



2013-2014

Onderzoeksrapport

Welke therapie is het meest effectief en geeft de minste pijn en bijwerkingen bij de behandeling van actinische keratosen?

Fotodynamische therapie, cryotherapie of imiquimod crème?

Marjolein Leeuwerik
Bianca van der Ploeg
Melissa Veldkamp
Versie 1.0

Studenten:	Marjolein Leeuwerik Huidtherapeut in opleiding, 4 ^e jaar Studentnummer 1582399 marjolein.leeuwerik@student.hu.nl
	Bianca van der Ploeg Huidtherapeut in opleiding, 4 ^e jaar Studentnummer 1585505 bianca.vanderploeg@student.hu.nl
	Melissa Veldkamp Huidtherapeut in opleiding, 4 ^e jaar Studentnummer 1581248 melissa.veldkamp@student.hu.nl
Onderwijsinstelling:	Hogeschool Utrecht, faculteit gezondheidzorg Bolognalaan 101 3508 AD Utrecht
Opleiding:	Huidtherapie, bachelor
Begeleiding:	Marjolein Verboom
Co-beoordelaar:	Sigrid Vorrink
Inleverdatum:	20 december 2013
Aantal woorden:	7015

**Auteursrechten ©**

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Achtergrond: Actinische keratose (AK) is een premaligne epitheliale huidaandoening welke zich ontwikkelt op een lichte huid die veel is blootgesteld aan UV-straling. Er is tot op heden geen 'gouden standaard' voor de behandeling van actinische keratosen. Fotodynamische therapie (PDT), cryotherapie en imiquimod crème zijn de meest toegepaste behandelingen bij multiële AK.

Probleemomschrijving: Na de [Richtlijn Actinische Keratose \(2010\)](#) heeft er nog geen update plaatsgevonden over de resultaten van de effectiviteit. Daarnaast zijn de pijnsensatie en bijwerkingen niet eerder met elkaar vergeleken bij deze interventies.

Doelstelling: Dit onderzoeksrapport zal een vernieuwing en toevoeging geven aan de bestaande richtlijn middels een vergelijkend literatuuronderzoek. Hierbij zijn actuele studies geïncorporeerd.

Vraagstelling: Wat is het verschil in effectiviteit, pijn en bijwerkingen tussen fotodynamische therapie met 5-ALA, cryotherapie en imiquimod crème bij patiënten met multiële actinische keratosen, welke gelokaliseerd zijn op het gelaat en/of scalp?

Resultaten: De volledige respons bij PDT varieerde tussen de 3,8%-92%, bij cryotherapie bedroeg dit tussen de 39%-100% en bij imiquimod crème lag deze tussen 0,0%-68,8%. De gemiddelde VAS-schaal bij PDT varieerde tussen de 6.9-8.2. Bij cryotherapie werd de eerste behandeling als pijnlijker ervaren (4.9) in vergelijking met de tweede (4.4). Erytheem kwam het vaakst voor bij PDT (83%), in mindere mate bij imiquimod crème (57,5%) en het minst bij cryotherapie (42,4%). Crustae kwam het vaakst voor bij imiquimod crème (99,1%), gevolgd door PDT (49,0%) en het minste bij cryotherapie (21,2%).

Conclusie: Doordat er sprake was van veel variatie in de studiedesigns waren deze vaak niet met elkaar te vergelijken.

Keywords: Actinische keratose, fotodynamische therapie, cryotherapie, imiquimod crème, effectiviteit, pijn en bijwerkingen

Background: Actinic keratosis (AK) is a premalignant epithelial skin disease what develops in a light skin type which is many exposed to UV radiation.

Problem: At this moment there is still not a 'golden standard' for the treatment of actinic keratoses. Photodynamic therapy (PDT), cryotherapy and imiquimod cream are the most applied treatments for multiple AK. Since the latest [Actinic Keratoses guideline \(2010\)](#) there has not been an update on the results of its effectiveness. The pain sensation and side effects of these therapies have never been compared with each other.

Objective: This report will provide renewed and additional information on the existing guideline by doing a comparable literature study. For this research the latest studies have been included.

Research question: What is the difference in effectivity, pain and side effects between photodynamic therapy with 5-ALA, cryotherapy and imiquimod cream in patients with multiple actinic keratosis, which are located on the face and/or scalp.

Results: The complete respons rate of PDT varied between 3,8-92%, 39-100% with cryotherapy and 0,0-68,8% for imiquimod cream. The mean VAS for PDT varied between 6.9-8.2. The first treatment with cryotherapy was more painful (4.9) compared with to second (4.4). Erythema is mostly common by photodynamic therapy (83%), for imiquimod cream this is less frequent (57,5%). For cryotherapy the frequency of erythema is the lowest (42,4%). Crustae appears to be the most frequent by imiquimod cream (99,1%), followed by PDT with 49% and the lowest frequency of crustae is for cryotherapy with 21,2%.

Conclusion: Because there was a remarkable variety within the different studydesigns, it was difficult to compare these studies.

Keywords: Actinic keratoses, photodynamic therapy, cryotherapy, imiquimod cream, effectivity, pain and side effects

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport 'Een vergelijking van verschillende therapieën bij actinische keratosen'. In dit rapport worden fotodynamische therapie, cryotherapie en imiquimod crème vergeleken. Er wordt gekeken naar de effectiviteit, pijnsensatie en de bijwerkingen.

Dit rapport is tot stand gekomen in opdracht van de opleiding Huidtherapie aan Hogeschool Utrecht. Aan de hand van dit voorwoord willen we een aantal mensen bedanken die een belangrijke rol gespeeld hebben bij het ontstaan van dit onderzoeksrapport. Een bijzonder woord van dank gaat uit naar Marjolein Verboom, onze tutor van Hogeschool Utrecht, voor de begeleiding bij het schrijven van dit onderzoeksrapport. Sigrïd Vorrink, de co-beoordelaar die ons meerdere malen van feedback voorzien heeft. Daarnaast willen wij ook medestudenten bedanken voor het geven van feedback. Ook willen wij familie en vrienden bedanken voor de support en het begrip. Zij hebben ons gesteund tijdens het schrijven van dit onderzoeksrapport. Tot slot willen we elkaar bedanken voor de goede en prettige samenwerking.

Marjolein J.G.D. Leeuwerik, Bianca B. van der Ploeg & Melissa Veldkamp
December 2013

Inhoudsopgave

Inleiding.....	8
Achtergrond informatie actinische keratose	8
Achtergrond informatie interventies.....	8
Probleemstelling	9
Vraagstelling.....	9
Doelstelling	9
Relevantie voor de beroepsgroep	9
Definiëring van begrippen	10
Leeswijzer.....	11
1. Materiaal en methode.....	12
1.1 Databanken	12
1.2 Zoektermen.....	12
1.3 Afbakening.....	12
2. Resultaten	14
2.1 Effectiviteit	14
2.2 Pijn	19
2.3 Bijwerkingen	20
3. Discussie.....	22
4. Conclusie	24
5. Aanbevelingen.....	25
Literatuurlijst.....	27
Bijlagen	29
Bijlage I Achtergrondinformatie	29
Bijlage II Zoekstrategieën, flowchart en verantwoording	32
Bijlage III Datapreparatie artikelen	53
Bijlage IV Individuele discussies	72

Inleiding

Dit onderzoeksrapport is tot stand gekomen in opdracht van de opleiding Huidtherapie aan Hogeschool Utrecht. Dit rapport geeft een update over de effectiviteit van verschillende behandelingen voor actinische keratose en vult de [Richtlijn Actinische Keratose \(2010\)](#) aan met gegevens over pijn en bijwerkingen.

Achtergrond informatie actinische keratose

Epidemiologie

Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende premaligne epitheliale huidaandoening. De patiëntengroep bestond voorheen grotendeels uit ouderen. Dit waren vooral personen die wegens arbeidsomstandigheden veel in aanraking kwamen met de zon ([de Groot & Toonstra, 2010](#)). Nederland heeft naar schatting 140.000 patiënten met de diagnose AK ([Huidziekten, 2013](#)). Volgens de [Richtlijn Actinische Keratose \(Beljaards et al., 2010\)](#) zal de incidentie jaarlijks met 5,2% toenemen.

Pathofysiologie

Zon schade zorgt voor veranderingen in het DNA waardoor de celdeling kan veranderen, hierdoor kunnen de keratinocyten zich gaan muteren. Deze keratinocyt mutaties kunnen tot de ontwikkeling van AK leiden. AK kunnen solitair of multipel voorkomen en komen voor op de aan zon blootgestelde lichaamsdelen voornamelijk het gezicht, scalp en de handruggen. AK kenmerken zich door huidkleurige tot roodbruine verkleuringen welke een keratotisch, verheven en ruw aanzien hebben. AK is een premaligne epitheliale huidaandoening welke zich kan muteren naar een plaveiselcarcinoom ([Beljaards et al., 2010](#); [de Groot & Toonstra, 2010](#)).



Achtergrond informatie interventies

Fotodynamische therapie (PDT)

Een therapie waarbij een foto actieve crème, 5-aminolevulaanzuur (5-ALA) op het behandelgebied aangebracht wordt. Nadat deze geactiveerd is, zal het behandelgebied blootgesteld worden aan rood of blauw licht ([Thissen et al., 2005](#)). Het voorgaande zorgt ervoor dat in het weefsel een selectieve fothermische reactie plaatsvindt. Het geselecteerde weefsel wordt beschadigd. Na enkele weken worden de oude afgestorven cellen door nieuwe gezonde cellen vervangen ([Beljaards et al., 2010](#)).

Cryotherapie

Een therapie waarbij gebruik gemaakt wordt van een vloeibare stikstof met een temperatuur van -195,8 graden Celsius ([Nashan, Meiss & Müller, 2013](#)). Er worden zowel normale als abnormale cellen van de huid vernietigd, het gaat om een aspecifieke behandelingstechniek. Door bevriezing ontstaat schade aan de weefsels: ontsteking, blaarvorming en necrose. Dit moet vervolgens weer spontaan genezen ([Beljaards et al., 2010](#)).

Imiquimod crème

Een therapie waarbij gebruik gemaakt wordt van een antitumorale crème welke door patiënten thuis wordt gesmeerd. Het zorgt ervoor dat de lichaamseigen afweer wordt gestimuleerd tegen de groei van afwijkende huidcellen zodat deze worden opgeruimd ([FK, 2013](#)). Imiquimod crème werkt op de beschadigde cellen en heeft geen effect op de gezonde cellen ([Beljaards et al., 2010](#)).

Voor aanvullende achtergrondinformatie zie [bijlage I](#).

Probleemstelling

Er is tot op heden nog geen ‘gouden standaard’ voor de behandeling van AK, echter worden PDT, cryotherapie en imiquimod crème het meest toegepast bij multipale AK ([Beljaards et al., 2010](#)). De effectiviteit, pijnsensatie en de bijwerkingen zijn belangrijke facetten bij de behandeling van AK. Er is na het verschijnen van de richtlijn in 2010 nog niet in kaart gebracht wat de resultaten zijn van nieuwe onderzoeken. Niet eerder zijn de pijnsensatie en de bijwerkingen van de drie interventies met elkaar vergeleken ([Beljaards et al., 2010](#)).

In dit onderzoek is gekozen om PDT, cryotherapie en imiquimod crème te vergelijken. Wat al bekend is over cryotherapie is dat het een slechter cosmetisch resultaat geeft dan PDT of imiquimod crème. In dit onderzoek ligt de focus op nieuwe inzichten met betrekking tot de effectiviteit, pijn en bijwerkingen. Dit onderzoek kan bijdragen aan een betere keuze van de behandelingen. Wat precies wordt verstaan onder pijn en bijwerkingen is terug te vinden onder “definiëring van begrippen”.

Vraagstelling

Er is een PICO gemaakt waaruit de vraagstelling volgt:

- | | |
|----------|---|
| P | Patiënten met multipale actinische keratosen welke gelokaliseerd zijn op het gelaat en/of scalp |
| I | Fotodynamische therapie in combinatie met 5-aminolevulaanzuur (5-ALA) |
| C | Cryotherapie en imiquimod crème |
| O | Meeste effect en minste pijn en bijwerkingen |

De hoofdvraag van dit onderzoek is:

Wat is het verschil in effectiviteit, pijn en bijwerkingen tussen fotodynamische therapie met 5-aminolevulaanzuur, cryotherapie en imiquimod crème bij patiënten met multipale actinische keratosen, welke gelokaliseerd zijn op het gelaat en/of scalp?

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is meer transparantie verkrijgen over het verschil in effectiviteit, pijn en bijwerkingen van de interventie PDT ten opzichte van cryotherapie en imiquimod crème. Dit wordt gedaan door middel van wetenschappelijke onderbouwing en als aanvulling op de richtlijn. Huidtherapeuten en andere (para)medici kunnen op deze wijze een afgewogen keuze maken uit de verschillende behandelingen en de patiënten beter advies geven over de mogelijkheden.

Relevantie voor de beroepsgroep

Dit onderzoek is theoretisch relevant omdat het een bijdrage levert aan de kennisontwikkeling binnen de huidtherapie. Er ontstaat actuele onderbouwing over het verschil in effectiviteit, pijn en bijwerkingen van PDT, cryotherapie en imiquimod crème bij AK. Dit onderzoek is praktisch/maatschappelijk relevant doordat er voor zowel de huidtherapeut als patiënt meer bekendheid ontstaat over de effectiviteit, pijn en bijwerkingen van verschillende interventies. De huidtherapeut behandelt normaliter geen AK, wel kan de huidtherapeut advies geven aan patiënten over de behandelingsmogelijkheden. Er is binnen de huidtherapie behoefte aan een overzicht van de meest actuele resultaten op het gebied van het behandelen van AK. Op deze manier kan er een verantwoord evidence based advies gegeven worden met kennis van de nieuwste inzichten.

Definiëring van begrippen

Actinische keratosen (AK)	Verheven keratotische huidaandoening ontstaan door zonschade. Een voorstadium van plaveiselcarcinoom (de Groot & Toonstra, 2010).
ALA	5-aminolevulaanzuur is een foto actieve stof welke wordt geabsorbeerd door instabiele cellen (Jochems & Joosten, 2009).
Bevriezingstijd	De tijd dat stikstof op de huid wordt aangebracht, hierbij wordt gekeken naar de tijd vanaf de vorming van een ijsbal tot het begint te ontdooien (Nashan et al., 2013).
Bijwerkingen	Onbedoelde lokale huidreacties, welke kort na de behandeling zijn ontstaan en na verloop van tijd reduceren/verdwijnen. Deze zijn klinisch gecategoriseerd als: erytheem, crustae, oedeem, squamae, bullae, vochtafscheiding en ulceratie (Piacquadio et al., 2004; Goldberg et al., 2010; Korman et al., 2005).
Cryotherapie	Er wordt gebruik gemaakt van een vloeibare stikstof van -195,8 graden Celsius (Nashan et al., 2013). Met deze stikstof wordt een laesie bevroren. Door bevriezing ontstaat schade aan de weefsels: ontsteking, blaarvorming en necrose. Dit moet vervolgens weer spontaan genezen (Beljaards et al. 2010).
Cytokines	Een cytokine is een molecuul die een rol speelt in de immuun afweer, deze zorgt voor een verhoging van de cellulaire immuniteit (Beljaards et al., 2010).
Effectiviteit	Onder effectiviteit wordt de mate van respons op een interventie verstaan (Apalla et al., 2011; Szeimies., 2010; Hadley et al., 2012; Nashan et al., 2013; Golberg et al., 2010).
Fotodynamische therapie (PDT)	Er wordt gebruik gemaakt van ALA (5-aminolevulaanzuur) met blauw of rood licht. PDT heeft een selectieve werking, er vindt een afbreking van atypische keratinocyten plaats (Beljaards et al. 2010).
Imiquimod crème	Stimuleert de lichaamseigen afweer tegen de groei van afwijkende huidcellen zodat deze worden opgeruimd. De crème wordt thuis door de patiënt aangebracht (Beljaards et al., 2010).
Keratinocyt	Het celtype dat het overgrote deel uitmaakt van de opperhuidcellen, deze vormt keratine (Jochems & Joosten, 2009).
MAL	Methyl aminolevulinaat is afgeleid van ALA. Dit is een foto actieve stof welke wordt geabsorbeerd door instabiele cellen (Beljaards et al., 2010).

Pijn	“Een onaangename sensorische en emotionele ervaring door (sterke) prikkeling van de uiteinden van gevoelszenuwen van de patiënt” (Jochems & Joosten, 2009, p. 692). Deze wordt met de VAS-schaal van 0-10 gemeten (Apalla et al., 2011; Morton et al., 2006).
Protodorfyrine IX	Het rechtstreekse voorstadium van *haem. *Haem - prothetische groep welke samen met eiwit globine het hemoglobine molecuul vormt. Indien er ijzer uit het haem wordt verwijderd, blijft er (proto)porfyrine over (Jochems & Joosten, 2009).
Toll-like receptor 7 (TRT7)	Klasse eiwitten die een rol spelen in het aangeboren afweersysteem. Dit zijn (kern)membraanreceptoren welke als patroonherkenningsmoleculen voor micro-organismen functioneren. Ze zorgen bij contact met een ziekteverwekker voor het vrijkomen van cytokines (de Bock, 2010).
Vries-dooi-cycli	Hierbij wordt de huid twee keer bevroren waarbij tussentijds ontdooing ontstaat (Beljaards et al., 2010).

Leeswijzer

De databanken, zoektermen en afbakening zullen in het eerste hoofdstuk materiaal en methode worden beschreven, gevolgd door hoofdstuk 2 resultaten. Hier zijn de uitkomsten weergegeven over de effectiviteit, pijn en bijwerkingen van PDT, cryotherapie en imiquimod crème. Daarop volgend zullen de aspecten, die het onderzoek mogelijk hebben beïnvloed, worden besproken in de discussie. Vervolgens is er een conclusie geformuleerd welke gebaseerd is op de resultaten. Hierna staan er in het volgende hoofdstuk een aantal aanbevelingen voor toekomstig onderzoek beschreven. De literatuurlijst is na de aanbevelingen terug te vinden, waarin de bronverwijzingen volgens APA staan weergegeven. Tot slot zal het rapport worden afgesloten met een aantal bijlagen waarnaar in de tekst is verwezen.

1. Materiaal en methode

Dit is een beschrijvend vergelijkend literatuuronderzoek omdat er verschillende behandelingsmethoden bij AK met elkaar worden vergeleken en worden beschreven op effectiviteit, pijn en bijwerkingen. De behandelingsmethoden die vergeleken worden zijn: PDT, cryotherapie en imiquimod crème. Voor dit onderzoek zijn vooral de kwantitatieve resultaten over de effectiviteit, pijn en bijwerkingen van de interventies nodig om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Artikelen die uit de zoekstrategie voortkwamen zijn beoordeeld door middel van de beoordelingslijsten van het CBO.

Er is gezocht via verschillende databanken naar mogelijk bruikbare wetenschappelijke literatuur. Hiervoor is gebruik gemaakt van de onderstaande (MeSH)termen, limits, in- en exclusiecriteria.

1.1 Databanken

Om zoveel mogelijk wetenschappelijke literatuur te vinden is er gezocht via de onderstaande databanken:

- PubMed
- Cochrane Library
- Cinahl
- Academic Search Premier
- TripDatabase
- CBO Richtlijnen
- HboVoorsprong
- Artsennet
- Huidziekten Richtlijnen
- NHG standaarden

1.2 Zoektermen

Op elke databank heeft per interventie dezelfde zoektocht plaatsgevonden. Er is gebruik gemaakt van de volgende (MeSH)termen:

- Actinische keratosen/keratosis, actinic/actinic keratosis/actinic keratoses
- Fotodynamische therapie/photochemotherapy
- Cryotherapie/cryotherapy
- Imiquimod crème/Imiquimod/Imiquimod cream/Imiquimod (supplementary concept)
- Outcome/treatment outcome/outcome assessment
- Pijn/pain/acute pain
- Bijwerkingen/side effects/adverse effects

1.3 Afbakening

Om de zoekstrategie te specificeren zijn de volgende limits aan de (MeSH)termen toegevoegd:

- < 5 years
- Humans
- Randomized Controlled Trial
- Systematic Review
- English/Dutch

Vervolgens zijn de volgende in- en exclusiecriteria toegepast om de bruikbare artikelen te selecteren:

Inclusiecriteria

- Onderzoeken over AK
- AK gelokaliseerd op het gelaat/scalp
- Multipiele AK
- Onderzoek over PDT-ALA, cryotherapie, imiquimod crème
- Onderzoek uitgevoerd op mensen

Exclusiecriteria

- Onderzoeken over andere aandoeningen ontstaan door zonschade of ouderdom
- AK gelokaliseerd op andere lichaamsdelen
- Solitaire AK
- Onderzoek over andere interventies
- Onderzoek uitgevoerd op dieren

In [bijlage II](#) staan de zoekstrategieën, de flowchart en de verantwoording. In [bijlage III](#) is de level of evidence tabel en datapreparatie per artikel te vinden.

2. Resultaten

In de beschrijving van de resultaten zijn in totaal zeven studies geïnccludeerd. In vijf van deze studies wordt de effectiviteit van de therapieën weergegeven. Voor de pijn en bijwerkingen is één studie per interventie geïnccludeerd om de resultaten weer te geven. Bij elke interventie zullen de resultaten per studie apart besproken worden.

2.1 Effectiviteit

Onder effectiviteit wordt de mate van respons op een interventie verstaan (Apalla et al., 2011; Szeimies., 2010; Hadley et al., 2012; Nashan et al., 2013; Goldberg et al., 2010).

In de onderstaande onderzoeken is steeds bij aanvang het aantal laesies geteld. Het totaal aantal laesies komt overeen met 100%. Het effect van een behandeling wordt weergegeven als het percentage genezen AK. In de studies wordt gesproken van een volledig respons (100%).

In de richtlijn waren de volgende gegevens al bekend. PDT is een effectieve behandeling bij AK met een volledig respons tussen de 83-91%. De resultaten van deze behandelmethode zijn vergelijkbaar met cryotherapie. Cryotherapie is een interventie welke nog onvoldoende gestandaardiseerd is, hierdoor kan er geen eenduidige conclusie getrokken worden. Bij cryotherapie verschilt de volledige respons tussen de 68% en de 98%. Tot slot ligt de volledige respons bij imiquimod crème tussen de 45 en 57% bij een behandeltime van 4-16 weken (Beljaards et al., 2010).

PDT-ALA

Apalla en collega's (2011) hebben een RCT uitgevoerd met een populatie van 150 patiënten met in totaal 150 AK. Alle geïnccludeerde patiënten hadden minimaal drie discreet van elkaar gelegen AK op het gelaat en/of scalp. Het doel van de studie was om de pijnsensatie, reductie van de laesies en de bijwerkingen van de behandeling te onderzoeken tussen drie verschillende behandelgroepen. Elke groep is met een andere joule behandeld (25, 50 en 75J/cm²). De uitkomsten zijn door onafhankelijke onderzoekers vastgesteld door middel van visuele waarneming. Er werd gesproken van een volledig respons wanneer de laesie niet waargenomen kon worden. Er is geen gebruik gemaakt van gradaties om bias te voorkomen. De volledige respons na 3 maanden was bij de 25J/cm² groep 92%, bij de 50J/cm² bedroeg dit 90% en bij de 75J/cm² was dit 92%. Na 12 maanden was de volledige respons bij de groepen van 25 en 75J/cm² afgenomen naar 88%. Het percentage van de 50J/cm² was gelijk gebleven met 90%. Er is geen significant verschil gevonden in de volledige respons tussen de drie groepen. Ook wordt er geen p-waarde genoemd.

Szeimies en collega's (2010) hebben een RCT uitgevoerd waarbij de totale populatie bestond uit 122 patiënten met 4 tot 8 AK op het gelaat en/of scalp. De effectiviteit van de behandeling is 12 weken na de eerste en tweede behandeling gemeten. Wanneer de tweede behandeling precies heeft plaatsgevonden is onduidelijk. Een biopsie heeft bij elke patiënt plaatsgevonden, zowel voor het starten van het onderzoek als bij het eindbezoek. Uitkomsten zijn vastgesteld door middel van visuele inspectie, palpatie en histologisch onderzoek. Door wie deze onderzoeken zijn uitgevoerd staat niet beschreven. Deze gegevens zijn bij 3 en 12 weken (na de laatste behandeling) vergeleken met de 0 meting. Er wordt gesproken van een volledig respons wanneer er zowel bij het histologisch als klinisch onderzoek sprake was van volledig respons. Er zijn twee verschillende lichtbronnen gebruikt, de Atilite en de PhotoDyn. Aan het einde van de studie (2 PDT behandelingen) constateerde de onderzoekers een volledig respons bij 353 van de 434 AK laesies (Atilite/PhotoDyn in combinatie met BF-200 ALA), dat is 81%. De placebogroep heeft bijna dezelfde behandeling gekregen, de ALA crème is vervangen door een niet te onderscheiden vehikel (zonder werkzame stoffen). De volledige respons die bij deze groep heeft

plaatsgevonden was 45 van de 205 AK (22%). De verschillen tussen de behandelgroepen zijn statistisch significant $p=0.0001$.

Hadley en collega's (2012) hebben een rechts-links studie op het gelaat uitgevoerd om de werkzaamheid, verdraagbaarheid, veiligheid en cosmetisch resultaat te evalueren. De ene kant van het gelaat is behandeld met PDT-ALA en de andere zijde met 5% imiquimod crème. Vijftig patiënten met AK op het gelaat hebben de studie voltooid en zijn meegenomen in de resultaten. Voorafgaand de studie zijn de AK geteld waarbij het gemiddelde aantal 12,2 bedroeg voor de PDT-ALA behandelde zijde van het gelaat. Op dag 0 zijn alle patiënten behandeld met PDT-ALA. Ze ontvingen 0,75ml van 20% ALA welke op de hele helft van het gelaat werd aangebracht en 1 uur bleef zitten om in te trekken. Vervolgens werd deze zijde van het gelaat behandeld met 1000 seconden blauw licht (10J/cm²). In week 8 werd PDT-ALA nogmaals herhaald. In week 24 zijn de respons waarden gemeten waarbij is gekeken naar: 100% respons, 75% respons en de gemiddelde reductie. De volledige respons bedroeg 3,8% ($p>0.05$), de 75% respons was 35% ($p=0.30$). De gemiddelde reductie over de gehele behandeling lag op 56,2% voor PDT-ALA ($p=0.0017$). De gegevens van de imiquimod crème behandelde zijde van het gelaat zijn terug te vinden onder het kopje imiquimod crème.

Tabel 1: Overzichtstabel effectiviteit PDT

Auteurs	Populatie	Meet methode	Gem. aantal AK per patiënt	Licht bron	Joule	Follow-up	Resultaat (volledig respons)	Gem. reductie AK
Apalla et al., (2011)	N=50	AK tellen	3 Totaal: 150	Waldman n PDT 1200 570-670 nm rood licht	25, 50, 75	3 maand 12 maand	25 J/cm ² 3-92% 12-88% 50 J/cm ² 3-90% 12-90% 75 J/cm ² 3-92% 12-88%	Niet bekend
Szeimies et al., (2010)	N=122	AK tellen Biopsie	4-8 Totaal: 639	Aktilite 630 nm rood licht PhotoDyn <595 nm rood licht	50-70	1 ^e beh. 12 weken 2 ^e beh. 3 en 12 weken	353 van de 434 AK – 81%	Niet bekend
Hadley et al., (2012)	N=50	AK tellen	12.2 Totaal: /	417 nm blauw licht	10	24 weken	3,8% ($p>0.05$)	56,2% ($p=0.0017$)

Cryotherapie

In het SR van Nashan en collega's (2013) wordt gesproken over een onderzoek waarin 89 patiënten met een totaal van 421 AK zijn gevolgd bij een behandeling met vloeibare stikstof in het gelaat en/of scalp. Dit is toegepast door middel van de vries-dooi-cycli. De laesies zijn opgedeeld in vijf willekeurige groepen, deze groepen hebben ieder een andere bevroeringstijd. Drie maanden na de behandeling heeft er een meting plaatsgevonden, behandelde AK werden beoordeeld aan de hand van een volledig respons. Door middel van visuele waarneming door de onderzoekers zijn de overgebleven laesies geteld. Zowel de patiënten als de onderzoekers waren niet geblindeerd. Van de 421 behandelde AK vertoonden 283 (67%) een volledig respons, hier was sprake van een volledig respons van 69% in het gelaat en 64% op de scalp. Wanneer wordt gekeken naar de bevroeringstijd is er

bij 1-5 seconden sprake van 39% volledig respons, bij 5-10 seconden 75%, bij 10-15 seconden 80%, bij 15-20 is dit 69% en bij >20 seconden 83%.

In het niet vergelijkende onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is het effect van cryotherapie bij 36 patiënten onderzocht met een totaal van 180 AK. Cryotherapie is toegepast door middel van de vries-dooi-cycli, een precieze bevroeringstijd is niet bekend. Er is geen controlegroep. De meetmomenten hebben plaatsgevonden in week 1 en 6 na de behandeling met cryotherapie. Behandelde laesies werden beoordeeld aan de hand van een volledig respons door middel van visuele waarneming. Dit werd gedaan door een niet geblindeerde onderzoeker. Tijdens de eerste follow-up na 1 week is er sprake van 66,7% volledig respons, bij de tweede follow-up na 6 weken was er sprake van 100% volledig respons. Op de uitkomsten is geen statistische analyse toegepast.

Tabel 2: Overzichtstabel effectiviteit cryotherapie

Auteurs	Populatie	Meet methode	Aantal AK	Follow-up	Bevriezings tijd	Resultaat (volledig respons)	Gem. reductie AK
<i>Nashan et al., (2013)</i>	N=89	AK tellen	421	3 maanden	1-5 sec. 5-10 sec. 10-15 sec. 15-20 sec. > 20 sec.	1-5 sec. 39% 5-10 sec. 75% 10-15 sec. 80% 15-20 sec. 69% > 20 sec. 83%	283 (67,2%)
<i>Goldberg et al., (2010)</i>	N=36	AK tellen	180	1-6 weken	Niet bekend	Week 1: 66,7% Week 6: 100%	/

Imiquimod crème

[Hadley en collega's \(2012\)](#) hebben een rechts-links studie op het gelaat uitgevoerd om de werkzaamheid, verdraagbaarheid, veiligheid en cosmetisch resultaat te evalueren. De ene kant van het gelaat is behandeld met 5% imiquimod crème en de andere kant met PDT-ALA. Vijftig patiënten met AK op het gelaat hebben de studie voltooid en zijn meegenomen in de resultaten. Het doseringsschema voor imiquimod crème bedroeg 2x per week gedurende 16 weken, waarbij een half sachet op het behandelgebied werd aangebracht. Voorafgaand de studie zijn de AK geteld waarbij het gemiddelde aantal 11,7 bedroeg voor de zijde van het gelaat die behandeld wordt met imiquimod crème. In week 24 zijn de respons waarden gemeten waarbij is gekeken naar: 100% respons, 75% respons en de gemiddelde reductie. Er was géén volledig respons waarneembaar ($p = >0.05$), de 75% respons lag op 25% ($p = 0.30$). De gemiddelde reductie over de gehele behandeling lag op 38,4% voor imiquimod crème ($p = 0.0017$).

In het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) worden verschillende interventies tegen elkaar afgewogen. Er wordt gekeken naar de voor- en nadelen, belangrijke bijwerkingen en de toepassing. In dit SR wordt gesproken over een onderzoek naar de effectiviteit van imiquimod crème. Er zijn 829 patiënten geïncludeerd met klinisch zichtbare AK op de scalp. Deze patiëntengroep werd 3x per week gedurende 4 weken behandeld waarnaar de behandeling 4 weken werd gestopt (cyclus 1). Indien er nog AK aanwezig waren werd het gebied nogmaals volgens hetzelfde doseerschema behandeld (cyclus 2). Voorafgaand de studie bedroeg het aantal AK 7.427 met een gemiddelde van 9.5 per patiënt. Alle laesies zijn geëvalueerd nadat de behandeling 4 weken is gestopt. Voor cyclus 1 in week 8 en cyclus 2 in week 16. De volledige respons was de belangrijkste uitkomstmaat. De volledige respons vond plaats bij 40,5% na cyclus 1. Vierhonderd vierenzestig patiënten kregen nog een 2^e behandeling (cyclus 2), het uiteindelijke volledig respons van beide cyclussen bedroeg 68,8%. Van alle laesies voorafgaand de studie is 85,4% volledig genezen. Er is geen statistische analyse toegepast.

Tabel 3: Overzichtstabel effectiviteit imiquimod crème

Auteurs	Populatie	Meet methode	Gem. aantal AK per patiënt	Follow-up	Doserings schema	Resultaat (volledig respons)	Gem. reductie AK
Hadley et al., (2012)	N=50	AK tellen	11,7	24 weken	2x per week gedurende 16 weken	0% (p= >0.05)	38,4% (p= 0.0017)
Nashan et al., (2013)	N=829	AK tellen	9,5 Totaal: 7.427	8 weken (cyclus 1) en 16 weken (cyclus 2)	3x per week gedurende 4 weken (1 cyclus)	Cyclus 1: 40,5% Cyclus 2: 68,8%	85,4%

Totale resultaten volledig respons

Bij PDT-ALA is er in het onderzoek van [Apalla en collega's \(2011\)](#) behandeld met drie verschillende joules. Wanneer er wordt gekeken naar 25J/cm² is er een volledig respons van 92% na 3 maanden en 88% na 12 maanden, bij 50J/cm² is de volledige respons 90% zowel bij 3 als bij 12 maanden. De 75J/cm² had een volledig respons van 92% na 3 maanden en is na 12 maanden net als bij de 25J/cm² gedaald naar 88%. In het onderzoek van [Szeimies en collega's \(2010\)](#) is de volledige respons 81% en volgens het onderzoek van [Hadley en collega's \(2012\)](#) is deze 3,8%. Bij cryotherapie is er in het onderzoek van [Nashan en collega's \(2013\)](#) sprake van verschillende bevroeringstijden. Wanneer er wordt gekeken naar de volledige respons is er sprake bij 1-5 seconden van 39%, bij 5-10 seconden van 75%, bij 10-15 seconden van 80%, bij 15-20 seconden van 69% en bij > 20 seconden van 83%. In het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is de volledige respons 100%. Bij imiquimod crème is er in het onderzoek van [Hadley en collega's \(2012\)](#) sprake van 38,4% volledig respons en in het onderzoek van [Nashan en collega's \(2013\)](#) is dit 85,4%.

Tabel 4: Overzichtstabel effectiviteit totaal

Interventie	Auteurs	Meetmethode	Resultaten (volledig respons) en statistische analyse	Level of evidence
PDT-ALA	Apalla et al., (2011)	AK tellen	25 J/cm ² 3 maanden: 92% 12 maanden: 88%	B
			50 J/cm ² 3 maanden: 90% 12 maanden: 90%	
			75 J/cm ² 3 maanden: 92% 12 maanden: 88%	
	Szeimies et al., (2010)	AK tellen Biopsie	50-70 J/cm ² 12 weken na 2 ^e beh.: 81%	B
	Hadley et al., (2012)	AK tellen	10 J/cm ² 24 weken: 3,8% (p= >0.05)	B
Cryotherapie	Nashan et al., (2013)	AK tellen	1-5 sec.: 3 maanden: 39%	A1
			5-10 sec.: 3 maanden: 75%	
			10-15 sec.: 3 maanden: 80%	

Imiquimod crème			15-20 sec.: 3 maanden: 69%	
			>20 sec.: 3 maanden: 83%	
	Goldberg et al., (2010)	AK tellen	1 week: 66,7% 6 weken: 100%	C
	Hadley et al., (2012)	AK tellen	24 weken: 0% (p= >0,05)	B
	Nashan et al., (2013)	AK tellen	8 weken: 40,5% 16 weken: 68,8%	A1

2.2 Pijn

Onder pijn wordt volgens [Jochems & Joosten \(2009\)](#) “Een onaangename sensorische en emotionele ervaring door (sterke) prikkeling van de uiteinden van gevoelszenuwen van de patiënt” verstaan. In de onderzoeken van [Apalla en collega's \(2011\)](#) over PDT en [Morton en collega's \(2006\)](#) over cryotherapie is de pijn bepaald door middel van de VAS-schaal. Hierbij staat 0 voor geen pijn en 10 voor ondraagbare pijn. Bij imiquimod crème is tot op heden geen onderzoek verricht naar de pijn middels de VAS-schaal, deze wordt daarom niet meegenomen in de resultaten.

PDT-ALA

In de studie van [Apalla en collega's \(2011\)](#) is elke groep met een andere J/cm² behandeld. Bij de groep van 25J/cm² bedroeg de gemiddelde VAS- score 6.9, bij 50J/cm² was deze 7.0 en bij 75J/cm² was de VAS-score 8.2. Gedurende de belichting hebben de patiënten deze VAS score aan moeten geven. Uit de studie blijkt dat een hogere joule voor een verhoogde significante pijnsensatie zorgt.

Cryotherapie

In het RCT van [Morton en collega's \(2006\)](#) wordt een rechts-links studie op het gelaat en/of scalp uitgevoerd, hierbij wordt cryotherapie vergeleken met PDT-MAL. Het onderzoek is uitgevoerd bij 119 patiënten met totaal 1501 laesies. Er is na de behandeling een meting gedaan om de pijn te evalueren. Dit is gedaan middels de VAS-schaal. Totaal zijn er 714 AK met een bevroeringstijd van 5 tot 10 seconden met cryotherapie behandeld. Na de eerste behandeling was de gemiddelde VAS-score 4.9, na 12 weken heeft er een herbehandeling plaatsgevonden bij 191 AK (26,8%). Na deze behandeling was de gemiddelde VAS-score 4.4.

Totale resultaten pijn

Wanneer de therapieën met elkaar worden vergeleken, is in de resultaten af te lezen dat cryotherapie een VAS-score van 4.9 met een p-waarde van 0.24 heeft ([Morton et al., 2006](#)). Deze uitkomst is niet statistisch significant en kan mogelijk op toeval berusten. Bij PDT is bij alle drie de groepen een hogere VAS-score waarneembaar. Bij de groep van 25J/cm² bedroeg de gemiddelde VAS-score 6.9, bij 50J/cm² was deze 7.0 en bij 75J/cm² was de VAS-score 8.2. De correlatie interval (CI) bedroeg 95% voor alle drie de groepen. Bij de groep van 25J/cm² is er 95% kans dat de uitkomst tussen de 6.5 en 7.3 ligt, bij de groep van 50J/cm² tussen de 6.6 en 7.3 en bij de groep van 75J/cm² tussen de 8.0 en 8.4 ([Apalla et al., 2011](#)).

Tabel 5: Overzichtstabel pijn totaal

Interventie	Auteurs	Meetmethode	Meetmoment	Resultaten VAS-schaal en statistische analyse	Level of evidence
PDT-ALA	Apalla et al., (2011)	VAS-schaal	Tijdens de behandeling	25 J/cm ² VAS: 6.9 (CI 95%)	B
				50 J/cm ² VAS: 7.0 (CI 95%)	
				75 J/cm ² VAS: 8.2 (CI 95%)	
Cryotherapie	Morton et al., (2006)	VAS-schaal	Direct na de behandeling	1 ^e beh.: VAS: 4.9 (P=0.24)	B
				2 ^e beh.: VAS: 4.4	

2.3 Bijwerkingen

Onder bijwerkingen worden onbedoelde lokale huidreacties verstaan welke kort na de behandeling optreden en na verloop van tijd reduceren/verdwijnen (Piacquadio et al., 2004; Goldberg et al., 2010; Korman et al., 2005). Er zijn verschillende bijwerkingen bekend bij de interventies. Deze bijwerkingen zijn verkregen door een visuele beoordeling van de huid door de onderzoekers. De meetmomenten verschillen per interventie door de verschillende behandelmethoden. Zo moet imiquimod crème gedurende een aantal weken gesmeerd worden en kan PDT en cryotherapie volstaan met 1 á 2 behandelingen. De resultaten van de bijwerkingen uiteten zich in een percentage. Er worden geen verdere meetinstrumenten toegepast.

PDT-ALA

Het RCT van Piacquadio en collega's (2004) bedroeg 243 patiënten. De groep is opgedeeld in twee groepen. Eén groep is behandeld met ALA en de andere met een placebo. De follow-up heeft 4, 8 en 12 weken na de behandeling plaatsgevonden. Erytheem werd direct na de behandeling bij 99% van de patiënten geconstateerd. Na 1 week reduceerde dit naar 83% en na 4 weken naar 57%. Oedeem kwam 1 uur na belichting voor bij 38% van de patiënten. Na een week was er bij 5% nog sprake van oedeem. Andere voorkomende lokale reacties zijn crustae (bij 49% van de patiënten en bij 34% van de laesies) en squamae (bij 31% van de patiënten en bij 19% van de laesies).

Cryotherapie

In het eerdere besproken niet vergelijkend onderzoek van Goldberg en collega's (2010) zijn ook de bijwerkingen van de behandeling geëvalueerd. De meetmomenten hebben plaatsgevonden in week 1 en 6 na de behandeling met cryotherapie. Behandelde laesies werden beoordeeld door middel van een visuele waarneming door niet geblindeerde onderzoekers. Tijdens de eerste follow-up na 1 week is er sprake van erytheem 42,4%, blaarvorming 9,1%, crustae 21,2%, vochtuitscheiding 3% en ulceratie 3%. Bij de tweede follow-up na 6 weken waren alle bijwerkingen volledig verdwenen.

Imiquimod crème

In het RCT van Korman en collega's (2005) is de behandeling met 5% imiquimod crème of een vehikel crème uitgevoerd bij patiënten met AK op het gelaat en/of scalp. De patiëntenpopulatie bedroeg 492 patiënten, 242 zijn gerandomiseerd naar imiquimod crème en 250 naar het vehikel. De studiecrèmes werden gedurende 16 weken 3x per week aangebracht op het te behandelen gebied. Acht weken na de behandeling zijn de bijwerkingen beoordeeld. De meest voorkomende bijwerkingen bij imiquimod crème en de vehikel crème zijn in dit onderzoek beschreven. Erytheem kwam met 57,5% voor bij de patiënten behandeld met imiquimod crème en bij 43% van de patiënten welke de vehikel crème hadden gesmeerd. Crustae kwam in 99,1% van de gevallen voor bij de imiquimod crème en in 88,5% van de gevallen bij de vehikel crème. Droogheid/squamae kwam bij imiquimod crème met 73% voor en bij de vehikel crème met 40%.

Tabel 6: Overzichtstabel bijwerkingen

	Erytheem	Crustae	Oedeem	Squamae	Bullae	Vochtuitscheiding	Ulceratie
PDT-ALA	X	X	X	X	-	-	-
Cryotherapie	X	X	-	-	X	X	X
Imiquimod crème	X	X	-	X	-	-	-

Totale resultaten bijwerkingen

Erytheem komt met 83% voor bij PDT (Piacquadio et al., 2004), bij cryotherapie bedraagt dit percentage 42,4% (Goldberg et al., 2010) en bij imiquimod crème 57,5% (Korman et al., 2005). Crustae komt met 49% voor bij PDT (Piacquadio et al., 2004), bij cryotherapie bedraagt dit percentage 21,2% (Goldberg et al., 2010) en bij imiquimod crème 99,1% (Korman et al., 2005). De overige bijwerkingen die door Piacquadio en collega's (2004) bij PDT worden beschreven zijn oedeem (5%) en squamae (31%). In de studie van Goldberg en collega's (2010) zijn de resterende bijwerkingen: bullae (9,1%), vochtuitscheiding (3%) en ulceratie (3%). Bij imiquimod crème was een nog veel voorkomende bijwerking squamae (73%) (Korman et al., 2005).

Tabel 7: Overzichtstabel bijwerkingen totaal

Interventie	Auteurs	Meetmethode	Meetmoment	Resultaten bijwerkingen (%) statistische analyse	Level of evidence
PDT-ALA	Piacquadio et al., (2004)	Visuele beoordeling van de huid	1 week na de behandeling	Erytheem: 83% Crustae: 49% Squamae: 31% Oedeem: 5%	A2
Cryotherapie	Goldberg et al., (2010)	Visuele beoordeling van de huid	1 week na de behandeling	Erytheem: 42,4% Crustae: 21,2% Bullae: 9,1% Vochtuitscheiding: 3% Ulceratie: 3%	C
Imiquimod crème	Korman et al., (2005)	Visuele beoordeling van de huid	8 weken na de behandeling	Erytheem: 57,5% Crustae: 99,1% Squamae: 73%	A2

3. Discussie

Bij het tot stand komen van dit onderzoeksrapport zijn een aantal discussiepunten naar voren gekomen die het onderzoek mogelijk kunnen beïnvloeden.

Zoekstrategie

Elke onderzoeker heeft de zoektocht naar een interventie individueel uitgevoerd. Zo ook de artikelen geselecteerd, geïnccludeerd en geëxcludeerd. Doordat het aantal gebruikte artikelen op basis van één mening is gebaseerd, kan het zijn dat er een artikel is geëxcludeerd welke een goede toevoeging zou kunnen zijn voor de resultaten van dit onderzoek.

Opvallend was dat er over het algemeen weinig recente literatuur te vinden is over de drie therapieën. Naar de effectiviteit van PDT, cryotherapie en imiquimod crème is voldoende onderzoek verricht. Bij het zoeken naar literatuur over cryotherapie bleek al snel dat deze gedateerd was. Dit kan te verklaren zijn omdat de therapie ouder is en de werking al onderzocht is. Er is maar één artikel per interventie gebruikt om de resultaten over de pijnsensatie en bijwerkingen weer te geven. Over imiquimod crème ontbreekt literatuur over de pijnsensatie gemeten middels de VAS-schaal.

Kwaliteit geïnccludeerde artikelen

Bij het schrijven van dit onderzoeksrapport is gebruik gemaakt van een richtlijn en acht wetenschappelijke artikelen. De artikelen bestaan uit één systematic review, zes randomized controlled trials en één niet vergelijkend onderzoek. Het onderzoek van [Nashan en collega's \(2013\)](#) heeft de hoogste bewijskracht van A1 niveau. De studies van [Korman en collega's \(2005\)](#) en [Piacquadio en collega's \(2004\)](#) hebben een level of evidence van A2 niveau. De onderzoeken van [Apalla en collega's \(2011\)](#), [Szeimies en collega's \(2010\)](#), [Hadley en collega's \(2012\)](#) en [Morton en collega's \(2006\)](#) hebben een level of evidence van B niveau. Er is één artikel geïnccludeerd met een level of evidence C ([Goldberg et al., 2010](#)), dit is in tegenstelling met onze inclusiecriteria. Deze studie is geïnccludeerd voor het in kaart brengen van de bijwerkingen bij cryotherapie en geeft tevens een toevoeging op de effectiviteit van cryotherapie. In deze studie was sprake van veel tekortkomingen: een slechte onderzoeksopzet, geen randomisatie, geen effectbeoordelaar, geen controlegroep, geen bekendheid over blinding, ontbreken van de statistische analyse en meetmethode en een kleine patiëntenpopulatie. Er kan worden aangenomen dat de uitkomsten van dit onderzoek niet statistisch significant zijn en minder betrouwbaar. Er wordt minder waarde gehecht aan de resultaten van dit onderzoek in de conclusie.

Onderzoeksopzet

Wanneer wordt gekeken naar de onderzoeksopzet van de artikelen is opvallend dat de onderzoeken veel van elkaar verschillen. Er is veel verschil in patiëntenpopulaties, behandel frequenties/dosering en meetinstrumenten/meetprocedures. De resultaten van de geïnccludeerde studies zijn hierdoor erg variërend qua uitkomsten waardoor de vergelijking niet altijd eenduidig te maken is. Dit zijn discussiepunten omdat al deze variabelen invloed kunnen hebben op de uitkomsten en betrouwbaarheid van dit onderzoek. Een belangrijk aspect is de onderzoekspopulatie. In de studie van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is de onderzoekspopulatie erg summier met 36 patiënten, dit geldt ook voor de studies van [Apalla en collega's \(2011\)](#) en [Hadley en collega's \(2012\)](#) waarbij de onderzoekspopulatie erg klein zijn. De resultaten van deze onderzoeken zouden op toeval kunnen berusten. Dit betekent dat deze studies als minder betrouwbaar beschouwd worden in de conclusie. Wanneer naar de behandel frequentie wordt gekeken verschilt deze per interventie en per onderzoek, zo is er sprake van verschillende follow-ups variërend van enkele weken tot enkele maanden. Ook verschilt de behandel tijd en dosering. In de studies van PDT wordt gesproken over verschillende J/cm² en verschillende lichtbronnen waardoor de resultaten beïnvloed kunnen worden. Zo wordt er in de studie van [Apalla en collega's \(2011\)](#) gebruik gemaakt van 25, 50 en 75J/cm². In de studie van [Szeimies en collega's \(2010\)](#) werd er behandeld tussen de 50

en 70J/cm². [Hadley en collega's \(2012\)](#) hebben de resultaten verkregen middels een behandeling met 10J/cm².

Bij cryotherapie is er per onderzoek sprake van verschillende bevroeringstijden. In het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) wordt gesproken over een onderzoek waarbij de patiënten willekeurig in vijf verschillende groepen ingedeeld zijn, deze groepen hebben ieder een andere bevroeringstijd welke variëren tussen de 1 tot meer dan 20 seconden. In het onderzoek van [Morton en collega's \(2006\)](#) ligt de bevroeringstijd tussen de 5 en 10 seconden en in het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is er geen bevroeringstijd bekend. Door het verschil in bevroeringstijden kunnen de resultaten over de effectiviteit, pijnsensatie en bijwerkingen erg verschillen. Ook hier zal een vergelijking niet betrouwbaar zijn. Bij imiquimod crème moet er bijvoorbeeld 4 weken gesmeerd worden en bij PDT of cryotherapie wordt de patiënt één á twee keer behandeld.

In de studies over imiquimod crème is gebruik gemaakt van verschillende doseringsschema's. Zo wordt er in de studie van [Hadley en collega's \(2012\)](#) 2x per week gedurende 16 weken gesmeerd, in de studie van [Korman en collega's \(2005\)](#) 3x per week gedurende 16 weken gesmeerd en in de studie welke uit het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) komt 3x per week gedurende 4 weken gesmeerd. In het onderzoek van [Hadley en collega's \(2012\)](#) is bewust een lagere dosering imiquimod crème op de AK toegepast, hier is gebruik gemaakt van een half sachet i.p.v. een hele. Deze keuze is gemaakt om de kosten van het onderzoek te drukken. Dit kan een vertekend beeld geven van de resultaten.

Overig

- De studie van [Korman en collega's \(2005\)](#) is gesubsidieerd door 3M Pharmaceuticals, welke de fabrikant is van de Aldara® imiquimod crème. Dit is een discussiepunt omdat men zijn twijfels moet hebben of de uitkomsten niet gemanipuleerd zijn omdat de fabrikant graag positieve uitslagen ziet over zijn/haar product. Dit artikel is geïnccludeerd om de bijwerkingen van imiquimod crème in kaart te kunnen brengen en heeft een goede onderzoeksopzet.
- Bij niet alle geïnccludeerde studies is er sprake van een dubbele/enkele blindering. Een reden hiervan kan zijn dat dit niet altijd mogelijk is. Patiënten en behandelaars zien natuurlijk verschil tussen een behandeling met licht of een behandeling met een crème. Het zou wel beter zijn als de patiënten en onderzoekers in elk onderzoek geblindeerd zouden zijn, dit zou een betrouwbaardere uitslag geven. Wanneer onderzoekers en de patiënten geblindeerd zijn wordt de invloed van verwachtingen en van kennis uitgesloten.
- Daarnaast is ook niet bij alle onderzoeken sprake van een duidelijke randomisatie. Soms is er sprake van een quasi randomisatie (randomisatie op volgorde van binnenkomst) of een randomisatie door middel van een willekeurige toewijzing. In het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is er niets bekend over een randomisatie omdat dit onderzoek geen controle groep heeft. Een randomisatie is belangrijk om proefpersonen op basis van toeval in een interventie-/controlegroep te plaatsen zodat het verloop van het onderzoek zo natuurlijk mogelijk verloopt.
- In het onderzoek van [Apalla en collega's \(2011\)](#) over de effectiviteit van PDT wordt geen statistische analyse toegepast. Dit is ook het geval bij het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) naar de effectiviteit van cryotherapie en de studie van [Nashan en collega's \(2013\)](#), welke voor de effectiviteit van zowel cryotherapie als imiquimod crème is toegepast. Deze uitkomsten zouden mogelijk op toeval kunnen berusten. In de overige twee onderzoeken m.b.t. effectiviteit is wel een statistische analyse losgelaten. Deze zijn statistisch significant en berusten niet op toeval ([Szeimies et al., 2010](#); [Hadley et al., 2012](#)). Deze resultaten zullen een hogere betrouwbaarheid hebben en meer waarde in de conclusie. De VAS-schaal in het onderzoek van [Morton en collega's \(2006\)](#) bij cryotherapie blijkt niet significant, de mate van correlatie is laag. De mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de VAS-schaal erg varieerde qua uitkomsten per patiënt en dat deze uitkomsten ver uit elkaar lagen. Op de resultaten van de bijwerkingen is geen statistische analyse toegepast.

4. Conclusie

In de conclusie wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag. Om een duidelijk overzicht te verkrijgen worden de uitkomsten apart besproken. De onderzoeksvraag luidde als volgt:

Wat is het verschil in effectiviteit, pijn en bijwerkingen tussen fotodynamische therapie met 5-aminolevulaanzuur, cryotherapie en imiquimod crème bij patiënten met multipole actinische keratosen, welke gelokaliseerd zijn op het gelaat en/of scalp?

Effectiviteit

Alle studies met betrekking tot PDT hebben een level of evidence van niveau B. Omdat in de studie van [Hadley en collega's \(2012\)](#) sprake is van een matige populatie is de kans groter dat de resultaten op toeval berusten. Tevens zijn de resultaten niet significant gebleken ($p > 0,05$). De volledige respons percentages welke zijn weergegeven in [Apalla en collega's \(2011\)](#), [Szeimies en collega's \(2010\)](#) en [Hadley en collega's \(2012\)](#) variëren tussen de 3,8% en 92%. Dit verschil is mogelijk te verklaren doordat gebruik gemaakt wordt van uiteenlopende joules (10J/cm² tot 75J/cm²), verschillende lichtbronnen en follow-ups. Voor cryotherapie zijn twee artikelen geïnccludeerd. In de studie van [Nashan en collega's \(2013\)](#) van niveau A1 ligt de volledige respons lager dan bij [Goldberg en collega's \(2010\)](#) van een niveau C. Door een lager level of evidence en de slechte onderzoeksopzet in de studie van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) zijn de uitkomsten minder betrouwbaar. Er wordt meer waarde gehecht aan de studie welke afkomstig is uit het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#). In deze studie wordt gebruik gemaakt van verschillende bevroeringstijden, een bevroeringstijd van meer dan 20 seconden is met 83% volledig respons het meest effectief gebleken. [Hadley en collega's \(2012\)](#) en [Nashan en collega's \(2013\)](#) zijn geïnccludeerd voor de resultaten van imiquimod crème. Zoals eerder genoemd wordt er meer waarde gehecht aan de studie van [Nashan en collega's \(2012\)](#). Er was een volledig respons van 68,8% na 16 weken ([Nashan et al., 2013](#)). Door verschil in onderzoeksopzet tussen de studies kan er geen eenduidige conclusie getrokken worden. De uitkomsten van dit onderzoek komen in grote lijnen overeen met die van de [Richtlijn Actinische Keratose \(2010\)](#). Er is weinig onderzoek verricht na de publicatie van deze richtlijn waardoor er weinig nieuwe informatie beschikbaar is. De verschillen zijn verklaarbaar door de verschillende onderzoeksdesigns.

Pijn

Er is tot op heden nog geen onderzoek naar imiquimod crème verricht, waarin de pijnsensatie middels de VAS-schaal wordt gemeten. Beide geïnccludeerde studies van PDT en cryotherapie hebben hetzelfde level of evidence van niveau B en een vergelijkbare populatie. Uit de resultaten van [Apalla en collega's \(2011\)](#) over PDT blijkt dat de VAS-score stijgt wanneer er behandeld wordt met een hogere joule. De gemiddelde VAS varieerde tussen de 6.9 en 8.2. Bij cryotherapie hebben [Morton en collega's \(2006\)](#) een VAS van 4.9 bij de eerste en 4.4 bij de tweede behandeling gemeten. PDT blijkt pijnlijker dan cryotherapie. Omdat de VAS bij beide interventies op verschillende momenten is gemeten en per interventie één artikel is geïnccludeerd kan er geen eenduidige vergelijking plaatsvinden. Hierdoor is de conclusie van laag niveau.

Bijwerkingen

De bijwerkingen erytheem en crustae komen bij alle interventies voor. In het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) over cryotherapie zijn de meeste bijwerkingen zichtbaar, dit onderzoek heeft een level of evidence van niveau C. Het onderzoek van [Piacquadio en collega's \(2004\)](#) van niveau A2 geeft goed weer welke bijwerkingen er waren en wat het verloop hiervan was. In het onderzoek van [Korman en collega's \(2005\)](#) van niveau A2 over imiquimod worden uitsluitend de meest voorkomende bijwerkingen beschreven waardoor overige bijwerkingen ontbreken. Er kan geen betrouwbare conclusie getrokken worden omdat statistische gegevens ontbreken en er per interventie één artikel geïnccludeerd is.

5. Aanbevelingen

Bij het schrijven van dit onderzoeksrapport zijn een aantal aanbevelingen tot stand gekomen voor toekomstig onderzoek.

Het is aan te raden om nieuwe onderzoeken te verrichten naar PDT, cryotherapie en imiquimod crème bij effectiviteit, pijn en bijwerkingen waarbij de onderzoeksopzet per interventie voor zover mogelijk gelijk is. Dit houdt in dat de meetmomenten, meetinstrumenten/meetprocedure, behandel frequentie, doseringsschema's en follow-up tijden geen grote verschillen vertonen. Wanneer de onderzoeksdesigns per interventie eenduidiger zijn, kunnen de studies beter vergeleken worden, wordt de betrouwbaarheid vergroot en kan er een conclusie getrokken worden uit de behandelresultaten. Daarnaast moeten deze onderzoeken uitgevoerd worden door onafhankelijke geblindeerde onderzoekers om bias te voorkomen. De randomisatie van de patiënten dient plaats te vinden door een computergestuurd programma om de voorspelbaarheid van de toewijzing te verkleinen.

Er is weinig recente literatuur beschikbaar over PDT, cryotherapie en imiquimod crème na de publicatie van de [Richtlijn Actinische Keratose \(2010\)](#). Om een update en toevoeging te kunnen geven aan de voorgenoemde richtlijn, moet er meer onderzoek verricht worden naar de effectiviteit, pijn en bijwerkingen. Zo kan er een solide uitspraak gedaan worden en een vergelijking gemaakt worden tussen de resultaten van de richtlijn en de recente onderzoeken.

Daarnaast is in een aantal onderzoeken de onderzoekspopulatie erg summier. Een aanbeveling zou zijn om onderzoek te verrichten met een grotere populatie (>100). Doordat de resultaten berusten op een grotere populatie kan er meer waarde gehecht worden aan de uitkomsten van de studie.

Om een uitspraak en vergelijking te kunnen doen over de pijnsensatie welke de patiënt ervaart gedurende de behandeling moet er meer onderzoek verricht worden. Om de resultaten van pijn weer te geven zal er gemeten moeten worden middels de VAS-schaal. Wanneer deze bij elke interventie tijdens de behandeling wordt gemeten en wordt voldaan aan de eerder genoemde aanbeveling van de onderzoeksdesigns, kan er een betrouwbare conclusie over de pijnsensatie worden getrokken.

Tot slot zijn de bijwerkingen niet volledig in alle onderzoeken benoemd. Aanbevolen wordt om alle bijwerkingen te benoemen dus ook de minder voorkomende bijwerkingen. Er kan gebruik gemaakt worden van klinische fotografie waarbij een voor en na foto gemaakt wordt. De foto's kunnen worden vergeleken en de opgetreden bijwerkingen worden op deze manier weergegeven.

In de onderstaande tabel staat een PICOT opgesteld voor toekomstig onderzoek. Dit kan uitgevoerd worden in een onderzoek met alle drie de therapieën of aparte onderzoeken met één interventie en één controle (placebogroep). Om een betrouwbare eenduidige conclusie te kunnen trekken, zouden deze onderzoeken meerdere keren ($\pm 5x$) uitgevoerd moeten worden. De effectiviteit wordt gemeten aan de hand van klinische fotografie (klinische waarneming) en een huidbiopt, hier zal uiteindelijk een volledig respons percentage uit volgen. Naast de effectiviteit wordt de pijnsensatie gedurende de behandeling gemeten middels de VAS-schaal, hier komt een VAS-score uit. De bijwerkingen zullen tevens aan de hand van klinische fotografie (klinische waarneming) worden beoordeeld.

PICOT toekomstig onderzoek

Patiënt	Onderzoekspopulatie: >100 per interventie Huidtype: Fitzpatrick I-III Laesies: Multipele AK (4-8) Lokalisatie: Gelaat en/of scalp		
Intervention	PDT-5-ALA Na applicatie van 5-ALA moet deze 4 uur onder occlusie (Beljaards et al., 2010) Waldmann PDT 1200, 570-670 nm, 50J/cm², 5 cm afstand (Apalla et al., 2011) Klinische fotografie: voor en na de belichting Huidbiopsie: 6 weken voor de eerste behandeling en 6 weken na de eerste behandeling VAS-schaal: direct na de belichting		
Comparison	Cryotherapie Voorafgaand vindt er curettage van de AK plaats (Morton et al., 2006), 20 seconden bevroeringstijd met een vloeibare stikstof (-195,8°C) (Nashan et al., 2013), met een geselecteerde applicatiegrootte om een bevroren rand buiten de omtrek rondom de laesie van 1 á 2 mm te bereiken (Morton et al., 2006) Klinische fotografie: voor en na de bevroering Huidbiopsie: 6 weken voor de eerste behandeling en 6 weken na de eerste behandeling VAS-schaal: direct na de bevroering Imiquimod crème 5% (Aldara®) Doseringschema: 4 weken 3x per week om de dag (Nashan et al., 2013; Beljaards et al., 2010), 2 sachets op 100 cm², wordt 's avonds aangebracht door de patiënt zelf en moet minimaal 8 uur blijven zitten (Hadley et al., 2012) Klinische fotografie: voor de eerste en na de laatste applicatie Huidbiopsie: 4 weken voor de eerste behandeling en 4 weken na de laatste applicatie VAS-schaal: direct na applicatie		
Outcome	Onderzoeken met een vergelijkbaar onderzoeksdesign waardoor er een eenduidige conclusie getrokken kan worden over de effectiviteit, pijn en bijwerkingen.		
Time	PDT-5-ALA Eerste follow-up: 12 weken na de belichting (klinische fotografie en huidbiopsie) (Apalla et al., 2011; Szeimies et al., 2010) Tweede follow-up: 24 weken na de eerste belichting of 12 weken na de eventuele herbehandeling (klinische fotografie en huidbiopsie) (Apalla et al., 2011; Szeimies et al., 2010) Derde follow-up: 1 jaar (klinische fotografie en huidbiopsie)	Cryotherapie Eerste follow-up: 12 weken na de bevroering (klinische fotografie en huidbiopsie) (Nashan et al., 2013; Morton et al., 2006) Tweede follow-up: 24 weken na de eerste bevroering of 12 weken na de eventuele herbehandeling (klinische fotografie en huidbiopsie) (Nashan et al., 2013; Morton et al., 2006) Derde follow-up: 1 jaar (klinische fotografie en huidbiopsie)	Imiquimod crème Eerste follow-up: 4 weken na de laatste applicatie (klinische fotografie en huidbiopsie) (Beljaards et al., 2010) Tweede follow-up: 24 weken na de laatste applicatie van de eerste cyclus of 4 weken na de eventuele herbehandeling (Beljaards et al., 2010) Derde follow-up: 1 jaar (klinische fotografie en huidbiopsie) (Beljaards et al., 2010)

Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011). The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 181-185.

Beljaards, R.C., Borgonjen, R.J., Engelen, J.W.M., Everdingen, J.J.E. van, Marion A.M.W. van, Munte, K. et al. (2010). Richtlijn Actinische Keratose. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).

De Groot, A.C., & Toonstra, J. (2010). *Kanker en huid*. Houten: Bon Stafleu van Loghum.

European Medicines Agency (2013). Aldara, INN-Imiquimod. Verkregen op 12 september, 2013, via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000179/WC500023122.pdf

Farmacotherapeutisch kompas (FK) (2013). Imiquimod. Verkregen op 12 september, 2013, via <http://www.fk.cvz.nl/preparaatteksten/i/imiquimod.asp>

Goldberg, L.H., Kaplan, B., Vergilis-Kalner, I., Landau, J. (2010). Liquid nitrogen: temperature control in the treatment of actinic keratosis. *Dermatologic surgery*, 36.

Hadley, J., Tristani-Firouzi, P., Hull, C., Florell, S., Cotter, M., Hadley, M. (2012). Results of an Investigator-Initiated Single-Blind Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy and 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Actinic Keratoses. *Dermatologic surgery*, 38, 722-7.

Huidziekten (2011). Actinische keratosen. Verkregen op 26 september, 2013, via <http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/actinischekeratosen.htm>

Huidziekten (2013). Keratosis actinica (senilis), actinische keratose, keratosis solaris. Verkregen op 16 oktober, 2013, via <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ktxt/KeratosisActinica.htm>

Jochems, A.A.F., Joosten, F.W.M.G. (2009) *Zakwoordenboek der geneeskunde*. Doetinchem: Reed Business.

Korman, N., Moy, R., Ling, M., Matheson, R., Smith, S., McKane, S. et al. (2005). Dosing With 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic Keratosis. *Archives of dermatology*, 141, 467-73.

Morton C., Campbelle S., Gupta G., Keohane s., Lear J., Zaki I., et al. (2006). Intraindividual, right-left comparison of topical methyl-aminolaevulinate photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *The British Journal of Dermatology*, 10, 1365-2133.

Nashan, D., Meiss, F. & Müller, M. (2013). Therapeutic strategies for actinic keratoses – a systematic review. *European journal of dermatology*, 23, 14-32.

Piacquadio, D.J., Chen, D.M., Farber, H.F., Fowler, J.F., Glazer, S.D., Goodman, J.J. et al. (2004). Photodynamic Therapy With Aminolevulinic Acid Topical Solution and Visible Blue Light in the Treatment of Multiple Actinic Keratoses of the Face and Scalp. *Archives of Dermatology*, 140, 41-46.

Szeimies, R.M., Radny, P., Sebastian, M., Borrosch, F., Dirschka, T., Krähn-Senftleben, G. et al. (2010). Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *British Journal of Dermatology*, 163, 94-386.

Thissen, M.R.T.M., Kuijpers, D.I.M., Neumann, H.A.M. (2005). Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTVG). *Ruimere toepassing van fotodynamische therapie in de dermatologie*.

Bijlage I Achtergrondinformatie

Achtergrond informatie actinische keratose

Epidemiologie

Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende premaligne epitheliale huidaandoening. De aandoening ontwikkelt zich op een lichte huid die veel is blootgesteld aan UV-straling. De patiënten groep bestond voorheen voornamelijk uit ouderen. En met name bij personen die wegens arbeidsomstandigheden veel in aanraking kwamen met de zon, denkend aan boeren en zeelieden. Tegenwoordig breidt de patiëntengroep zich uit naar de jongere generatie. Dit is verklaarbaar door het veelvuldig recreatief in aanraking komen met de zon (de Groot & Toonstra, 2010). Indien er sprake is van een langdurig medicatiegebruik die het immuunsysteem onderdrukken ontstaat er een grotere kans op de ontwikkeling van AK. Nederland heeft na schatting 140.000 patiënten met de diagnose AK (Huidziekten, 2013). Volgens de Richtlijn Actinische keratose (2010) zal de incidentie jaarlijks met 5,2% toenemen.

Pathofysiologie

Zonshade zorgt voor veranderingen in het DNA waardoor de celdeling kan veranderen, hierdoor kunnen de keratinocyten zich gaan muteren. Deze keratinocyt mutaties kunnen tot de ontwikkeling van AK leiden. AK kunnen solitair of multipel voorkomen en komen voor op de aan zon blootgestelde lichaamsdelen voornamelijk het gezicht, scalp en de handruggen. AK kenmerken zich door huidkleurige tot roodbruine verkleuringen welke een keratotisch, verheven en ruw aanzien hebben. Deze klinische aspecten zijn belangrijk voor het stellen van de diagnose. AK is een premaligne epitheliale huidaandoening welke zich kan muteren naar een plaveiselcarcinoom. De juiste behandeling is daarom belangrijk (Beljaards et al., 2010; de Groot & Toonstra, 2010).



Achtergrond informatie interventies

Fotodynamische therapie

- Toepassing:
Bij PDT wordt gebruik gemaakt van ALA (5-aminolevulaanzuur) en rood of blauw licht. Om een zo gunstig mogelijk resultaat te verkrijgen van PDT moeten squamae, crustae en overmatige verhoorning verwijderd worden. Vervolgens kan de applicatie plaatsvinden. Dit moet tot en met 5 mm rondom het behandelgebied aangebracht worden. Waarnaar deze met een permeabele folie (bijvoorbeeld polyurethaan) en aluminiumfolie afgedekt wordt. Zo wordt de weefselpenetratie van de ALA vergroot en wordt de activering van het PDT proces door daglicht voorkomen. De crème moet 3-6 uren inwerken (afhankelijk van de gebruikte foto actieve stof en de aard van de afwijking) zal de belichting plaatsvinden (Thissen et al., 2005).
- Werking:
PDT heeft een selectieve werking, er vindt een afbreking van atypische keratinocyten plaats. Dit wordt veroorzaakt doordat een foto actieve stof en de aanwezigheid van zuurstof geactiveerd worden door middel van (zichtbare rode of blauwe) belichting. Instabiele cellen nemen in tegenstelling tot de gezonde cellen meer foto actieve stof

op. Deze foto actieve stof produceert zuurstofradicalen wanneer er belichting plaatsvindt. In het behandelde weefsel vindt er een fotochemische en fotothermale reactie plaats. Het geselecteerde weefsel wordt beschadigd. Na enkele weken worden de oude afgestorven cellen voor nieuwe gezonde cellen vervangen. ALA en de hiervan afgeleide MAL (methyl aminolevulinaat) zijn de meest frequente gebruikte voorlopers van protoporfyrine IX (Beljaards et al., 2010).

Cryotherapie

- Toepassing:
Cryotherapie is een snelle en effectieve behandelmethode die onder andere wordt toegepast bij de behandeling van zowel solitaire als multipale actinische keratosen. Er zijn verschillende technieken om de huid met cryotherapie te behandelen. Dit kan door middel van een vloeibare stikstof, een spray of met contact cryotherapie (Beljaards et al., 2010). Dit wordt gedaan met een vloeibare stikstof, door middel van een spray of met contact cryotherapie (-195,8 graden Celsius) (Nashan, Meiss & Müller, 2013). De vloeibare stikstof wordt met behulp van een wattenstaafje of een spuitbus op de huid aangebracht. Meestal wordt de huid twee keer bevroren en laat men de huid tussentijds ontdooien, dit wordt ook wel de “vries-dooi-cycli” genoemd (Beljaards et al., 2010).
- Werking:
Bij cryotherapie worden zowel normale als abnormale cellen van de huid vernietigd, het gaat dus om een specifieke behandelingstechniek. Door bevriezing ontstaat schade aan de weefsels: ontsteking, blaarvorming en necrose. Dit moet vervolgens weer spontaan genezen. De cellen worden vernietigd en de epidermis wordt gescheiden van de dermis. Als voorbehandeling zorgt curettage van de laesies (met uitzondering van hele oppervlakkige) voor een betere penetratie en effect (Beljaards et al., 2010). De therapeutische werking hangt af van de “bevriezingstijd”, dit is de tijd dat de vloeistof de huid raakt. Wanneer de huid in aanraking komt met de vloeistof resulteert dit in een vernietiging van de cellen in het behandelgebied (Nashan, Meiss & Müller, 2013). In de Richtlijn Actinische Keratose (2010) wordt aanbevolen om een contacttijd tussen de 10 en 45 seconden aan te houden. Dit is afhankelijk van de grootte en diepte van de te behandelen AK. Ook wordt aanbevolen om de vries-dooi-cycli te hanteren. Tijdens of na de behandeling kan er erytheem, oedeem, blaarvorming en een korte lokale pijn optreden. Verder worden littekens en pigmentatieverschillen in de huid na cryotherapie vaak waargenomen (Beljaards et al., 2010).

Imiquimod crème

- Toepassing:
Imiquimod crème wordt veelal toegepast op het gezicht en/of scalp bij niet hyperkeratotische- niet hypertrofische AK. Ook bij grote of multipale laesies wordt deze crème ingezet (de Groot & Toonstra, 2010). Imiquimod crème wordt door de patiënt thuis gedurende 4 weken 3 maal per week aangebracht op het behandelgebied voor het slapen gaan. De crème wordt geleverd in sachets welke goed zijn voor een huidoppervlak van 20 cm². Voor het aanbrengen dient de patiënt het te behandelen gebied te wassen met water en milde zeep waarnaar de huid wordt afgedroogd. De crème dient voldoende en ruim (±2 cm rondom het gebied) aangebracht te worden zodat de AK goed worden bedekt. Hierna goed inwrijven. De crème dient minimaal 8 uur op de huid te blijven waarnaar deze wordt verwijderd met water en milde zeep. Voor- en na het aanbrengen van de crème is het belangrijk dat de patiënt de handen goed wast. Na de behandelperiode van 4 weken, wordt er 4 weken niet gesmeerd waarnaar de AK worden beoordeeld. Wanneer niet alle laesies weg zijn wordt de behandeling nog 4 weken verlengd. De maximale behandelduur bedraagt 8 weken, wanneer in dit tijdsbestek onvoldoende resultaat heeft

plaatsgevonden dient er gekozen te worden voor een andere interventie ([European Medicines Agency, 2013](#)).

- Werking:

Imiquimod crème werkt antitumoraal. Het zorgt ervoor dat de lichaamseigen afweer wordt gestimuleerd tegen de groei van afwijkende huidcellen zodat deze worden opgeruimd ([FK, 2013](#)). Imiquimod crème stimuleert immuuncellen via Toll-like receptor 7 (TLR7). Dit veroorzaakt een productie van cytokines (interferon- α , interleukine 1,6,8 en TNF- α), waardoor het immuunsysteem van de patiënt wordt gestimuleerd (cellulaire immuniteit), en de afwijkende cellen worden opgeruimd. Imiquimod crème werkt op de beschadigde cellen en heeft geen effect op de gezonde cellen ([Beljaards et al., 2010](#)).

Bijlage II Zoekstrategieën, flowchart en verantwoording

Hier onder volgen de tabellen met de zoekstrategieën bij de onderwerpen PDT, cryotherapie en imiquimod crème:

Zoekstrategie PDT

Databank	MeSH-termen of trefwoorden	Limits	Hits	Aantal na in- en exclusie criteria	Auteurs/jaartal	Titel artikel	Soort artikel
PubMed	Actinic keratosis AND Photochemotherapy	- RCT, SR. - < 5 jaar - Humans	30	6	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses.	SR
					Scola, N., Terras, S., Georgas, D., Othlinghaus, N., Matip, R., Pantelaki, I., Möllenhoff, K., Stücker, M., Altmeyer, P., Kreuter, A., Gambichler, T. (2012)	A randomized, half-side comparative study of aminolaevulinate photodynamic therapy vs. CO(2) laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratoses.	RCT
					Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011)	The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy.	RCT
					Serra-Guillen, C., Nagore, E., Huese, L., Llombart, B., Requena, C., Sanmartín, O., Botella, R., Estrada C., Guillen S. (2011)	A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate.	RCT
					Dirschka, T., Radny, P., Dominicus, R., Mensing, H., Brünig, H., Jenne,	Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III	RCT

				L., Karl, L., Sebastian, M., Oster-Schmidt, C., Klövekorn, W., Reinhold, U., Tanner, M., Gröne, D., Deichmann, M., Simon, M., Hübinger, F., Hofbauer, G., Krähn-Senftleben, G., Borrosch, F., Reich, K., Berking, C., Wolf, P., Lehmann, P., Moers-Carpi, M., Hönigsmann, H., Wernicke-Panten, K., Helwig, C., Foguet, M., Schmitz, B., Lübbert, H., Szeimies, R, M. (2011)	study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo.	
				Dirschka, T., Radny, P., Dominicus, R., Mensing, H., Brünig, H., Jenne, L., Karl, L., Sebastian, M., Oster-Schmidt, C., Klövekorn, W., Reinhold, U., Tanner, M., Gröne, D., Deichmann, M., Simon, M., Hübinger, F., Hofbauer, G., Krähn-Senftleben, G., Borrosch, F., Reich, K., Berking, C., Wolf, P., Lehmann, P., Moers-Carpi, M., Hönigsmann, H., Wernicke-Panten, K., Helwig, C., Foguet, M., Schmitz, B., Lübbert,	Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. (dubbel)	RCT

					H., Szeimies, R, M. (2011)		
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Pain or Acute pain		5	1	Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Ioannides, D. (2011)	The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. (dubbel)	RCT
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Adverse side effects		15	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Treatment outcome		19	3	Dirschka, T., Radny, P., Dominicus, R., Mensing, H., Brünig, H., Jenne, L., Karl, L., Sebastian, M., Oster-Schmidt, C., Klövekorn, W., Reinhold, U., Tanner, M., Gröne, D., Deichmann, M., Simon, M., Hübinger, F., Hofbauer, G., Krähn-Senftleben, G., Borrosch, F., Reich, K., Berking, C., Wolf, P., Lehmann, P., Moers-Carpi, M., Hönigsmann, H., Wernicke-Panten, K., Hahn, S., Pabst, G., Voss, D., Foguet, M., Schmitz, B., Lübbert, H., Szeimies, R, M. (2012)	Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis.	RCT

					Dirschka, T., Radny, P., Dominicus, R., Mensing, H., Brüning, H., Jenne, L., Karl, L., Sebastian, M., Oster-Schmidt, C., Klövekorn, W., Reinhold, U., Tanner, M., Gröne, D., Deichmann, M., Simon, M., Hübinger, F., Hofbauer, G., Krähn-Senftleben, G., Borrosch, F., Reich, K., Berking, C., Wolf, P., Lehmann, P., Moers-Carpi, M., Hönigsmann, H., Wernicke-Panten, K., Helwig, C., Foguet, M., Schmitz, B., Lübbert, H., Szeimies, R, M. (2011)	Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. (dubbel)	RCT
					Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011)	The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. (dubbel)	RCT
Cinahl	Actinic keratosis AND Photochemotherapy	- Human	5	2	Gholam, P., Denk, K., Sehr T., Enk A., Hartmann, M. (2010)	Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratoses.	RCT
					Fayter, D., Corbett, M., Heirs, M., Fox, D., Easterwood, A. (2012)	A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin.	SR
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy		1	1	Gholam, P., Denk, K., Sehr T., Enk A., Hartmann, M. (2010)	Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratoses.	RCT

	erapy AND Pain						
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Side effects	-	0	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Outcome assessment		0	0	-	-	-
Cochrane	Actinic keratosis AND Photochemotherapy	-	1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Pain		-	-	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Side effects		-	-	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Treatment outcome		-	-	-	-	-

Academic search premier	Actinic keratosis AND Photochemotherapy	- <5 jaar	123	3	Kebuinauskaite, E., Zalinkevicius, R., Buinauskiene, J., Valiukeviciene, S. (2013)	Pain during topical photodynamic therapy of actinic keratoses with 5-aminolevulinic acid and red light source: randomized controlled trial.	RCT
					Hadley J., Tristani-Firouzi P., Hull C., Florell S., Cotter M., Hadley M. (2012)	Results of an Investigator-Initiated Single-Blind Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy and 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Actinic Keratoses.	RCT
					Dirschka, T., Radny, P., Dominicus, R., Mensing, H., Brüning, H., Jenne, L., Karl, L., Sebastian, M., Oster-Schmidt, C., Klövekorn, W., Reinhold, U., Tanner, M., Gröne, D., Deichmann, M., Simon, M., Hübinger, F., Hofbauer, G., Krähn-Senftleben, G., Borrosch, F., Reich, K. (2011)	Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo (dubbel)	RCT
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Pain	-	32	2	Buinauskaite, E., Zalinkevicius, R., Buinauskiene, J., Valiukeviciene, S. (2013)	Pain during topical photodynamic therapy of actinic keratoses with 5-aminolevulinic acid and red light source: randomized controlled trial. (dubbel)	RCT
					Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011)	The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. (dubbel)	RCT

	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Side effects		21	1	Halldin, C, B., Gillstedt, M., Paoli, J., Wennberg, A., Gonzalez, H. (2011)	Predictors of Pain Associated with Photodynamic Therapy: A Retrospective Study of 658 Treatments.	Retrospective study
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Outcome assessment		4	1	Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011)	The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. (dubbel)	RCT
Trip database	Actinic keratosis AND Photochemotherapy	-	15	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Pain		-	-	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Side effects		-	-	-	-	-
	Actinic keratosis AND Photochemotherapy AND Outcome assessment		5	0	-	-	-
HBO voorsprong	Actinische keratose(n)	-	10	0	-	-	-
	Fotodynamische therapie		15	0	-	-	-

Artsennet	Actinische keratose(n)	-	3	1	Beljaards, R.C., Borgonjen, R.J., Engelen, J.W.M., van Everdingen, J.J.E., van Marion, A.M.W., Munte, K., Quaedvlieg, P.J.F., Verhaeh, M.E.J.M. (2010)	Richtlijn Actinische Keratose. (dubbel)	Richtlijn
CBO richtlijnen	Actinische keratose(n)	-	0	0	-	-	-
	Fotodynamische therapie		3	0	-	-	-
Huidziekten richtlijnen	Actinische keratose(n)	-	1	1	Beljaards, R.C., Borgonjen, R.J., Engelen, J.W.M., van Everdingen, J.J.E., van Marion, A.M.W., Munte, K., Quaedvlieg, P.J.F., Verhaeh, M.E.J.M. (2010)	Richtlijn actinische keratose. (dubbel)	Richtlijn
NHG standaarden	Actinische keratose(n)	-	0	0	-	-	-
	Fotodynamische therapie		0	0	-	-	-

Zoekstrategie cryotherapie

Databank	MeSH-termen of trefwoorden	Limits	Hits	Aantal na in- en exclusiecriteria	Auteurs/jaartal	Titel artikel	Soort artikel
Pubmed	Actinic keratosis AND cryotherapy	- Humans - < 5 jaar	17	3	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses.	SR
					Nashan, D., Meiss, F., Müller, M. (2013)	Therapeutic strategies for actinic keratoses - a systematic review.	SR
					Foley, P., Merlijn, K., Cumming, S., Campbell, J., Crouch, R., Harrison, S., Cahil, J. (2011)	A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes.	RCT
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND treatment outcome		4	1	Foley, P., Merlijn, K., Cumming, S., Campbell, J., Crouch, R., Harrison, S., Cahil, J. (2011)	A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes.	RCT
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND pain		0	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND adverse effects		0	0	-	-	-
Cinahl	Actinic keratosis AND cryotherapy	- < 5 jaar - actinische keratosen - cryo-	21	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR

	Actinic keratosis AND cryotherapy AND pain	therapie	0	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND adverse effects		0	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND outcome		34	0	-	-	-
Cochrane Library	Actinic keratosis AND cryotherapy	- < 5 jaar - RCT/SR	1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND pain		1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND adverse effects		1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND outcome		1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
Academic search premier	Actinic keratosis AND cryotherapy	- < 5 jaar - RCT/SR - Humans	33	1	Goldberg, A.H., Kaplan, B., Vergilis-Kalner, I., Landau, J. (2010)	Liquid Nitrogen: Temperature Control in the Treatment of Actinic Keratosis.	RCT

	Actinic keratosis AND cryotherapy AND pain		3	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND adverse effects		1	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND outcome		3	0	-	-	-
Trip Database	Actinic keratosis AND cryotherapy	- < 5 jaar - v.a. 2010 - RCT's - SR	11	3	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
					Nashan, D., Meiss, F., Müller, M. (2013)	Therapeutic strategies for actinic keratoses - a systematic review.	SR
					Foley, P., Merlijn, K., Cumming, S., Campbell, J., Crouch, R., Harrison, S., Cahil, J. (2011)	A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. (dubbel)	RCT
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND pain		6	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy AND side effects		4	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND cryotherapy		4	0	-	-	-

	AND outcome						
HBO Voorsprong	Actinische keratose AND cryotherapie	- < 5 jaar	6	0	-	-	-
	Actinische keratosen AND cryotherapie AND pijn		2	0	-	-	-
	Actinische keratosen AND cryotherapie AND bijwerkingen		2	0	-	-	-
	Actinische keratose AND cryotherapie AND resultaten		2	0	-	-	-
Artsennet	Actinische keratose	-	3	1	Beljaards, R.C., Borgonjen, R.J., Engelen, J.W.M., van Everdingen, J.J.E., van Marion, A.M.W., Munte, K., Quaedvlieg, P.J.F., Verhaeh, M.E.J.M. (2010)	Richtlijn Actinische Keratose.	Richtlijn
CBO richtlijnen	Actinische keratose	-	0	0	-	-	-
	Cryotherapie		0	0	-	-	-
Huidziekten richtlijnen	Actinische keratose	-	1	1	Beljaards, R.C., Borgonjen, R.J., Engelen, J.W.M., van Everdingen, J.J.E., van Marion, A.M.W., Munte,	Richtlijn Actinische keratose. (dubbel)	Richtlijn

					K., Quaedvlieg, P.J.F., Verhaeh, M.E.J.M. (2010)		
NGH standaarden	Actinische keratose	-	-	0	-	-	-

Zoekstrategie imiquimod crème

Databank	MeSH-termen of trefwoorden	Limits	Hits	Aantal na in- en exclusie criteria	Auteurs/jaartal	Titel artikel	Soort artikel
PubMed	Keratosis, Actinic AND Imiquimod (supplementary concept)	- < 5 years - Humans - RCT - SR	14	4	Foley, P., Merlin, K., Cumming, S., Campbell, J., Crouch, R., Harrison, S., Cahill, J. (2011)	A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes.	RCT
					Hanke, C.W., Swanson, N., Bruce, S., Berman, B., Kulp, J., Levy, S. (2011)	Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream.	RCT
					Serra-Guillen, C., Nagore, E., Hueso, L., Llombart, B., Requena, C., Sanmartín, O., Botella-Estrada, R., Guillen, C. (2011)	A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate.	RCT
					Joshua A., Zeichner, J.A., Stern, D.W., Uliasz, A., Itenberg, S., Lebwohl, M. (2009)	Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses.	RCT
	Keratosis, Actinic AND Imiquimod (supplementary concept) AND Pain	-	0	0	-	-	-
	Keratosis, Actinic AND Imiquimod (supplementary concept) AND	- < 5 years - Humans - RCT - SR	5	2	Foley, P., Merlin, K., Cumming, S., Campbell, J., Crouch, R., Harrison, S., Cahill, J. (2011)	A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. (dubbel)	RCT

	Adverse effects				Hanke, C.W., Swanson, N., Bruce, S., Berman, B., Kulp, J., Levy, S. (2011)	Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. (dubbel)	RCT
	Keratosis, Actinic AND Imiquimod (supplementary concept) AND Treatment outcome		7	2	Hadley, J., Tristani-Firouzi, P., Hull, C., Florell, S., Cotter, M., Hadley, M. (2012)	Results of an Investigator-Initiated Single-Blind Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy and 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Actinic Keratoses.	RCT
					Serra-Guillén C., Nagore E., Hueso L., Traves V., Messeguer F., Sanmartín O., Llombart B., Requena C., Botella-Estrada R., Guillén C. (2012)	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. (dubbel)	RCT
Cinahl	Actinic keratosis AND Imiquimod cream	- < 5 years	4	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Imiquimod cream AND Pain	-	0	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Imiquimod cream AND Side effects		0	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Imiquimod AND Outcome		0	0	-	-	-

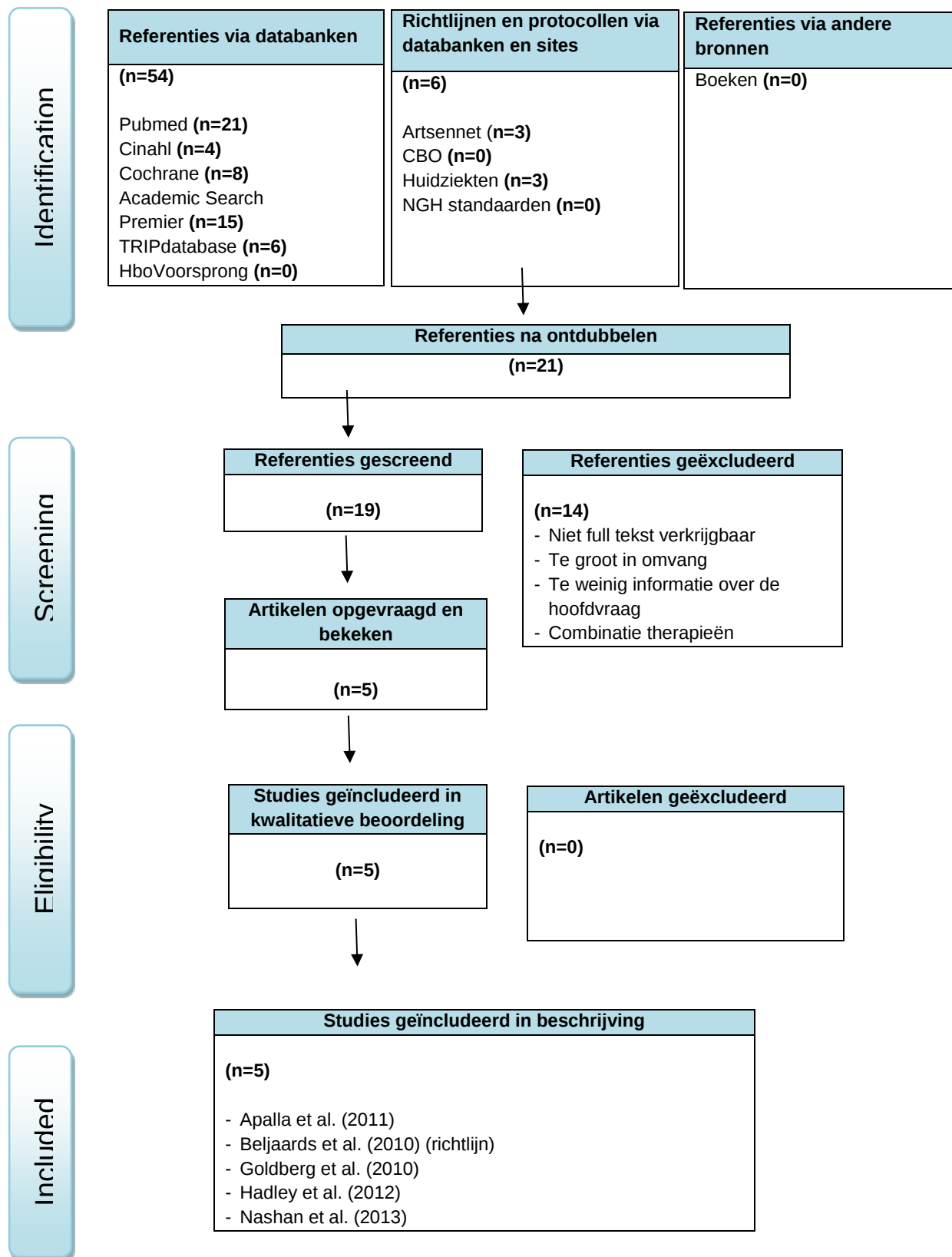
	assessment						
Cochrane	Actinic keratoses AND Imiquimod cream	- < 5 years - RCT - SR	1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses.	SR
	Actinic keratoses AND Imiquimod cream AND Pain		1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
	Actinic keratoses AND Imiquimod cream AND Side effects		1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
	Actinic keratosis AND Imiquimod cream AND Outcome		1	1	Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
Academic search premier	Actinic keratosis AND Imiquimod cream	- < 5 years	28	4	Hadley, J., Tristani-Firouzi, P., Hull, C., Florell, S., Cotter, M., Hadley, M. (2012)	Results of an Investigator-Initiated Single-Blind Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy and 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Actinic Keratoses. (dubbel)	RCT
					Serra-Guillen, C., Nagore, E., Hueso, L., Llombart, B., Requena, C., Sanmartín, O., Botella-Estrada, R., Guillen, C. (2011)	A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. (dubbel)	RCT

					Cantisani, C., Lazic, T., Richetta, A.G., Clerico, R., Mattozzi, C., Calvieri, S. (2012)	Imiquimod 5% Cream Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents.	CCT
	Actinic keratosis AND Imiquimod cream AND Pain		2	1	Cantisani, C., Lazic, T., Richetta, A.G., Clerico, R., Mattozzi, C., Calvieri, S. (2012)	Imiquimod 5% Cream Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents. (dubbel)	CCT
	Actinic keratosis AND Imiquimod cream AND Side effects		3	1	Cantisani, C., Lazic, T., Richetta, A.G., Clerico, R., Mattozzi, C., Calvieri, S. (2012)	Imiquimod 5% Cream Use in Dermatology, Side Effects and Recent Patents. (dubbel)	CCT
	Actinic keratosis AND Imiquimod cream AND Outcome		5	1	Hadley, J., Tristani-Firouzi, P., Hull, C., Florell, S., Cotter, M., Hadley, M. (2012)	Results of an Investigator-Initiated Single-Blind Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy and 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Actinic Keratoses. (dubbel)	RCT
Trip database	Actinic keratosis AND Imiquimod	- < 5 years - SR	8	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Imiquimod AND Pain		2	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Imiquimod AND Side effects		6	0	-	-	-
	Actinic keratosis AND Imiquimod AND Outcome	- Since 2010	22		Serra-Guillén C., Nagore E., Hueso L., Traves V., Messeguer F., Sanmartín O.,	A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with	RCT

					Llombart B., Requena C., Botella-Estrada R., Guillén C. (2012)	actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. (dubbel)	
					Gupta, A.K., Paquet, M., Villanueva, E., Brintnell, W. (2012)	Interventions for actinic keratoses. (dubbel)	SR
					A.K. Gupta., M. Paquet. (2013)	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.	SR
HBO voorsprong	Actinische keratosen en Imiquimod crème	- < 5 jaar	0	0	-	-	-
	Actinische keratosen en Imiquimod crème en pijn	-	1	0	-	-	-
	Actinische keratosen en Imiquimod crème en bijwerkingen		0	0	-	-	-
	Actinische keratosen en Imiquimod en effectiviteit		1	0	-	-	-
Artsennet	Actinische keratosen	-	2	1	Beljaards, R.C., Borgonjen, R.J., Engelen, J.W.M., van Everdingen, J.J.E., van Marion, A.M.W., Munte, K., Quaedvlieg, P.J.F., Verhaeh, M.E.J.M. (2010)	Richtlijn Actinische Keratose.	Richtlijn
CBO	Actinische	-	0	0	-	-	-

richtlijnen	keratose						
Huidziekten richtlijnen	Actinische keratose	-	1	1	Beljaards R.C., Borgonjen R.J., Engelen J.W.M., van Everdingen J.J.E., van Marion A.M.W., Munte K., Quaadvlieg P.J.F., Verhaeh M.E.J.M. (2010)	Richtlijn Actinische Keratose. (dubbel)	Richtlijn
NHG standaarden	Actinische keratose	-	0	0	-	-	-

Flowchart



Verantwoording zoekstrategie en flowchart

Er is gezocht op verschillende databanken waar in totaal 54 hits uit zijn gekomen, het aantal hits welke genoteerd zijn in de flowchart, zijn die na het toepassen van de inclusiecriteria. Vervolgens heeft er een ontdebelling plaatsgevonden waarnaar er nog 21 overbleven. Zeventien referenties zijn gescreend door middel van het bestuderen van de abstracts. Van deze referenties zijn er 14 geëxcludeerd. Uiteindelijk bleven er 5 referenties over waarvan 4 artikelen en 1 richtlijn. Deze 4 artikelen zijn middels beoordelingslijsten van het CBO beoordeeld. Na beoordeling bleek er onvoldoende literatuur beschikbaar te zijn van voldoende methodologische kwaliteit (level of evidence >C). Om de bewijskracht van dit onderzoek te verhogen is er besloten om per interventie één geschikt artikel uit het SR van [Nashan et al. \(2013\)](#) te beoordelen en includeren, waarvan enkele ouder zijn dan 5 jaar. Deze zijn niet terug te vinden in de flowchart. Over cryotherapie was weinig recente literatuur te vinden. Dit kan wellicht komen doordat het een oudere interventie is waar al veel onderzoek naar is verricht in het verleden.

Meetmethoden en uitkomstmaten

De geïnccludeerde studies geven antwoord op de hoofdvraag. Wanneer wordt gekeken naar de effectiviteit van de studies wordt gesproken over de mate van respons. Om de volledige respons te beoordelen is er gebruikt gemaakt van een visuele waarneming en het tellen van de AK voor en na de behandeling. Om de vergelijking tussen de therapieën te maken is er gekeken naar de volledige respons, dit wordt weergegeven in percentages.

De pijn die de patiënt ervaart tijdens de behandeling wordt gemeten met de VAS-schaal. De bijwerkingen worden in de artikelen besproken aan de hand van percentages. Onder bijwerkingen wordt verstaan: erytheem, crustae, oedeem, squamae, bullae, vochtscheiding en ulceratie. Dit zijn bijwerkingen die kort na de behandeling ontstaan.

De uiteindelijk geïnccludeerde artikelen zijn gescreend op onafhankelijk onderzoek. Dit houdt in dat er is onderzocht of er een relatie is tussen de opdrachtgever, auteurs, onderzoekers, beoordelaars of patiënten en de desbetreffende interventie.

Bijlage III Datapreparatie artikelen

Level of evidence CBO	Aantal	Bron
A1 Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	1	Nashan, D., Meiss, F. & Müller, M. (2013).
A2 Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang	2	Korman, N., Moy, R., Ling, M., Matheson, R., Smith, S., McKane, S. et al. (2005). Piacquadio, D.J., Chen, D.M., Farber, H.F., Fowler, J.F., Glazer, S.D., Goodman, J.J. et al. (2004).
B Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek en cohort onderzoek)	4	Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011). Hadley, J., Tristani-Firouzi, P., Hull, C., Florell, S., Cotter, M., Hadley, M. (2012). Morton C., Campbelle S., Gupta G., Keohane s., Lear J., Zaki I., et al. (2006). Szeimies, R.M., Radny, P., Sebastian, M., Borrosch, F., Dirschka, T., Krähn- Senftleben, G. et al. (2010).
C Niet vergelijkend onderzoek	1	Goldberg, L.H., Kaplan, B., Vergilis-Kalner, I., Landau, J. (2010).
D Mening van deskundigen	-	-

Therapeutische strategieën voor actinische keratose – a sysematic review

Auteur(s), jaartal	Nashan, D., Meiss, F., Müller, M. (2013)
Soort onderzoek	Systematische evidence-based onderzoek, Systematische review (SR)
Doel	Dit artikel moet de arts helpen om een specifieke therapie te kiezen voor AK. Dit door de verschillende interventies tegen elkaar op te wegen, door te kijken naar de voordelen en nadelen, belangrijke bijwerkingen en toepassing.
Populatie	Totaal N=39 RCT's
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	-
Interventie(s)	Chirurgische ingreep, cryotherapie, lasertherapie, diclofenac, imiquimod, 5-flouracil, fotodynamische therapie (MAL/ALA).
Controle	-
Statistische analyse	De statistische analyse staat niet beschreven. Wel is de significantie per RCT terug te vinden.
Resultaten	Chirurgie: - Wordt weinig toegepast - Weinig literatuur over te vinden - Vereist meer scholing dan bij alternatieve interventies Cryotherapie: - Snelle effectieve manier. - Resultaten hangen sterk af van de bevroeringstijd. - Complete remissies worden bereikt met < 5 seconden (39%), met > 5 seconden (69%) en bij > 20 seconden (83%). - Slechtere cosmetisch resultaat dan bij de andere interventies. Lasertherapie: - Weinig goede literatuur - Geen goede vergelijkbare studies - Ablatieve laser wordt het meest gebruikt Diclofenac: - Een meta-analyse gaf een compleet remissie percentage van 70 patiënten van de 179 (39.1%) - De klinische en histologische respons is niet significant beïnvloedbaar door het verhogen van de duur van de behandeling. Imiquimod: - Van de 829 patiënten waren de AK verdwenen bij 40,5% na 1 cyclus en 68,9 % na 2^{de} cyclus. - 85,4% van de 7.427 leasies waren volledig genezen. - Het resultaat was bij de vrouwen < 65 beter. 5-flouracil: - Langdurige therapie - In verschillende onderzoeken komt naar voren dat 50% volledig geneest. PDT: - Behandeling staat er bekend om dat het pijnlijk is

Discussie

- Het verwijderen van squamae en crustae is noodzakelijk voor een beter resultaat
- Licht uitsluitend kan niet als therapie gebruikt worden

Discussie:

- De histologische resultaten kunnen niet worden vergeleken omdat ze afwijken.
- De diagnoses per dermatoloog verschillen per onderzoek.
- Korte termijn resultaten kunnen niet gelijkgesteld worden aan langere termijn behandelingen. Omdat deze positiever kunnen lijken.
- Het doel per artikel verschilt, de ene geeft aan dat de laesies moeten verdwijnen en de ander spreekt over vermindering.
- Laesies in de artikelen komen op verschillende locaties voor.
- UV schade in grotere huid gebieden en de vooruitgang van de ziekte vraagt een uitgebreidere behandeling.

Conclusie:

Er is geen "best-practice" om de AK's te behandelen, maar de individuele ervaring en opties moeten zorgen voor de beste resultaten. Naast de bestaande therapieën is het goed om gecombineerde en nieuwe therapieën te blijven onthullen.

Level of evidence

A1

Dosing With 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic Keratosis

Auteur(s), jaartal	Korman, N., Moy, R., Ling, M., Matheson, R., Smith, S., McKane, S., Lee, J.H. (2005)
Soort onderzoek	RCT
Doel	De effectiviteit (werkzaamheid) en veiligheid van 5% Imiquimod crème in vergelijking met een vehikel te evalueren bij de behandeling van actinische keratosen (AK).
Populatie	Vooraf: N=492 Imiquimod: N=242 Vehikel: N= 250 Afgemaakt: N= 417 Imiquimod: N= 195 Vehikel: N= 222
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	Efficiëntiemetingen: De primaire variabele was de complete clearance rate (volledige klaring), gedefinieerd als het percentage patiënten in de nabehandelingsbezoek (8 weken) en met klinisch geen zichtbare AK laesies in het behandelingsgebied meer. De secundaire variabele was de gedeeltelijke klaringssnelheid, gedefinieerd als het percentage patiënten in de nabehandelingsbezoek (8 weken) en met ten minste 75% reductie van het aantal AK laesies in vergelijking met de uitgangswaarde in het te behandelen gebied. <u>Uitkomsten</u> <i>Volledige klaring:</i> - Imiquimod: 117 v/d 242 patiënten (48,3%) - Vehikel: 18 v/d 250 patiënten (7,2%) <i>Gedeeltelijke klaring:</i> - Imiquimod: 155 patiënten (64%) - Vehikel: 34 patiënten (13,6%) Bij de 8-weken nabehandeling bezoek, was het mediane percentage van vermindering van de AK laesie tellingen 86,6% voor de imiquimod groep en 14,3% voor de groep van het vehikel. Veiligheidsmetingen: De veiligheid werd gecontroleerd door de studiemedicatie gelijktijdig toe te dienen en de incidentie en ernst van bijwerkingen en lokale huidreacties te beoordelen. Lokale huidreacties op de behandeling en de omliggende gebieden waren klinisch gecategoriseerd: - Erytheem - Oedeem - Erosie/ulceratie - Crustae - Tranen/vochtafscheiding/blaasjes - Squamae/schraalheid/droogheid. De intensiteit van een onderzoeker bepaalde lokale huid reactie werd ingedeeld; - 0= geen - 1= mild - 2= matig

	- 3= ernstig. Reacties in het behandelingsgebied die niet waren beoordeeld als lokale huidreacties werden gemeld als bijwerkingen. <u>Uitkomsten bijwerkingen:</u> <i>Imiquimod</i>: 176/242 (72.7%) <i>Vehikel</i>: 149/250 (59.6%) Kwaliteitsbeoordelingen: Bij aanvang van de behandeling en 8-weken na de behandelingsbezoeken, voerden onderzoekers <u>kwaliteitsbeoordelingen</u> van de huid en het behandelingsgebied. Onderzochte kenmerken die zijn waargenomen op het huidoppervlak (ruwheid / droogheid / schraalheid), hyperpigmentatie, hypopigmentatie, gevlekt of onregelmatige pigmentatie (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), mate van littekenvorming, en de mate van atrofie. Na visuele, klinische, en tactiele examens van het te behandelen gebied, werd het door de onderzoeker gecodeerde aan de hand van de intensiteit van elk karakteristiek - 0= geen - 1= mild - 2= matige - 3= ernstig
Interventie(s)	Imiquimod 5% crème: De patiënten werden geïnstrueerd om de studie crème (imiquimod toepassing of vehikel) op het gehele behandelingsgebied op hetzelfde tijdstip van de dag aan te brengen (net voor bedtijd), en de crème te laten zitten voor ongeveer 8 uur. De crème werd eenmaal daags 3 keer per week gedurende 16 weken toegepast. De studie bestond uit een voorstudie (2 weken), de behandeling (16 weken), en de nabehandeling (8 weken). Patiënten werden beoordeeld tijdens behandelingsweken 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 en 16 en na de behandeling in week 4 en 8.
Controle	Vehikel crème: De patiënten werden geïnstrueerd om de studie crème (imiquimod toepassing of vehikel) op het gehele behandelingsgebied op hetzelfde tijdstip van de dag aan te brengen (net voor bedtijd), en de crème te laten zitten voor ongeveer 8 uur. De crème werd eenmaal daags 3 keer per week gedurende 16 weken toegepast. De studie bestond uit een voorstudie (2 weken), de behandeling (16 weken), en de nabehandeling (8 weken). Patiënten werden beoordeeld tijdens behandelingsweken 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 en 16 en na de behandeling in week 4 en 8.
Statistische analyse	Cochran-Mantel-Haenszel-test is gebruikt voor het vergelijken van de behandelingsgroepen (imiquimod versus vehikel) ten opzichte van de volledige respons, de test werd uitgevoerd op het .05 niveau van significantie. Het verschil in totale klaring (imiquimod minus vehikel) met een bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) werd berekend. Dezelfde analyses werden uitgevoerd inzake de gedeeltelijke goedkeuring als beschreven voor volledige klaring. Cochran-Armitage test voor trend in proporties (2 zijdig) werd onderzocht voor relaties tussen volledige klaring en de meest intense lokale huidreactie ervaren door de patiënten. Fisher exact test hiermee werden de bijwerkingen vergeleken tussen de behandelingsgroepen. Wilcoxon rank sum test werd gebruikt om behandelgroepen te vergelijken

	met betrekking tot de plaatselijke huidreactie beoordeling. Wilcoxon signed rank tests voor huidkwaliteit beoordelingen, deze werd gebruikt om de veranderingen tussen de behandelingen te beoordelen ten opzichte van de uitgangswaarde. Wilcoxon rank sum test werd gebruikt om de significantie tussen de behandelingen vanaf de uitgangswaarde te beoordelen.
Resultaten	5% imiquimod crème 3 keer week gedurende 16 weken gedoseerd is veilig en effectief voor de behandeling van AK. Het mediane percentage vermindering van de laesies voor imiquimod crème bedroeg 86,6% tegenover 14,3% voor de vehikel groep.
Discussie	De algehele werkzaamheid is hoger bij een dosering van 3 keer per week dan bij de dosering 2 keer per week, maar er waren ook meer lokale huidreacties. Er zijn veel verschillende doserings- schema's en de dosering kan worden afgestemd op het minimaliseren van de blootstelling aan het geneesmiddel en de bijwerkingen.
Level of evidence	A2

Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp

Auteur(s), jaartal	Piacquadio, D.J., Chen, D.M., Farber, H.F., Fowler, J.F., Glazer, S.D., Goodman, J.J., Hruza, L.L., Jeffes, E.W.B., Ling, M.R., Philips, T.J., Rallis, T.M., Scher, R.K., Taylor, C.R., Weinstein, G.D. (2004)
Soort onderzoek	RCT (Randomized, placebo-controlled, uneven parallel-group study)
Doel	Het doel van dit onderzoek is om het effect en de veiligheid van fotodynamische therapie met ALA en blauw licht te onderzoeken bij meerdere actinische keratosen.
Populatie	N=243 patiënten (mannen en vrouwen) waren verdeeld in een PDT-ALA groep (N=181) of een PDT-placebo groep (N=62). 96% (233 van de 243) van de patiënten bleven er tot de einde van de studie over. Er vielen 10 patiënten af. - 4 (ALA-groep) kwamen niet meer - 2 (placebo-groep) kwamen niet meer - 1 (ALA-groep) verzoek tot terugtrekking - 1 (ALA-groep) overleden - 2 (uit beide groepen) andere redenen
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	Effectiviteit Het percentage van de individuele laesies geven de respons of de genezing weer. Veiligheid De veiligheidsvariabelen (bijwerkingen, fototoxische reacties, pigmentaties en laboratoriumuitslagen) werden samengevat in de beschrijvende statistiek.
Interventie(s)	Na de randomisatie werd bij de helft van de patiënten ALA (aminolevulinic acid hydrochloride 20%) op de huid aangebracht en bij de andere helft een placebo. Dit werd gedaan door een niet geblindeerde onderzoeker. Veertien tot achttien uur later werd de huid blootgesteld aan het zichtbare blauwe licht (417 ± 5 nm.) met $10\text{J}/\text{cm}^2$. De huid werd 1000 seconden aan het licht blootgesteld.
Controle	De controles waren op de volgende tijdstippen: - 24 uur na de behandeling - 1 week na de behandeling De metingen door geblindeerde onderzoekers werd gedaan op de volgende tijdstippen: - 4, 8 en 12 weken na de behandeling Laboratorium onderzoek werd gedaan op de volgende tijdstippen: - bij aanvang voor de behandeling - 24 uur na de behandeling - In week 8 na de her behandeling
Statistische analyse	Demografische en de patiëntkenmerken Deze werden bij aanvang beoordeeld met behulp van een universeel variatieanalyse met het behandel-effect van de doorlopende variabelen van de Cochran-Mantel-Haenszel test door onderzoeker, voor discrete variabelen. Beschrijvende statistiek (gemiddelde, SD en frequentie)

Resultaten

werden gebruikt om demografische en voorafgaande patiëntkarakteristieken voor alle patiënten samen te vatten.

Effectiviteit

Het percentage van de individuele laesies geven de respons van de genezing weer. Het percentage patiënten dat 75% genezing en het percentage dat 100% genezing ervaart werden geanalyseerd met behulp van de Cochran-Mantel-Haenszel test om een behandel verschil te evalueren.

Veiligheid

Alle gerandomiseerde patiënten die onderzoeksmedicatie ontvingen werden opgenomen in de veiligheidsanalyse. De veiligheidsvariabelen (bijwerkingen, fototoxische reacties, pigmentaties en laboratoriumuitslagen) werden samengevat in de beschrijvende statistiek.

Effectiviteit

> 75% genezing:

- Na 8 weken was er in de PDT-ALA groep een genezing bij 77% en bij de PDT-placebo groep 18%.
- Na 12 weken was er in de PDT-ALA groep een genezing bij 89% en bij de PDT-placebogroep 13%.
- 95% betrouwbaarheidsinterval:
 - Week 8: 46.9% tot 71.0% ($P < 0.001$)
 - Week 12: 65.3% tot 86.3%

100% genezing:

- Na 8 weken was er in de PDT-ALA groep een genezing bij 66% en bij de PDT-placebo groep 11%.
- Na 12 weken was er in de PDT-ALA groep een genezing bij 73% en bij de PDT-placebo groep 8%.
- 95% betrouwbaarheidsinterval:
 - Week 8: 43.8% tot 65.7% ($p < 0.001$)
 - Week 12: 55.3% tot 75.6% ($p < 0.001$)

30% ontving een her behandeling

Complete laesie respons:

- Na 8 weken was er in de PDT-ALA groep een genezing bij 83% van de laesies en bij de PDT-placebo groep 31%.
- Na 12 weken was er in de PDT-ALA groep een genezing bij 91% van de laesies en bij de PDT-placebo groep 25%.
- 95% betrouwbaarheidsinterval:
 - Week 8: 47.9% tot 57.3% ($p < 0.001$)
 - Week 12: 61.6% tot 70.4% ($p < 0.001$)

Veiligheid

In beide onderzoeksgroepen werden bijwerkingen gezien:

- Hoofdpijn
 - PDT-ALA: 6.6%
 - PDT-placebo: 3.2%
- Hypertensie
 - PDT-ALA: 5.0%
 - PDT-placebo: 1.6%
- Huidhypertrofie
 - PDT-ALA: 1.7%
 - PDT-placebo: 0%

Van de 113 bijwerkingen waren 104 (92%) als mild of matig beoordeeld. Acht bijwerkingen (7%) werden beoordeeld als ernstig. Een levensbedreigende bijwerking dat was opgetreden bij een patiënt waarbij een hepatocellulair carcinoom werd gediagnosticeerd. De patiënt stierf uiteindelijk. Deze gebeurtenis wordt niet geassocieerd met de behandeling van deze studie.

Negenenzeventig procent van bijwerkingen gerelateerd aan ALA waren hoofdpijn, een droge huid en conjunctivitis. Geen van de patiënten trok zich terug uit de studie als gevolg van een van deze bijwerkingen.

Ongemak voor de patiënt

Prickend en of branderig gevoel:

De sensatie van een prikkelend of branderig gevoel bleek een top te bereiken na 6 minuten in de behandeling, dit werd als matig ernstig beoordeeld bij 90% van de patiënten behandeld met ALA.

Bij 3% van de patiënten werd een lichtere behandeling gegeven vanwege de ernst van het steken of branden. Vijf patiënten beëindigde de behandeling bij invloeden lager dan 5J/cm².

Het percentage patiënten die een ernstig prikkelend of een branderig gevoel meldde, daalde met de helft direct na de lichtbehandeling (van 37% na 6 minuten van de behandeling tot 14% onmiddellijk na de behandeling).

De meeste (81%) rapporteerde slechts minimale tot matige ongemak. Vierentwintig uur na de lichtbehandeling meldde slechts 2 patiënten ernstige prikkelende of branderige gevoel. Slechts 28% van de patiënten meldde enig ongemak. Dit aantal daalde tot 7% per week na de lichtbehandeling.

Erytheem:

Erytheem werd gezien bij 76% van de ALA behandelde patiënten voorafgaand op de behandeling en steeg tot 93% na applicatie van de medicatie. Het percentage patiënten met erytheem stijgt tot 99% direct na de lichtbehandeling. Na 1 en 4 weken na de behandeling werd erytheem nog waargenomen bij 83% en 57%, van alle ALA behandelde patiënten. Negenenzeventig procent van de patiënten in de placebo groep had erythemateuze laesies vooraf en na de lichtbehandeling. Een week na de lichtbehandeling had nog maar 65% erythemateuze laesies.

Oedeem:

Een patiënt had voorafgaand de behandeling al oedeem.

Vlak voor de lichtbehandeling is er oedeem bij 13% in de ALA groep. Dit bereikt een top van 38% 24 uur na de lichtbehandeling. Een week later was de incidentie van oedeem verlaagd tot 5%. Een patiënt in de placebo-groep vermeld oedeem.

De meest voorkomende lokale reacties op ALA waren:

- Crustae, waargenomen bij 49% van de patiënten en 34% van de laesies.
- Jeuk, dat waargenomen bij 30% van patiënten en 22% van de laesies.
- Squamae, die werd waargenomen bij 31% van de patiënten en 19% van de laesies.

Andere zeldzame bevindingen zoals blaarvorming of blaasjes werden bij ongeveer 1% van de behandelde laesies waargenomen.

Pigmentveranderingen van laesies, ingedeeld in hyperpigmentatie of hypopigmentatie werden soms gezien:

- In de ALA-groep werden 1.403 laesies behandeld en 1340 veranderden van pigmentatie.

	• In de placebo-groep werden 506 laesies behandeld en 483 veranderden van pigmentatie. • In week 12 vertoonden 95% van de ALA behandelde laesies en 90% van de placebo-groep laesies geen pigmentveranderingen. • Vergeleken met het begin voorafgaand de behandeling, was er geen verandering in hyperpigmentatie of hypopigmentatie opgemerkt door de studie in beide groepen.
Discussie	Er is in dit onderzoek niks te zeggen over de hoge respons op langere termijn, hier is nu een fase 4 onderzoek met een follow op van 1 jaar voor aan de gang.
Level of evidence	A2

The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy

Auteur(s), jaartal	Apalla, Z., Sotiriou, E., Panagiotidou, D., Lefaki, I., Gousi, C., Loannides, D. (2011)
Soort onderzoek	RCT Randomized controlled trial. Gerandomiseerde, open-label, intra-individuele vergelijkende studie. Behandelaars Geblindeerd bij alle metingen (elke meting zijn door dezelfde behandelaars gedaan). Patiënten Mondeling als schriftelijk toegelicht over doel/ opzet en hebben een toestemmingverklaring ondertekend. Duur studie Februari 2009 – mei 2010 The First Dermatologic Department of Medical School of Aristotle University Thessaloniki, Duitsland.
Doel	Eerste doel: Pijn gedurende de belichting. Tweede doel: Klinische resultaten en de bijwerkingen.
Populatie	N = 150 Geslacht Man N = 29 vrouw N = 21 Leeftijd >18 (varieerde 38-75, gem: 58.11) Laesies Min 3 (discreet gelegen van elkaar) laesies op het gezicht/ scalp. Indien er meer laesies, voorkeur naar de dunnere laesies. 150 in totaal zijn onderzocht. Gezamenlijk 150 AK laesies gediagnostiseerd. Gradatie laesies Graad 1/ 2 Exclusie - Andere dermato- logische aandoeningen in behandelgebied (incl. pigment laesies + invasieve tumoren. - Beh. AK in gelaat/ scalp < 3 maand terug beh. - Lichtgevoeligheid. - Overgevoeligheid ALA/ ALA crème hulpstoffen - Zwangerschap/ borstvoeding.
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	Biopsie 1 maand voor de procedure. Een biopsie van 2 mm bij 1 laesie (de grootste en meest representatiefste) per patiënt. Anatomisch diagram Hier zijn de precieze lokalisaties van de laesies, waarvan een biopt is genomen vast gelegd.

	Baseline Hier zijn de controle foto's van de laesies mee gemaakt (3, 6, 1 maand na de PDT behandeling). VAS score 0 → geen pijn 10 → ondraagbare pijn Controle meting: - Compleet respons (geen resterende AK) → CR. - Niet compleet respons (restanten van AK) → niet-CR. Deze grove indeling omdat tussenliggende niveaus bias kunnen veroorzaken tijdens evaluatie.
Interventie(s)	PDT-ALA 20% + 570/670 nm. (rood 633nm) Elke laesie kreeg willekeurig 25/50/75 mWcm² toegewezen. De totale belichting staat gelijk aan 75J/cm². Wat inhoudt dat de laesies die behandeld worden met 25 mWcm² 3x zolang belicht worden in vergelijking met de 75 mWcm². Een ALA 20% crème werd vooraf aangebracht en bleef 4 uur onder occlusie materiaal zitten. Vervolgens vond er een belichting van niet coherent licht (570-670nm) plaats. Follow up 3 maand → niet-CR werden behandeld met cryotherapie of excisie. Foto's + statistische analyse. 12 maand → na deze follow up zijn de non-CR laesies door behandeld. Foto's + statistische analyse. 6 maand → Doordat de studie langdurig is, is er voor gekozen dat 1/3 van de AK al verder is behandeld. Geen foto's + statistische analyse gemaakt. Bijwerkingen ALA 20% Zijn bij elke follow up geregistreerd.
Controle Statistische analyse	/ Gem. VAS score gedurende belichting was 6,7 / 7,0 / 8,2 voor groepen 25 / 50 / 75 mWcm². Geen significant verschil gevonden tussen de groepen ($p = < 0,714$) echter, de gem. VAS score van de 75 groep was significant hoger als in de andere 22 groepen $p = 0,000$. Uit de lineaire regressie analyse bleek een matige correlatie tussen fluence en VAS (pearson correlatie = 0.41 / $p = 10^{-3}$). En VAS score (Pearson's correlatie = 0,41, $PO_{10} = 3$). Verdere analyse van het model aangegeven een aangepaste R^2 van 0.166 ($PO_{10} = 3$) suggereert dat Fluence rate kan uitleggen 16,6% van de variantie in de VAS score.
Resultaten	Pijn gedurende belichting is 1 van de grootste nadelen van PDT. Een fluence van 25/50 mWcm² is aangeraden wanneer er wordt gekeken naar effectiviteit en tolerantie. Het klinische resultaat en de bijwerkingen tijdens het eerste jaar (follow up) werden er geen verschillen waargenomen tussen de 3 groepen.
Discussie	Pijn correleert met de fluence. Wanneer er gekeken wordt naar effectiviteit is er geen afhankelijkheid tussen fluence en de CR. In termen van effectiviteit, laten de resultaten geen afhankelijkheid tussen fluence en CR zien, tussen de drie onderzochte groepen. Er is niet geobserveerd naar de verschillen in bijwerkingen van de groepen.
Level of evidence	B

Results of an Investigator-Initiated Single-Blind Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy and 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Actinic Keratoses

Auteur(s), jaartal	Hadley, J., Tristani-Firouzi, P., Hull, C., Florell, S., Cotter, M., P.H.D., Hadley, M. (2012)
Soort onderzoek	RCT
Doel	Het doel van deze split-face (rechts-links) studie op het gezicht was om de werkzaamheid, verdraagbaarheid, veiligheid en cosmetische resultaten van PDT-ALA met die van 5% imiquimod crème bij patiënten met AK's te evalueren en vergelijken en tevens de voorkeur van de patiënt te onderzoeken.
Populatie	Vooraf: N= 61 Afgemaakt/ geïnccludeerd in de analyse: N=50
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	AK tellen: (door middel van foto's en een anatomisch diagram om de exacte locatie vast te stellen). Tellen AK crème: 11,7 Telling AK PDT: 12,2 Gem. reductie crème: 38.4% Gem. reductie PDT: 56,2% Vermogen berekening vooraf: Uitgevoerd op basis van de hypothese, om afkapwaarden vast te stellen. 100% en 75% klaring zijn hiervoor gebruikt om de vermindering vast te stellen. 100% crème: 0% 100% PDT: 3,8% 75% crème: 25% 75% PDT: 35% Dermatologic Life Quality Index (DLQI): 10 vragen voor kwaliteit van leven. Range van 0 tot 30, waarbij 0 geen effect op de kwaliteit van leven is en 30 het hoogst mogelijke effect op de kwaliteit van leven. W 4 crème: 1,38 W 4 PDT: 1,95 Schaal voor verdraagbaarheid: van 1-5. 5 stond voor meest tolerabel en 1 voor totaal niet tolerabel. W 4 crème: 4.55 W 4 PDT: 3.82 4 mm punch biopsie: Aan beide zeiden, histopathologisch beoordeling en immunohistochemische kleuring van p53. Voor en na de behandeling keuring p53. Voor beh. crème kant: 84,7% Voor beh. PDT kant: 90.2% Na beh. crème kant: 70,2% Na beh. PDT kant: 87,2%
Interventie(s)	PDT-5-ALA: Op dag 0 werden alle patiënten behandeld met PDT met 5-ALA. Het

	gezicht van de patiënten werd van te voren zacht gereinigd met aceton. Hierna werd op de toegewezen helft van het gezicht 0,75 ml 20% 5-ALA (Levulan Kerastick) aangebracht welke 1 uur bleef zitten om in te trekken. De andere zijde van het gezicht welke behandeld wordt met imiquimod crème werd afgedekt met een blauwe handdoek. De patiënten werden behandeld met blauw licht (BLU-U Blue Light, DUSA Pharmaceuticals, Inc) piekgolflengte 417 ± 5 nm gedurende 1,000 seconden (10 J/ cm²). In week 8 werd dit herhaald op de zelfde gehele zijde van het gezicht.
Controle	Imiquimod crème 5%: Op de andere zijde van het gezicht van elke patiënt werd de behandeling met imiquimod crème 5% uitgevoerd. Er werd gedurende 16 weken 2x per week gesmeerd, dit was goedgekeurd door de Food and Drug Administration. De patiënten waren geïnstrueerd om de crème net voor het slapen gaan aan te brengen en deze minimaal voor 8 uur te laten zitten. De patiënten dienden een half sachet (125 mg) aan te brengen op de aangewezen zijde van het gezicht.
Statistische analyse	Mc Nemar test voor primaire uitkomstmaten met een alpha van 0,05. Student t-test is gebruikt om de gemiddelde behandel reductie van AK te vergelijken. Rang en symmetrietests werden gebruikt om de resultaten van DLQI scores te vergelijken. De resultaten van deze tests zijn te vinden bij de meetinstrumenten.
Resultaten	Er was geen statistisch significant verschil in behandeling bij gebruik van 100% of 75% klaring, deze waren over het algemeen heel laag. De secundaire uitkomstmaten suggereren dat 2 sessies met PDT-ALA beter is dan de behandeling met 5% imiquimod crème, PDT-ALA toont een superieure respons wanneer wordt gekeken naar laesie reductie. In de kwaliteit van leven (DLQI) was geen verschil, het effect bij beide behandelingen was minimaal. Bij het rangschikken van de verdraagbaarheid is aangegeven dat imiquimod crème 5% meer draaglijk was dan PDT-ALA.
Discussie	Er is een lagere respons waargenomen bij imiquimod crème, deze kunnen te verklaren zijn doordat er een kleinere hoeveelheid product is aangebracht op een grotere oppervlakte. Daarnaast zouden de kosten onbetaalbaar zijn wanneer de juiste dosering imiquimod crème werd gebruikt. Ook kan er een lagere respons hebben plaatsgevonden door de gemiddelde leeftijd van 75.8 jaar.
Level of evidence	B

Intraindividuel, right-left comparison of topical methyl-aminolaevulinate photodynamic therapy and cryotherapie in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study

Auteur(s), jaartal	Morton, C., Campbelle, S., Gupta, G., Keohane, s., Lear, J., Zaki, I., Walton, N., Kerrouche, N., Thomas, G., and Soto, P. (2006)
Soort onderzoek	RCT
Doel	Het hoofddoel was om de reacties van de AK op de interventies (fotodynamische therapie met MAL en cryotherapie) te vergelijken.
Populatie	Na randomisatie N=119 Tot einde van het onderzoek N=113 Afgevallen N=6
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	Laesie respons: De laesie respons werd gemeten in week 12 en 24 door het geven van de volgende classificaties: - CR = complete respons (verdwijning) - non complete respons (onvolledige verdwijning). Cosmetisch resultaat: Het cosmetische resultaat werd beoordeeld en ingedeeld als: - Uitstekend (gering erytheem of pigment verschil) - Goed (matig erytheem of pigment verschil) - Matig (lichte tot matige littekens, atrofie of verharding) - Slecht (littekens, atrofie of verharding) Voorkeur behandeling: Patiënt en onderzoeker gaven aan naar welke interventie hun voorkeur uit ging. Dit werd gemeten door te kijken naar het cosmetisch resultaat, werkzaamheid, pijn en bijwerkingen. Dit werd beoordeeld op een 5 punt schaal van -2 tot 2 (bijv. rechts beter dan links). Vragenlijst (week 24) over de behandelingen: 11 vragen die beantwoord worden met een schaal van 1 tot 5. 1= ontevreden 2= zeer tevreden Veiligheid: Er werd gekeken naar de pijn en bijwerkingen. Dit werd gemeten met een VAS-schaal van 0-10. 0= geen pijn 10= ergst mogelijke pijn. Bijwerkingen: Verder zijn alle voorgekomen bijwerkingen genoteerd zoals, jeuk, oedeem en erytheem. De pijn werd niet genoteerd omdat dit eerder gemeten is met de VAS-schaal 0-10.
Interventie(s)	MAL-PDT Er werd een laag van 1 mm dik MAL crème aangebracht op elke laesie inclusief 5 mm er omheen op omliggend weefsel. Dit werd 3 uur bedekt met een afsluitend verband. Na het verwijderen van de verbanden werd de crème met een zoutoplossing eraf gewassen. Daarna werden de laesies verlicht met rood led licht (golflengte gemiddeld ongeveer 630 nm., lichte dosis 37J/cm²).

	Cryotherapie Cryotherapie werd uitgevoerd middels een vloeibare stikstof spray. Dit werd gedaan met een geselecteerde applicatie grootte om een bevroren rand buiten de omtrek rondom de laesie van 1 á 2 mm te bereiken
Controle	N.v.t.
Statistische analyse	De non-inferioriteit werd aangetoond indien de 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gemiddelde verschil in laesie daling minder was dan 15%. Verdwijning van de laesies (CR) en de pijn (VAS) werden getest met Students t-test. Voor alle patiënt en onderzoeker voorkeurs-metingen en het cosmetische resultaat zijn non-parametrische tweezijdige Wilcoxon tests gebruikt. Alle statistische tests werden op een 5% tweezijdig niveau significant verklaard. Er is geen correctie voor multipliciteit gemaakt voor secundaire criteria.
Resultaten	Tijdens de eerste follow-up in week 12 was er een significante verbetering zichtbaar. De met MAL-PDT behandelde AK toonden een grotere genezingssnelheid van de met cryotherapie behandelde laesies. PDT-MAL = 86.9% Cryotherapie = 76.2%; $p < 0.001$). Tijdens de tweede follow-up in week 24 toonden beide interventiegroepen een hoog percentage van genezen AK. PDT-MAL = 89.1% Cryotherapie = 86.1% $p=0.20$; 95% Betrouwbaarheidsinterval: -1.62 tot 7.67 Voor zowel de patiënt als de onderzoeker ging de voorkeur uit naar MAL-PDT, wat betreft het cosmetisch resultaat. Beide interventies bleken uit het onderzoek veilig en goed te verdragen voor de patiënt. MAL-PDT is een goedkopere, handigere en comfortabelere optie voor de patiënt. Door de bijwerkingen geeft MAL-PDT ook een betere cosmetisch resultaat.
Discussie	Net als in eerdere studies is er een vergelijkbare werkzaamheid waargenomen. In deze studie waren de resultaten zelfs nog iets beter, misschien komt dat doordat er specifieke instructies zijn gegeven voor de voorbehandeling op de laesies. De voorbereiding kan belangrijk zijn bij laesies waarbij er sprake is van een matige dikte. In deze studie waren de meeste patiënten mannelijk (91%), dit geeft dus niet echt een duidelijke man/vrouw verhouding weer bij een verwachting in de bevolking. MAL-PDT is steeds in het voordeel wanneer het gaat om het cosmetische resultaat. Bovendien verschilt de tijd tussen de 2 sessies met eerder goedgekeurde procedure in het Europese etikettering.
Level of evidence	B

Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.

Auteur(s), jaartal	Auteur: Szeimies, R.M., Radny, P., Sebastian, M., Borrosch, F., Dirschka, T., Krahn-Senftleben, G., Reich, K., Pabst, G., Voss, D., Foguet, M., Gahlmann, R., Lubbert, H., Reinhold, U. Jaar: 17 mei 2010
Soort onderzoek	Bevestigende gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebo - gecontroleerde, inter- , twee -armige studie met BF - 200 ALA en placebo in een verhouding van 2:1 Randomisatie Gegenereerd met een gevalideerde SAS programma (Focus CDD GmbH, Neuss, Duitsland) op basis van een 'random number' functie RANUNI voor gelijkmatig verdeling van variabelen. Willekeurige blokken van zes patiënten werden ingedeeld.
Doel Populatie	De werking van BF – 200 ALA acid bij een PDT behandeling N = 122 ALA N = 81 Placebo N = 41 Blanke mannen/vrouwen tussen de 18-85 jaar. Minimaal 4, max. 8 laesies van niet < dan 0.5 cm en niet > dan 1.5 cm op het gelaat/hoofdhuid. De laesies moeten minimaal 1 cm van elkaar af liggen. Biopsie van 1 laesie per patiënt werd genomen en werd beoordeeld. Letsels in het behandelgebied werden gedocumenteerd met een gestandaardiseerd fotodocumentatie systeem. Foto's werden door 2 afhankelijke deskundigen beoordeeld. Exclusie Overgevoeligheid BF – 200 ALA Lijden aan porfyrie of overgevoeligheid van porphyrins Patiënten met hypercaricin Patiënten met systemische medicatie die fotosensibiliteit of foto-allergie kunnen geven Patiënten met cornu cutaneum (verhoorning) op de huid in het behandelgebied. Patiënten met andere huidaandoeningen in het behandel gebied. Lokale behandelingen < 12 weken voor het beginnen van de studie.
Meetinstrumenten en uitkomstmaten Interventie(s)	Fotodocumentatie systeem om de laesies + letsels vast te leggen. PDT ALA BF – 200 Placebo (niet te onderscheiden met ALA op het oog of gevoel) Algemeen behandelingschema voor MAL is gebruikt. Voor de behandeling werden indien nodig korsten met curettage verwijderd. Ook werden alle oppervlakte van de laesies opgeruimd en vervolgens schoon gemaakt met alcohol. De gel werd nu aangebracht en heeft 10 min gedroogd, hierna werd een occlusief, lichtdicht verband aangebracht. Dit bleef tot 3 uur na het

	aanbrengen van de gel zitten en vervolgens werd het behandel gebied belicht. 2 lichtbronnen zijn gebruikt volgens de instructies van de fabrikant (zo werd de aanbevolen dosis licht toegepast) aktilite CL128 (630 nm, 50-70 mWcm², afhankelijk van model en huidafstand die varieerde tussen 5-7 cm. 37J is aanbevolen en werd toegepast met een timer in de lamp) of PhotoDyn 750 (580-1400 nm., een filter zorgde ervoor dat de nm onder de 595 werden geëlimineerd. Deze werd gebruikt in de andere 4 centrum 60.5% van de BF - 200 ALA en 61% van de placebo pt'en. De Aktilite werd in 4 centrum 39.5% van de BF – 200 ALA en 39% van de placebo pt'en. PhotoDyn 750 werd op 170J behandeld gedurende 15 min op 27 cm afstand 15 pt'en van Aktilite en 5 van PhotoDyn ontvingen extra koeling zoals spatwater. 12 weken na de PDT behandeling werd de respons gemeten, bij een onvolledige respons werd er een 2^e PDT behandeling uitgevoerd. 12 weken daarna werd de definitieve respons geëvalueerd.
Controle Statistische analyse	I Volledig respons na 12 weken was 64% bij de BF – 200 en 11% bij placebo 49% BF – 200 en 11% voor placebo hadden duidelijk complete respons na de 1^e behandeling. Het verschil tussen de groepen was statistisch significant in alle gevallen ($p = < 0,0001$) Geen significant verschil werd gezien voor de site (gezicht/ voorhoofd vs kale hoofdhuid) of de rang van de laesie (graad I vs graad II).
Resultaten	Patiënten 42 hadden een compleet respons 6 weigerden een 2^e behandeling 1 was geëxcludeerd i.v.m. protocol 73 kregen een 2^e behandeling 1 trok zich terug na de 2^e behandeling 114 hebben de studie compleet doorlopen 353 van de 434 de BF – 200 hadden een compleet respons (81%) 45 van de 205 laesies van de placebo groep lieten volledig respons zien (22%).
Discussie	Andere behandel- mogelijkheden zijn gerapporteerd op effectiviteit. Complete respons boven de 95% zijn bijna nooit behaald in PDT studies. In studies werden grove percentages van 16-100% gepubliceerd, voor imiquimod was dit 0-85% Een meta analyse rapporteerde een gemiddelde effectiviteit van 52% e-83%. De effectiviteit van cryotherapie was gelijk aan een vorige PDT studies.
Level of evidence	B

Liquid Nitrogen: Temperature Control in the Treatment of Actinic Keratosis

Auteur(s), jaartal	Goldberg, A.H., Kaplan, B., Vergilis-Kalner, I., Landau, J. (2010)
Soort onderzoek	Niet vergelijkend onderzoek
Doel	Onderzoek doen naar de werking van cryotherapie bij de behandeling van actinische keratosen met een infrarood sensor, die de temperatuur van het huidoppervlak tijdens het spuiten meet en evalueert.
Populatie	N=36
Meetinstrumenten en uitkomstmaten	Er wordt gekeken of de laesies reduceren en wat de bijwerkingen zijn. Verder wordt er niet duidelijk over een meetinstrument gesproken.
Interventie(s)	180 dunne actinische keratosen werden behandeld met cryotherapie met een infrarood sensor, die de temperatuur van het huidoppervlak tijdens het spuiten meet en evalueert. Er wordt een temperatuur bereikt van -5C. De huid wordt hiermee 5-10seconden behandeld.
Controle	N.v.t.
Statistische analyse	N.v.t.
Resultaten	Bij de eerste follow-up na 1 week waren 66,7% van de AK's verdwenen. Bij de tweede follow-up na 6 weken waren alle (100%) AK's verdwenen. Bijwerkingen Bij de eerste follow-up na 1 week: Erytheem 42,4% Blaarvorming 9,1% Crustae 21,2% Lekken 3% Ulceratie 3% Bij de tweede follow-up na 6 weken zijn alle bijwerkingen volledig verdwenen. Er zijn geen gevallen van hypopigmentatie / littekens of nieuwe AK's. De artsen en de patiënten waren tevreden over de resultaten.
Discussie	Discussie: - Sommigen zeggen dat de stikstof 5-10 seconden op de huid gehouden moet worden, anderen beweren dat dit 10-15 seconden moet zijn. - Ook zijn er mensen die geloven dat er een tijd tussen moet zitten, tussen het bevriezen en ontdooien. Sommigen hebben ook een thermokoppel als een methode voor het meten van de temperatuur in dermis of het vet , maar dit is niet bewezen. - De vergelijking van onze resultaten met die van sommige andere studies is niet ideaal, omdat de follow-up tijden anders zijn. Ook de onderzoekers geven niet altijd aan welke bevroeringsmethoden en tijd van aanstippen gebruikt worden. Conclusie: Cryotherapie is een effectieve behandeling voor individuele AK. Door het instellen van de temperatuur stikstof kunnen er hele nauwkeurig gecontroleerde behandelingen gegeven worden. De behandeling leidde tot 100% verdwijning van de laesies zonder onnodige schade aan de omliggende huidgebieden.
Level of evidence	C

Bijlage IV Individuele discussies

Bianca van der Ploeg

Naar aanleiding van het schrijven van het onderzoek gedurende de afgelopen maanden zijn er een aantal punten die het onderzoek hebben beïnvloed. Deze punten zullen worden besproken en verder worden toegelicht. Ook zal het een aantal belangrijke zaken doen verklaren welke invloed hebben op de resultaten.

Zoektocht

Na het kiezen van een onderwerp is de zoektocht gestart, er zijn een aantal databanken geselecteerd waarin voor elke interventie bijna dezelfde zoektocht heeft plaatsgevonden. Doordat er 3 verschillende onderzoekers de zoektocht hebben uitgevoerd en niet elke MeSH term bekend was op elke databank zijn er een aantal alternatieven geselecteerd. Deze komen niet altijd overeen met elkaar. Het kan zijn dat er hierdoor een (belangrijk) artikel niet gevonden is.

Elke onderzoeker heeft de zoektocht naar 1 interventie individueel uitgevoerd. Zo ook de artikelen geselecteerd, geïncludeerd en geëxcludeerd. Doordat het aantal gebruikte artikelen op basis van 1 mening is gebaseerd, kan het zijn dat er een artikel is geëxcludeerd welke een goede toevoeging zou kunnen zijn voor de resultaten van dit onderzoek.

Studies algemeen

- De artikelen verschillen van elkaar in opzet/design. Zo zijn de momenten van de follow-ups niet gelijk, hierdoor hebben er op verschillende momenten metingen plaatsgevonden waardoor de resultaten kunnen variëren.
- De behandelingen zijn verschillend. Er is gekozen om de resultaten te gebruiken van een follow-up. Doordat er niet meerdere momenten met elkaar zijn vergeleken missen er resultaten waardoor de uiteindelijke conclusie kan zijn beïnvloed. Zoals:
 - Bijwerkingen die heviger waren bij de imiquimod crème gedurende de 'smeer periode'. Dit is niet meegenomen omdat de keuze gemaakt is om de resultaten van de follow-up te analyseren.
- Bij enkele artikelen is er sprake van een matig populatiegroep ($N = <100$), dit zou de resultaten kunnen beïnvloeden. De kans dat een uitkomst op toeval berust is groter bij een kleine populatie waardoor de resultaten een minder hoge bewijskracht hebben.
- Niet elk artikel is met een computer gestuurd programma gerandomiseerd. De blinding van een onderzoek reduceert doordat onderzoekers over meer informatie beschikken en de behandeling hierdoor bewust of onbewust kunnen beïnvloeden. Hetzelfde geldt voor de patiënten, wanneer zij op de hoogte zijn welke behandeling zij ondergaan zullen de uitkomsten minder betrouwbaar zijn.
- Er wordt verschillende keren onvoldoende toegelicht hoe een meetinstrument is toegepast waardoor de vergelijking minder betrouwbaar is.
- Doordat over het algemeen weinig literatuur te vinden was om een vergelijking te maken is de inclusiecriteria aangepast. Hierdoor is er gebruik gemaakt van een aantal studies van een minder hoge methodologische kwaliteit (level C). De methodologische waarde van dit onderzoek zal hierdoor minder hoog zijn.

Pijn

Op de databanken zijn er weinig studies beschikbaar wanneer er gekeken wordt naar de pijnsensaties welke gemeten is middels de VAS-schaal. Er zijn uiteindelijk 2 artikelen geïnccludeerd, de studie van [Apalla en Collega's \(2011\)](#) voor PDT en voor cryotherapie de studie van [Morton en collega's \(2006\)](#). Eén artikel per interventie is onvoldoende om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen omdat er geen vergelijking gemaakt kan worden onder de resultaten. Er is geen studie gevonden waarin de pijnsensatie bij de behandeling van imiquimod crème beschreven wordt middels de VAS-schaal. Wel is een studie gevonden waarin de tolerantie gemeten wordt met een verdraagbaarheidsschaal. Na enige research bleken de VAS-schaal en de verdraagbaarheidsschaal niet dezelfde parameters te meten waardoor de studie van imiquimod crème niet gebruikt kon worden. PDT en cryotherapie zijn wel meegenomen in de resultaten maar konden uiteindelijk niet vergeleken worden. Dit doordat er bij de studie van [Apalle en collega's \(2011\)](#) gedurende de belichting is gemeten en bij [Morton en collega's \(2006\)](#) na de behandeling. Er kan geen uitspraak gedaan worden over welke behandeling als pijnlijkst ervaren wordt. Wel zijn de onderzoeken beide beoordeeld volgens de CBO beoordeling (level of evidence: B). Wanneer er kritisch gekeken wordt naar de beoordelingen is de randomisatie en de 'loss to follow-up' bij [Morton en collega's \(2006\)](#) iets beter uitgevoerd en beschreven in vergelijking met de studie van [Apalla en collega's \(2011\)](#). Om voorgaande reden zijn de uitkomsten van [Morton en collega's \(2006\)](#) van een hogere bewijskracht.

Bijwerkingen

Er zijn weinig studies te vinden waarin de bijwerkingen voldoende worden onderzocht om daar een betrouwbare uitspraak over te kunnen doen. De onderzoeken bestaan, maar de designs verschillen erg van elkaar. Zo vinden de meetmomenten op verschillende momenten plaats, een goede vergelijking kan nu niet gemaakt worden. De bijwerkingen van de 3 interventies verschillen erg van elkaar. Wel zijn alle resultaten verkregen middels visuele waarneming van de onderzoekers. Wegens een tekort aan studies die aan de inclusiecriteria voldeden, is er per interventie 1 artikel geïnccludeerd. Omdat er per interventie geen vergelijking gedaan kan worden kan er net als bij de pijnsensatie geen uitspraak gedaan worden met een hoge bewijskracht.

Studies PDT

- In de studies is een verschil wanneer er wordt gekeken naar de toepassing van ALA crème. De crème blijft niet even lang zitten voordat de belichting plaatsvindt. Het effect van de behandeling kan hierdoor verschillen per behandelgroep.
- Er wordt onvoldoende beschreven hoe de exacte toepassing van de behandeling heeft plaatsgevonden. Zo kan er niet vast gesteld worden of alle methoden identiek zijn.
- In de artikelen wordt gesproken over verschillende joules, deze kunnen de resultaten doen beïnvloeden. De AK laesies worden niet hetzelfde behandeld. Zo wordt er in de studie van [Apalla en collega's \(2011\)](#) gebruik gemaakt van 25, 50 en 75J/cm². In de studie van [Szeimies en collega's \(2010\)](#) werd er behandeld tussen de 50 en 70J/cm². [Hadley en collega's \(2012\)](#) hebben de resultaten verkregen middels een behandeling met 10J/cm².
- De artikelen beschrijven niet of onvoldoende de afstand tussen de huid en het lichtbron. Deze afstand zou invloed kunnen hebben op de respons van de laesies maar ook op de pijnsensatie en bijwerkingen. De weergegeven resultaten kunnen hierdoor moeilijk met elkaar worden vergeleken.
- In de artikelen is gebruik gemaakt van verschillende lichtbronnen. Bij het formuleren van de resultaten is hier geen onderscheid in gemaakt.

Door de voorgaande discussiepunten betreft PDT was het niet mogelijk om betrouwbare vergelijking te maken tussen de studies en aan te geven of de resultaten die zijn weergegeven significant zijn of dat er sprake kan zijn van toeval.

Studies cryotherapie

Na een zoektocht bleek er weinig recent literatuur (<5 jaar) beschikbaar te zijn. De reden voor het niet vinden van recente literatuur zou te maken kunnen hebben met de vele onderzoeken die in het verleden al gedaan zijn. De resultaten betreft respons/effectiviteit zijn bekend en therapie is nog onveranderd. Hierdoor zou de voorkeur van het onderzoek doen naar andere (nieuwere/innovatieve/minder bekende) interventies kunnen gaan.

- In de studies wordt de behandeling op verschillende manieren toegepast. Zo zijn de bevroeringstijden niet hetzelfde en zijn deze in de studie van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) niet eens bekend. Om voorgaande reden is het vergelijken van de resultaten tussen de studies minder betrouwbaar. Een langere bevroeringstijd heeft, in vergelijking tot een kortere, een andere werking.
- De studie van [Morton en collega's \(2006\)](#) heeft plaatsgevonden in 25 verschillende behandelcentrums. Het kan zijn dat er verschillen zaten in de gebruikte behandel- en meetprocedure.

Studies imiquimod crème

- Er is op de databanken geen studie te vinden waarin de pijnsensatie gemeten wordt middels de VAS-schaal. Wel is er een studie gevonden waar de tolerantie is gemeten met behulp van een verdraagbaarheidsschaal. Deze verdraagbaarheidsschaal bleek niet hetzelfde te meten als de VAS-schaal waardoor er in dit onderzoek geen uitspraak gedaan wordt over imiquimod crème en de pijnsensatie.
- Er wordt niet altijd beschreven hoeveel crème de patiënten exact hebben gesmeerd gedurende de 'smeerperiode'. Wel wordt er in de studie [Hadley en collega's \(2012\)](#) beschreven dat er een half sachet is gesmeerd in plaats van een heel sachet. De reden hiervan was om kosten te besparen. De respons van de laesies en bijwerkingen kan hierdoor variëren per patiënt.
- In de studies is gebruik gemaakt verschillende smeerschema's. Zo wordt er in de studie van [Hadley en collega's \(2012\)](#) 2x per week, gedurende 16 weken gesmeerd en in de studie welke uit het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) komt 3x per week gedurende 4 weken gesmeerd. Om een betrouwbaardere uitspraak te kunnen doen zouden deze gelijk moeten zijn. Omdat de laesies verschillende behandelingen hebben ondervonden kunnen de resultaten beïnvloed zijn.

Marjolein Leeuwerik

In de discussie wordt kritisch gekeken naar de onderzoeksopzet en de resultaten uit wetenschappelijke literatuur. Bij het tot stand komen van dit onderzoeksrapport zijn een aantal discussiepunten naar voren gekomen die het onderzoek mogelijk kunnen beïnvloeden. Deze worden hier besproken en toegelicht.

Zoekstrategie

Opvallend was dat er over het algemeen weinig recente literatuur te vinden is over de drie therapieën. Om aan meer literatuur te komen dan via de databanken beschikbaar is, zijn er artikelen in dit onderzoeksrapport geïnccludeerd die uit het SR komen van [Nashan en collega's \(2013\)](#). Cryotherapie is een oudere interventie die in het verleden veel is onderzocht, mogelijk is hier daarom weinig recente literatuur over beschikbaar. De resultaten van de effectiviteit geven een update op de richtlijn gepubliceerd in april 2010, er is gezocht naar literatuur gepubliceerd na april 2010. Over de effectiviteit zijn er per interventie twee of drie onderzoeken vergeleken. Voor de aanvulling op de richtlijn met betrekking tot de pijnsensatie en de bijwerkingen is gezocht naar recente literatuur hierover. Door een tekort aan literatuur hierover zijn oudere artikelen gebruikt. Er is één artikel per interventie gebruikt om de resultaten over de pijnsensatie en bijwerkingen weer te geven. Over de interventie met imiquimod crème ontbreekt literatuur over de pijnsensatie gemeten door middel van een VAS-schaal.

Kwaliteit geïnccludeerde studies

Bij het schrijven van dit onderzoeksrapport is gebruik gemaakt van een richtlijn en acht wetenschappelijke artikelen. De artikelen bestaan uit één systematic review, zes randomized controlled trials en één niet vergelijkend onderzoek. De artikelen zijn gescreend en beoordeeld aan de hand van een beoordelingsformulier van het kwaliteitsinstituut CBO. Niet alle artikelen zijn van voldoende methodologische kwaliteit, het artikel van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is van niveau C, dit is een niet vergelijkend onderzoek. Toch is deze studie geïnccludeerd omdat dit naast het SR het enigste beschikbare literatuur was over de effectiviteit van cryotherapie. Verder is het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) van niveau A1. De onderzoeken van [Korman en collega's \(2005\)](#) en [Piacquadio en collega's \(2004\)](#) zijn van niveau A2. En de onderzoeken van [Hadley en collega's \(2012\)](#), [Apalla en collega's \(2011\)](#), [Szeimies en collega's \(2010\)](#) en [Morton en collega's \(2006\)](#) zijn van niveau B.

Verschillen tussen de studies

Er zijn een aantal belangrijke verschillen tussen de onderlinge studies dat maakt dat de resultaten hiervan niet vergeleken kunnen worden. Een belangrijk verschil is de behandeltijd. Bij imiquimod crème moet er bijvoorbeeld 4 weken gesmeerd worden en bij PDT of cryotherapie wordt de patiënt één á twee keer behandeld. Een laesie respons of bijwerkingen worden dan ook op verschillende momenten waargenomen. Hierdoor verschillen ook de meetmomenten. Bijvoorbeeld: in het onderzoek over PDT van [Apalla en collega's \(2011\)](#) is er na 3 en 9 maanden gemeten, in de studie van [Hadley en collega's \(2012\)](#) over PDT en imiquimod crème hebben de meetmomenten na 8 en 24 weken plaatsgevonden en in het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) over cryotherapie vonden de metingen plaats na 1 week en 6 weken. Ook verschillen de meetmomenten per interventie in verschillende onderzoeken. Hierdoor kunnen de resultaten niet met elkaar vergeleken worden, omdat de volledige respons en de bijwerkingen dan sterk kunnen verschillen. Wanneer er bijvoorbeeld na één week gemeten wordt zoals in het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) kunnen er nog laesies zijn die nog aan het genezen zijn maar welke niet mee worden geteld als volledig respons. Terwijl in het onderzoek van [Hadley en collega's \(2012\)](#) na 8 weken pas gemeten wordt en de laesies veel langer de tijd hebben gehad om te genezen. Ook bijwerkingen kunnen na één week nog veel heftiger zijn dan na 8

weken. Een vergelijking zou hierdoor niet valide en betrouwbaar zijn. Daarnaast is het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) ook van een lagere methodologische kwaliteit. Ook zijn er verschillen tussen de studies per interventie. Zo zijn er bij PDT bijvoorbeeld verschillende of meerdere joules en lichtbronnen toegepast om de effectiviteit en pijsensatie te meten ([Apalla et al., 2011](#); [Szeimies et al., 2010](#)). Het aantal joules kan invloed hebben op de effectiviteit, pijsensatie en bijwerkingen, de uitkomsten zijn hierdoor niet vergelijkbaar. Er wordt niet in elk onderzoek hetzelfde gemeten dus een vergelijking is niet betrouwbaar. Bij cryotherapie is er per onderzoek sprake van verschillende bevrozingstijden. In het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) wordt gesproken over een onderzoek waarbij de patiënten willekeurig in vijf verschillende groepen ingedeeld zijn, deze groepen hebben ieder een andere bevrozingstijd welke variëren tussen de 1 tot meer dan 20 seconden. In het onderzoek van [Morton en collega's \(2006\)](#) ligt de bevrozingstijd tussen de 5 en 10 seconden en in het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is er geen bevrozingstijd bekend. Door het verschil in bevrozingstijden kunnen de resultaten over de effectiviteit, pijsensatie en bijwerkingen erg verschillen. Ook hier zal een vergelijking niet betrouwbaar zijn. Hetzelfde geldt voor de onderzoeken over imiquimod crème, hier worden verschillende doseringsschema's toegepast. In het onderzoek van [Hadley en collega's \(2012\)](#) moesten de patiënten 2x per week gedurende 16 weken een halve sachet aanbrengen. In het SR van [Nashan en collega's \(2013\)](#) wordt gesproken over een onderzoek waarin het doseringsschema's bestond uit het 3x per week aanbrengen van de crème gedurende 4 weken. Over de hoeveelheid crème wat er toegepast is wordt niets gezegd. De resultaten kunnen hier per studie verschillen waardoor een vergelijking niet toegepast kan worden. De resultaten van de effectiviteit, pijsensatie en bijwerkingen zijn daarom slechts in overzichtstabellen gezet.

Pijn

Bij de resultaten wat betreft de pijsensatie van de patiënt is het ook niet mogelijk om een vergelijking te maken. In de onderzoeken over PDT en cryotherapie wordt er wel in beide studies gebruikt gemaakt van de VAS-schaal om de pijsensatie te meten. Maar in het onderzoek over PDT van [Apalla en collega's \(2011\)](#) wordt er al tijdens de belichting de pijn gemeten en in het onderzoek over cryotherapie van [Morton en collega's \(2006\)](#) wordt er direct na de behandeling gemeten. Daarnaast wordt er in het onderzoek over PDT nog gebruik gemaakt van verschillende joules, hier komen ook verschillende VAS-scores uit. Wel hebben beide artikelen een level of evidence van niveau B, wat wil zeggen dat ze van een even hoog niveau zijn. Literatuur over imiquimod crème met betrekking tot de pijsensatie ontbreekt, dus ook kan er alsnog geen vergelijking gemaakt worden tussen de drie therapieën.

Bijwerkingen

Over de bijwerkingen kan geen conclusie gedaan worden omdat elke interventie andere bijwerkingen geeft. Wel komen de bijwerkingen zoals erytheem en crustae bij alle drie de interventies voor. In het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) zijn bij cryotherapie de meeste bijwerkingen zichtbaar. Helaas heeft dit onderzoek een level of evidence van niveau C. De opzet van dit onderzoek is matig, er is geen controlegroep en er is geen sprake van een blinding van zowel de onderzoekers als patiënten. Dus de resultaten van dit onderzoek zijn twijfelachtig. Het onderzoek van [Piacquadio en collega's \(2004\)](#) met een level of evidence van niveau A2 geeft goed weer welke bijwerkingen er waren en wat het verloop hiervan was. Tot slot het onderzoek van [Korman en collega's \(2005\)](#) van niveau A2 over imiquimod crème. In dit onderzoek worden uitsluitend de meest voorkomende bijwerkingen op een rijtje gezet. Het zou zo kunnen zijn dat imiquimod crème veel meer bijwerkingen heeft, maar deze worden niet in het onderzoek beschreven.

Onderzoekspopulatie

Een ander belangrijk aspect is de onderzoekspopulatie. In de studie van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is de onderzoekspopulatie erg summier met 36 patiënten, dit geldt ook voor de studie van [Hadley en collega's \(2012\)](#) waarbij de onderzoekspopulatie ook erg klein is met 50 patiënten. Wanneer een onderzoek met een kleine onderzoekspopulatie is uitgevoerd kan er geen conclusie gedaan worden over een grotere groep patiënten. In de studie van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is er ook geen sprake van een controlegroep, dus er is geen vergelijking met een andere patiëntengroep.

Overige

Tot slot nog een paar belangrijke discussiepunten.

- Bij niet alle geïncludeerde studies is er sprake van een dubbele/enkele blinding. Een reden hiervan kan zijn dat dit niet altijd mogelijk is. Patiënten en behandelaars zien natuurlijk verschil tussen een behandeling met licht of een behandeling met een crème. Het zou wel beter zijn als de patiënten en onderzoekers in elk onderzoek geblindeerd zouden zijn, dit zou een betrouwbaardere uitslag geven. Wanneer onderzoekers en de patiënten geblindeerd zijn wordt de invloed van verwachtingen en van kennis uitgesloten.
- Daarnaast is ook niet bij alle onderzoeken sprake van een duidelijke randomisatie. Soms is er sprake van een quasi randomisatie (randomisatie op volgorde van binnenkomst) of een randomisatie door middel van een willekeurige toewijzing. In het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) is er niets bekend over een randomisatie omdat dit onderzoek geen controle groep heeft. Een randomisatie is belangrijk om proefpersonen op basis van toeval in een interventie-/controlegroep te plaatsen zodat het verloop van het onderzoek zo natuurlijk mogelijk verlopen.
- Niet in alle studies is een statistische analyse op de resultaten toegepast. Er is bijvoorbeeld niet over alle resultaten iets bekend over de significantie en betrouwbaarheid. Er wordt soms gesproken over een p-waarde dat iets zegt over de precisie van de uitkomst. Een p-waarde van bijvoorbeeld $p < 0.05$ wil zeggen dat de betrouwbaarheid hoog is en de resultaten waarschijnlijk niet op toeval berusten. Ook wordt er gesproken over een 95% betrouwbaarheidsinterval, dat houdt in dat er 95% kans is dat de uitkomst tussen twee bepaalde waarden ligt. Er zijn ook artikelen zoals het onderzoek van [Goldberg en collega's \(2010\)](#) waarin hier niets over gezegd wordt. Wanneer deze gegevens bekend zijn, kan er meer geconcludeerd worden over de significantie en betrouwbaarheid van het desbetreffende onderzoek.

Melissa Veldkamp

Het doel van dit vergelijkende literatuuronderzoek is meer duidelijkheid verkrijgen over het verschil in effectiviteit, pijn en bijwerkingen bij PDT ten opzichte van cryotherapie en imiquimod crème bij AK. De discussiepunten die naar voren zijn gekomen zullen in dit hoofdstuk besproken worden.

Zoekstrategie

Bij het zoeken naar geschikte literatuur voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag bleek al snel dat er weinig tot geen wetenschappelijke onderzoek verricht is naar de pijn en bijwerkingen bij PDT, cryotherapie en imiquimod crème. Er is per interventie één artikel gevonden en geïnccludeerd in de beschrijving van pijn en bijwerkingen. Dit betekent dat de uitkomsten lager zijn qua betrouwbaarheid omdat er geen vergelijking tussen verschillende resultaten per interventie heeft plaatsgevonden. Er zijn drie wetenschappelijke onderzoeken geïnccludeerd welke ouder dan vijf jaar waren, dit is in tegenstelling tot onze inclusiecriteria. Deze keuze is gemaakt om de enig beschikbare gegevens van pijn en bijwerkingen in kaart te brengen. Bij het zoeken naar literatuur over cryotherapie bleek al snel dat deze gedateerd was. Dit kan te verklaren zijn omdat de therapie ouder is en de werking en effectiviteit al is bewezen in voorgaande onderzoeken. Er wordt van uitgegaan dat eerdere resultaten nog steeds van toepassing zijn.

Artikelen & onderzoeksopzet

Er zijn in totaal acht studies geïnccludeerd in de beschrijving van de resultaten over PDT, cryotherapie en imiquimod crème (Apalla et al., 2011; Szeimies., 2010; Hadley et al., 2012; Nashan et al., 2013; Golberg et al., 2010; Morton et al., 2006; Piacquadio et al., 2004; Korman et al., 2005). Wat hierbij opvalt, is dat deze onderzoeken veel verschillen vertonen in onderzoeksopzet. Zo is er sprake van verschillende levels of evidence, verschillende patiëntpopulaties, verschillende behandel frequenties, verschillende doseringsschema's en verschillende meetinstrumenten/meetprocedures. De resultaten van de geïnccludeerde studies zijn hierdoor erg variërend qua uitkomsten waardoor de vergelijking niet altijd eenduidig te maken is. Dit zijn discussiepunten omdat al deze variabelen invloed kunnen hebben op de uitkomsten en betrouwbaarheid van dit onderzoek. Wanneer wordt gekeken naar de levels of evidence is er sprake van verschillende niveaus. Het onderzoek van Nashan en collega's (2013) heeft de hoogste bewijskracht van A1 niveau, dit betreft een systematic review. De studies van Korman en collega's (2005) en Picquadio en collega's (2004) hebben een level of evidence van A2 niveau. De onderzoeken van Apalla en collega's (2011), Szeimies en collega's (2010), Hadley en collega's (2012) en Morton en collega's (2006) hebben een level of evidence van B niveau. Er is 1 artikel geïnccludeerd met een level of evidence C (Goldberg et al., 2010), dit is in tegenstelling met onze inclusiecriteria. Deze studie is geïnccludeerd voor het in kaart brengen van de bijwerkingen over cryotherapie en geeft tevens een toevoeging op de effectiviteit van cryotherapie. In deze studie was sprake van veel tekortkomingen: een slechte onderzoeksopzet, geen randomisatie, geen effectbeoordelaar, geen controlegroep, geen bekendheid over blinding, ontbreking van de statistische analyse en meetmethode en een kleine patiëntenpopulatie. Er kan worden aangenomen dat de uitkomsten van dit onderzoek niet statistisch significant zijn en laag qua betrouwbaarheid. Er wordt minder waarde gehecht aan de resultaten van dit onderzoek in de conclusie.

Bij meerdere onderzoeken heeft een slechte randomisatie of blinding plaatsgevonden. De waarde van het onderzoek is hierdoor lager en de resultaten kunnen bevooroordeeld/gemanipuleerd zijn, doordat de patiënt en/of behandelaar op de hoogte was van zijn/haar therapie. Bijvoorbeeld bij het onderzoek van Morton en collega's (2006) was er sprake van open-label randomisatie, dit betekent dat de patiënten op de hoogte waren van de behandeling die zij ontvingen. In het onderzoek van Hadley en collega's (2012), heeft de

randomisatie quasi random plaatsgevonden. Dit houdt in dat de persoon die de patiënten in het onderzoek insluit op de hoogte was van de randomisatievolgorde. In één onderzoek bleek een goede blinding/randomisatie echter onmogelijk te realiseren omdat er geen controlegroep of controlebehandeling aanwezig was (Goldberg et al., 2010). In drie studies was er sprake van een matige patiëntpopulatie. Bij Hadley en collega's (2012) bedroeg de populatie 50 patiënten. Bij Goldberg en collega's (2010) slechts 36 patiënten. In de studie van Apalla en collega's (2011) was deze ook summier (50 patiënten per groep). De resultaten van deze onderzoeken zouden op toeval kunnen berusten. Dit betekent dat deze studies als minder betrouwbaar beschouwd worden in de conclusie.

Wanneer naar de behandelfrequentie wordt gekeken verschilt deze per interventie en per onderzoek, zo is er sprake van verschillende follow-ups variërend van enkele weken tot enkele maanden. Wanneer wordt gekeken naar de pijn en/of bijwerkingen kunnen de resultaten beïnvloed worden door het moment waarop wordt gemeten. Voorbeeld: Wanneer na enkele weken wordt gemeten kunnen de pijn en/of bijwerkingen hoger/meer zijn, dan wanneer dit na enkele maanden gebeurt. Dan kunnen veel bijwerkingen en pijnklachten al zijn verminderd. Bij PDT zijn verschillende variabelen waar te nemen in de beschreven studies welke de resultaten kunnen beïnvloeden. Zo is er sprake van verschillende lichtbronnen, zowel rood als blauw licht, verschil in het aantal minuten dat de AK belicht worden, verschillende afstanden waarop de huid wordt belicht en verschillende joules. Het gebruik van verschillende J/cm² in de onderzoeken betreffende PDT heeft invloed op de uitkomst van de resultaten van de effectiviteit, pijn en bijwerkingen. Deze zullen apart besproken worden. Over cryotherapie is bekend dat er onvoldoende mate van standaardisatie van de behandelmethode is wat betreft de frequentie, duur, intensiteit en specificatie van de temperatuur in het bevroren weefsel (Beljaards et al., 2010). Dit is ook waar te nemen in de geïnccludeerde studies over cryotherapie waarbij verschillende bevroeringstijden worden genoemd. Hierdoor zijn de resultaten verschillend en kan geen eenduidige conclusie getrokken worden. Wanneer wordt gekeken naar het doseringsschema van imiquimod crème, is de behandelingsduur welke wordt aanbevolen 4 weken met een frequentie van 3x keer per week (Beljaards et al., 2010). In de studies wordt gesproken over 4 weken gedurende 3x per week, 16 weken gedurende 2x per week en 16 weken gedurende 3x per week. Het aantal weken dat gesmeerd wordt zou in principe geen effect hebben wanneer de metingen in dezelfde weken zouden plaatsvinden, dit is echter zoals eerder beschreven niet het geval. Ook is er sprake van 2x en 3x per week smeren waardoor de ene patiëntpopulatie meer imiquimod crème ontvangt dan de andere. Volgens Korman en collega's (2005) wordt vaker smeren/een hoger doseringsschema geassocieerd met het zien van meer lokale huidreacties en bijwerkingen door de onderzoeker op de huid van de patiënt. In de studies waarbij de patiëntpopulatie imiquimod crème ontving, wordt een richtlijn gegeven voor het smeren van de hoeveelheid crème t.o.v. de grootte van het behandelgebied. Gezien de patiënten thuis de crème hebben gesmeerd is het moeilijk controleerbaar in hoeverre de juiste hoeveelheid door de patiënt is aangebracht. Wanneer een patiënt meer of minder imiquimod crème heeft aangebracht dan de aanbevolen dosering, kan dit een vertekend beeld geven. In het onderzoek van Hadley en collega's (2012) is bewust een lagere dosering imiquimod crème op de AK toegepast, hier is gebruik gemaakt van een half sachet i.p.v. een hele. Deze keuze is gemaakt om de kosten van het onderzoek te drukken. Dit is een discussiepunt omdat een lagere dosering kan zorgen voor minder laesierespons en minder pijn.

Effectiviteit

Er hebben verschillende meetmomenten plaatsgevonden in de geïnccludeerde studies, waardoor de volledige respons veel variërende uitkomsten vertoond. In het onderzoek van Apalla en collega's (2011) over de effectiviteit van PDT wordt geen statistische analyse losgelaten. Dit is ook het geval bij het onderzoek van Goldberg en collega's (2010) naar de effectiviteit van cryotherapie en de studie van Nashan en collega's (2013), welke voor de effectiviteit van zowel cryotherapie als imiquimod crème is toegepast. Deze uitkomsten

zouden mogelijk op toeval kunnen berusten. In de overige 2 onderzoeken m.b.t. effectiviteit is wel een statistische analyse losgelaten. Deze zijn statistisch significant en berusten niet op toeval (Szeimies et al., 2010; Hadley et al., 2012). Deze resultaten zullen een hogere betrouwbaarheid hebben en meer waarde in de conclusie.

Pijn

De pijn wordt gemeten middels de VAS-schaal. Er is tot op heden geen onderzoek verricht naar imiquimod crème waarbij de pijn is gemeten met de VAS-schaal. In de uitkomsten zullen alleen PDT en cryotherapie worden beschreven. In het artikel van Apalla en collega's (2011) zijn drie verschillende joules toegepast (25, 50, 75J/cm²) waarbij de VAS-score door patiënten is aangegeven. Uit deze resultaten is af te lezen dat een hogere of lagere J/cm² een andere uitkomst op de VAS-schaal geeft. De VAS-schaal in het onderzoek van Morton en collega's (2006) bij cryotherapie blijkt niet significant, de mate van correlatie is laag. De mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de VAS-schaal erg varieerde qua uitkomsten per patiënt en dat deze uitkomsten ver uit elkaar lagen. Tevens is de pijn bij cryotherapie na de behandeling gemeten en PDT gedurende de belichting waardoor geen eenduidige vergelijking over de pijnsensatie kon plaatsvinden.

Bijwerkingen

Wanneer wordt gekeken naar de studies over de bijwerkingen is te zien dat cryotherapie de meeste soorten bijwerkingen geeft met de laagste percentages (Goldberg et al., 2010). Dit onderzoek is van lage bewijskracht en de uitkomsten zijn niet significant. Het cosmetisch resultaat welke blijvend is, is wel slechter van cryotherapie dan die van PDT of imiquimod crème (Beljaards et al., 2010). Alle bijwerkingen bij de therapie worden beschreven waarbij erytheem en crustae bij elke therapie is opgetreden. Wel dient men rekening te houden met incomplete gegevens over de bijwerkingen. Zo is in het onderzoek van Korman en collega's (2005) alleen sprake van de meest voorkomende bijwerkingen. De bijwerkingen die in mindere mate voorkwamen zijn niet genoemd. Ook is deze studie gesubsidieerd door 3M Pharmaceuticals, welke de fabrikant is van de Aldara® imiquimod crème. Dit is een discussiepunt omdat men zijn twijfels moet hebben of de uitkomsten niet gemanipuleerd zijn omdat de fabrikant graag positieve uitslagen ziet over zijn/haar product. Dit artikel is geïnccludeerd om de bijwerkingen van imiquimod crème in kaart te kunnen brengen en heeft een goede onderzoeksopzet. De behandeltime van de onderzoeken is erg variërend, zoals eerder is beschreven, de bijwerkingen kunnen hierdoor op verschillende momenten optreden en kunnen bij imiquimod crème langer aanhouden door de lange smeerperiode. Dit zijn discussiepunten omdat bij verschillende meetmomenten en behandelfrequenties verschillende uitkomsten waargenomen worden, welke hierdoor moeilijk eenduidig met elkaar te vergelijken zijn.