen kregen niet dezelfde adviezen over de hoeveelheid te smeren lotion. Al deze vormen van bias kan hebben geleid tot een

Eerste auteur, Jaar van publicatie, bewijsklasse	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias
								overschatting van de effecten in de Daylong Actinica groep.

Bijlage 3: Literatuurlijst

- ⁱUlrich C, Jurgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *BJD* 2009;161:78-84.
- ⁱⁱEuvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
- ⁱⁱⁱUlrich C, Kanitakis J, Stockfelth E, et al. Skin cancer in organ transplant-recipients-where do we stay today? *Am J Transplant* 2008;8:2192-8.
- ^{iv}de Graaf YG, de Fijter JW, Posma AN, Feltkamp MC, Claas FH, Bouwes Bavinck JN. Skin cancer and other skin disorders in patients following solid organ transplantation. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:511-7.
- ^vWells JL, Shirai K. Systemic therapy for squamous cell carcinoma of the skin in organ transplant recipients. *Am J Clin Oncol.* 2011. doi: 10.1097/COC.0b013e318201a3ef.
- ^{vi}Jirakulaporn T, Endrizzi B, Lindgren B, et al. Cepecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2011;25:541-8.
- ^{vii}Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993;129:242-9.
- ^{viii}España A, Martínez-González MA, García-Granero M, et al. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2000;115:1158-60.
- ^{ix}Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:167-76.
- ^xPenn I, Starzl TE. Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 1972;14:407-17.
- ^{xi}Edwards NM, Rajasinghe HA, John R, et al. Cardiac transplantation in over 1000 patients: a single institution experience from Columbia University. *Clin Transpl* 1999;249-61.
- ^{xii}Ducloux D, Carron PL, Rebibou JM, et al. CD4 lymphocytopenia as a risk factor for skin cancers in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:1270-2.
- ^{xiii}Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;80:883-9.
- ^{xiv}Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:222-9.
- ^{xv}Jensen AO, Farkas D, et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2010;90:1531-5.
- ^{xvi}Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:389-95.
- ^{xvii}Bavinck JN, Vermeer BJ. Skin cancer in transplant recipients. *Lancet* 1995;346:403-6.
- ^{xviii}Meyer T, Arndt R, Nidndl I et al. Association of human papilloma-virus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transplant Int* 2003;16:146-53.
- ^{xix}Richtlijn Actinische Keratose. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV); 2010. Versie 15-10-2010.

^{xx} Thompson SC, Jolley D, Marks S. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147-51.

^{xxi} Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995;131:170-5.

^{xxii} Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in suppression of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Lancet* 1999;354:723-9.

^{xxiii} Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. *Br J Dermatol* 1998;138:301-4.

^{xxiv} Robinson JK, Rigel DS. Sun protection attitudes and behaviours of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30:610-15.

^{xxv} Thivolet J, Nicholas JF. Skin ageing and immune competence. *Br J Dermatol* 1990;122:77-91.

^{xxvi} Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, et al. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005;141:978-82.

^{xxvii} Mahe E, Morelon E, Fermanian Je, et al. Renal transplant recipients and sun protection. *Transplantation* 2004;78:741-4.