

Effectiviteit van laser-PDT in vergelijking met PDT

ABLATIEVE

LASER EN PDT

BIJ

A
C
T
I
N
I
S
C
H
K
E
R
A
T
O
S
E ?



R.M. Bruinsma & P. de Vries
Huidtherapeuten in opleiding

Effectiviteit van laser-PDT in vergelijking met PDT

Studenten:	Regina M. Bruinsma Huidtherapeut in opleiding Studentnummer: 1583822 E.: regina.bruinsma@student.hu.nl Patricia de Vries Huidtherapeut in opleiding Studentnummer: 1583507 E.: patricia.devries@student.hu.nl
Onderwijsinstelling:	Hogeschool Utrecht faculteit Gezondheidszorg Instituut voor Paramedische Studies Bolognalaan 101 Postbus 85182 3508 AD Utrecht
Opleiding:	Bachelor Huidtherapie
Hogeschool tutor:	Peter Vermeulen T.: +31 88-4815284 E.: Peter.vermeulen@hu.nl
Co-beoordelaar:	Sigrid Vorrink T.: +31 88-4815384 E.: Sigrid.vorrink@hu.nl
Inleverdatum:	3 juni 2014
Aantal woorden totaal*:	5142
Aantal woorden samenvatting:	255

Bronnen afbeeldingen titelpagina: Actinische keratose: <https://www.lumc.nl/rep/2097/ima/10111210070040.jpg>
Belichting: http://www.derma-lev.de/uploads/pics/foto-17_3_28a_400px.jpg

*Totaal aantal woorden van inleiding t/m conclusie



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”.

Samenvatting

Probleemstelling

Incubatietijd van de fotosensitiser bij PDT is 3 uur waardoor de gehele behandeling tijdrovend is. Voorbehandeling met laser zou de incubatietijd kunnen verkorten waardoor de interventie efficiënter wordt. Er bestaat onvoldoende duidelijkheid over de effectiviteit hiervan.

Doelstelling

Het doel van het onderzoek is antwoord geven op de vraag of de incubatietijd van de fotosensitiser kan worden gereduceerd doormiddel van voorbehandeling met AFXL, waarbij de resultaten minstens zo effectief zijn als bij PDT zonder AFXL.

Vraagstelling

Is de behandeling PDT met laser minstens zo effectief als PDT zonder laser bij patiënten met actinische keratose?

Methode

Aan de hand van limits en MeSH-termen is van februari tot april 2014 gezocht naar recente literatuur (< 5 jaar) in de volgende databanken: Pubmed, Cochrane Collaboration, Google Scholar, Cinahl en Academic Search Premier. Data is gescreend aan de hand van in- en exclusiecriteria en zijn voorzien van een kwaliteitsbeoordeling.

Resultaten

Uit drie cohortstudies zijn er in de groepen voorbehandeld met laser significant hogere fluorescentiewaardes bereikt ten opzichte van de non-laser groep na 180 minuten incubatietijd (**P=0,0001/P=0,0003/P=0,0001**). In de vierde cohortstudie verkrijgt 52,9% een complete respons na laser-PDT met 70 minuten incubatietijd. In de RCT's van Ko en collega's (2013) en Togsverd-Bo en collega's (2012) wordt er in de laser-PDT groep een complete respons verkregen van 86,9 tot 90% na een incubatietijd van 180 minuten. Laser-PDT vertoonde significant betere resultaten (**P=0,001/P=0,0002**).

Conclusie

Voorbehandeling met een ablatieve laser bij PDT blijkt effectief. Onduidelijk is in hoeverre de incubatietijd kan worden verkort waarbij qua effectiviteit minimaal dezelfde resultaten worden verkregen als PDT.

Trefwoorden

Photodynamische therapie, actinische keratose, methylaminolevulinaat, ablatieve laser.

Aantal woorden: 255

Summary

Problem thesis

The incubationtime of the photosensitizer is 3 hours which means that this treatment takes a lot of time. Pretreatment with a laser probably can decrease the incubationtime what makes the intervention more efficient. There is insufficient clarity about the effectiveness.

Objective

The aim of this research is to investigate the answer of the main question: can we achieve a shorter incubationtime of the photosensitizer with pretreatment with a laser, wherein the results are at least as affective as in PDT without laser.

Research question

Is the treatment PDT with laser at least as effective as PDT without laser in patients with actinic keratosis?

Methods

On the basis of limits and MeSH terms is, from February to April 2014 sought to recent literature (<5 years) in the following databases: PubMed, Cochrane Collabroration, Google Scholar, Cinahl and Acedemic Search Premier. Data is screened based on in- and exclusion criteria and received a quality number.

Results

From three cohortstudies, there were significant higher fluorescence values in the group with patients who has been pre-treated with laser relative to the non-laser group after 180 minutes of incubation (**P=0,0001/P=0,0003/P=0,0001**). In a forth cohortstudy, 52,9% obtained a complete response after laser PDT after 70 minutes incubation. In the RCTs of Ko and Colleagues (2013) and Togsverd-Bo and colleagues (2012), a complete response was obtained in the laser-PDT groups of 86,9 to 90% after an incubationtime of 180 minutes. Laser-PDT shows significantly better results (**P=0,001/P=0,0002**).

Conclusion

Pre-treatment with an ablative laser at PDT seems to be effective. Wether the incubationtime can really be decreased, at least with the same effectiveness as in PDT, is unclear.

Key words:

Photodynamic therapy, actinic keratosis, methylaminolevulinate, ablative laser.

Words: 270

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport van een afstudeeronderzoek in opdracht van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht. Hierin wordt antwoord gegeven op de vraag of de combinatietherapie van ablatieve fractionele laser voorafgaand aan photodynamische therapie, een efficiëntere interventie zou kunnen zijn dan photodynamische therapie zonder laser bij actinische keratose.

De interesse in behandeling bij actinische keratose is ontstaan na het veel zien van actinische keratose op een afdeling dermatologie door één van de auteurs. Ook binnen het huidtherapeutische werkveld komt actinische keratose veel voor. Vanuit dit perspectief is er gedeelde interesse ontstaan in het doen van dit onderzoek. Het resultaat van dit onderzoek kan bijdragen aan kennisontwikkeling van huidtherapeuten, betreffende actinische keratose en de behandeling ervan.

Graag bedanken wij een ieder die heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit onderzoeksrapport. Allereerst Peter Vermeulen die gedurende het traject ons heeft begeleid en ondersteund in het schrijven van dit rapport. Tevens bedanken wij Sigrid Vorrink voor haar waardevolle feedback en uitzonderlijke inzet als co-beoordelaar.

Als laatste gaat onze dank uit naar Marit Kip, een studente aan de Universiteit Utrecht die voor ons, via haar toegang in databanken, zeer belangrijke artikelen Full-Tekst heeft verkregen.

Regina M. Bruinsma & Patricia de Vries
Utrecht, mei 2014

Inhoud

Samenvatting	4
Summary	5
Voorwoord	6
Inleiding	8
Probleemomschrijving	8
Probleemstelling	9
Doel van het onderzoek	9
Hoofdstuk 1; 'Materiaal en Methode'	11
§ 1.1 Strategie literatuuronderzoek	11
§ 1.2 Afbakening	11
§ 1.3 Zoekstrategie	12
§ 1.4 Data analyse beslissingen	12
§ 1.5 Kwaliteitsbeoordeling	12
§ 1.6 Ethische aspecten	12
Hoofdstuk 2; 'Resultaten'	13
§ 2.1 Resultaten onderzoeken op varkens	13
§ 2.2 Resultaten onderzoeken op mensen	14
§ 2.3 Overige uitkomsten	16
§ 2.3.1 Bijwerkingen	16
§ 2.3.2 Cosmetisch resultaat	16
§ 2.3.3 Lange termijn effect	16
Discussie	18
Conclusie	20
Aanbevelingen	21
Literatuur	22
Bijlage 1: Zoekstrategie	23
Bijlage 2: Kwaliteitsbeoordelingen en level of evidence	25
Bijlage 3: Zoekplan	27
Bijlage 4: Flowchart	32
Bijlage 5: Behandelvariabelen	34
Bijlage 6: Individuele discussies	36

Inleiding

“Actinische keratose (AK) is de meest voorkomende premaligne huidafwijking” (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV], 2010a). Premaligne betekent dat het zich uiteindelijk maligne kan ontaarden, waarbij het in dit geval kan overgaan in een plaveiselcelcarcinoom (NVDV, 2010a & Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV], 2010b). Het verschil tussen AK en een plaveiselcelcarcinoom is gebaseerd op de aanwezigheid van dermale invasieve groei (NVDV, 2010a). Bij AK is dit niet aanwezig.

“Actinische keratosen zien er gewoonlijk uit als ruwe plekken op de huid. De kleur is meestal huidkleurig tot rood of bruin. De grootte kan wisselen van enkele millimeters tot enkele centimeters” (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV], 2012).

“De incidentie van actinische keratose in Nederland is in 2005 geschat op 112.500 patiënten per jaar” (NVDV, 2010a) wat neerkomt op 0,7% van de gehele bevolkingsgroep. In 2011 had 24% van de Nederlanders van 50 jaar en ouder AK laesies (College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2013a). In 2013 is er in Nederland een onderzoek gedaan bij 2061 personen, gemiddelde leeftijd 72 jaar, waarbij 49% van de mannen en 28% van de vrouwen 1- 10 actinische laesies heeft (Flohil et al., 2013).

“Er is een onomstotelijke relatie tussen chronische actinische schade en een plaveiselcelcarcinoom. De belangrijkste oorzakelijke factor is ultraviolette straling (UV)” (NVDV, 2010b).

In de richtlijn actinische keratose (NVDV, 2010a) wordt aanbevolen AK te behandelen omdat het onmogelijk is te voorspellen welke actinische laesies uiteindelijk ontaarden in een invasief plaveiselcelcarcinoom. Naast de kans op maligne transformatie spelen ook aspecten als cosmetisch storend en klachten van pijnlijke aard een rol bij de keus tot over gaan tot behandelen (Beljaards, 2013).

Voor het behandelen van de AK bestaan er verschillende interventies (NVDV, 2010a). Echter bestaat er geen gouden standaard. Volgens de richtlijn actinische keratose (NVDV, 2010a) zijn lasersystemen geïndiceerd als een op zichzelf staande interventie bij AK. Deze CO₂ of Erbium-YAG ablatieve fractionele lasersystemen (AFXL) zijn inzetbaar voor zowel solitaire als multipiele laesies. Het doel van deze interventie is het verdampen van de huid tot aan de papillaire dermis en daarbij de AK te vernietigen. Echter is dit een interventie met veel bijwerkingen zoals pijn, ontsteking, pigmentveranderingen en littekenvorming, alsmede vertraagde genezing en post inflammatoir erytheem (NVDV, 2010a).

Wanneer er uitgebreide laesies over een groot huidoppervlak aanwezig zijn is photodynamische therapie (PDT) goed inzetbaar als interventie (Huidziekten.nl, 2013). PDT bestaat uit de combinatie van de lokale applicatie van een fotosensitiser en de blootstelling aan zichtbaar licht. De fotosensitiser is een crème met daarin een lichtgevoelige stof (Huidarts.com, 2014) genaamd methylaminolevulinaat (MAL) en heeft een incubatietijd van 3 uur (Commissie Farmaceutische Hulp [CFH], 2008). Placebo gecontroleerde gerandomiseerde studies met PDT laten complete responscijfers van 83 tot 91% zien na drie maanden follow up (NVDV, 2010a). Hieruit blijkt dat PDT een goed inzetbare interventie is bij AK. Ook is er uit een RCT van Scola, Terras, Georgas, Othlinghaus, Matip en collega's (2012) waarin AFXL vergeleken is met PDT, gebleken dat er na gemiddeld 92 dagen een significant hogere reductie in percentage actinische laesies was in de PDT groep ten opzichte van de laser ablatiegroep.

Ondanks de beschreven negatieve aspecten van AFXL als interventie bij AK heeft deze een werking die interessant is als eventuele voorbehandeling bij PDT.

De belangrijkste beperking voor incubatie van de fotosensitiser is het stratum corneum welke de fotosensitiser bemoeilijkt bij de doelcellen te komen (Haedersdal, Sakamoto, Farinelli, Doukas, Tam, et al. 2010). Omdat de laser de huid zal verdampen tot aan de papillaire dermis zal incubatie van de fotosensitiser eventueel worden vergemakkelijkt.

Probleemomschrijving

Voor patiënten die worden behandeld met PDT kan de behandeling als belastend worden ervaren door de lange incubatietijd. Wanneer de patiënt in het behandelcentrum verplicht is in een openbare ruimte te wachten kan dit als gênant worden ervaren vanwege het opvallend afgedekte

behandelgebied. Wanneer de patiënt enige privacy wordt geboden houdt hij lange tijd een ruimte bezet en is dit voor het behandelcentrum lastig en niet rendementvol. De behandeling zou efficiënter zijn als de incubatietijd, mogelijk door een voorbehandeling met AFXL, kan worden gereduceerd.

Probleemstelling

De incubatietijd van de fotosensitiser bij PDT is drie uur waardoor de gehele behandeling tijdrovend is. Voorbehandeling met AFXL zou een mogelijkheid kunnen zijn om de incubatietijd te verkorten waardoor er een efficiëntere behandeling wordt uitgevoerd. Er bestaat nog onvoldoende duidelijkheid over de effectiviteit van de combinatie AFXL-PDT met de verkorte incubatietijd.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is antwoord geven op de vraag of de incubatietijd van de fotosensitiser kan worden gereduceerd doormiddel van voorbehandeling met AFXL, waarbij de resultaten minstens zo effectief zijn als bij PDT zonder AFXL. De volgende onderzoeksvraag is geformuleerd:

Is de behandeling PDT met laser minstens zo effectief als PDT zonder laser bij patiënten met actinische keratose?

De uitkomsten in effectiviteit zijn gebaseerd op de gehele verdwijning van de AK laesie. Hierbij worden aspecten als bijwerkingen, cosmetisch resultaat en lange termijneffecten in ogenschouw genomen. De volgende deelvragen zijn daarbij opgesteld:

- Wat zijn de bijwerkingen van AFXL-PDT ten opzichte van PDT?
- Wat zijn de verschillen in cosmetisch resultaat tussen AFXL-PDT en PDT?
- Wat is het verschil in lange termijneffect van AFXL-PDT en PDT?

De definiëring van de begrippen uit het onderzoek zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Definiëring begrippen

PDT
PDT is de afkorting voor photodynamische therapie. In dit onderzoeksrapport wordt gesproken over PDT wanneer de photodynamische therapie met methylaminolevulinaat als fotosensitiser is toegepast. Wanneer aminolevulinezuur als fotosensitiser is gebruikt in onderzoeken wordt dit aangegeven als ALA-PDT.
Fotosensitiser
Een fotosensitiser is een zalf die er voor zorgt dat het gebied wat behandeld gaat worden lichtgevoelig wordt waardoor het proces, wat zorgt voor cel necrose tot stand wordt gebracht (NVDV, 2010a).
Methylaminolevulinaat
Methylaminolevulinaat (MAL) is een zogenoemde fotosensitiser. MAL is de methylester van aminolevulinezuur (ALA) en verhoogt na lokaal aanbrengen het aantal intracellulaire porfyrynes in de behandelde huidlaesies. Deze porfyrynes maken de doelcellen photosensitief. Voor Europa is MAL door de European Medical Evaluation Agency gelabeld met AK als indicatie, waar in de rest van de wereld ook aminolevulinezuur (ALA) wordt toegepast (NVDV, 2010a).
Porfyrynes
Porfyrynes (van type PpIX) zijn foto-actieve verbindingen die door lichtactivatie de blootgestelde doelcellen beschadigen” (CFH, 2008). Het aantal porfyrynes wordt ook wel de fluorescentiewaarde genoemd en wordt uitgedrukt in AU.
AU
AU is een afkorting voor Arbitrary Units en is een niet nader bepaalde eenheid die wordt ingezet wanneer er geen bestaande eenheid kan worden gebruikt. Het is een pseudo-eenheid en geeft geen vaste waarde (zoals de eenheid centimeter).

Efficiëntie

In dit onderzoek wordt met het begrip efficiëntie een reductie van inwerktijd van de fotosensitiser bedoeld waardoor de gehele therapie word verkort.

Fitzpatrick schaal

De Fitzpatrick Classificatie is ontstaan in 1975. Thomas Fitzpatrick was van oorsprong een dermatoloog. De schaal classificeert de tint en het tolerantievermogen van zonlicht op de huid (Sillevis Smitt, Everdingen & Horst, 2009)

Complete Respons

Complete Respons (CR) is de primaire effectmaat van een actinische keratose behandeling wat betekent dat de laesie volledig is verdwenen. Hierbij wordt er in dit onderzoek onderscheid gemaakt tussen een klinische CR en een histologische CR waarbij er bij een histologische CR een biopsie is uitgevoerd. Tevens wordt 'Complete Clearance' als term gebruikt in dit onderzoek maar heeft dezelfde definitie als CR.

Leeswijzer

Na de inleiding wordt er in hoofdstuk 1, 'Materiaal en methode' een beschrijving gegeven van de strategie van het literatuuronderzoek, de afbakening (de limits en de in- en exclusiecriteria) en wordt de zoekstrategie toegelicht. Vervolgens worden er in hoofdstuk 2 'Resultaten' logischerwijs resultaten weergegeven die aan de hand van wetenschappelijke literatuur zijn verkregen. Aan de hand van de verkregen resultaten zal in de conclusie de onderzoeksvraag worden beantwoord. In de discussie wordt een kritische noot geplaatst aangaande het onderzoek waarna er aanbevelingen worden gedaan voor nader onderzoek.

Hoofdstuk 1; 'Materiaal en Methode'

In dit hoofdstuk wordt een beschrijving gegeven van de strategie van het literatuuronderzoek. Ook wordt de afbakening (de limits en de in- en exclusiecriteria) en de zoekstrategie toegelicht.

§ 1.1 Strategie literatuuronderzoek

Dit onderzoeksrapport betreft een beschrijvend literatuuronderzoek waarin door middel van zoeken naar bewijs is getracht evidence based antwoord te geven op de onderzoeksvraag. In de periode van februari tot april 2014 is er gezocht naar wetenschappelijke literatuur in de volgende databanken; Pubmed, Cochrane Collaboration, Google Scholar, Cinahl, en Academic Search Premier. Ook is er gezocht in de databank voor vakspecifieke tijdschriften, in boeken en zijn er artikelen verkregen via de Universiteit Utrecht.

Om binnen de databanken effectief te zoeken zijn zoek- en MeSH-termen gebruikt (zie tabel 2). De zoek- en MeSH-termen zijn in meerdere databanken gecombineerd waarbij de MeSH-termen alleen zijn toegepast waar mogelijk en zijn er zoek- en MeSH-termen gecombineerd met AND.

Tabel 2: Zoek- en MeSH termen

Zoektermen:	MeSH-termen:
Pdt; photodynamic therapy; pretreatment; photoactivation; methylaminolevulinate; Aminolevulinezuur; incubationtime; actinische keratose; Actinic solaris; fractional; fractional LASER; ablative laser; Guideline; CO2 laser; carbon dioxide laser; laser ablation; resurfacing; cryotherapy; skin similarities; porcine skin; richtlijn actinische keratose; Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; richtlijn plaveiselcarcinoom; NVDV; huidarts; College voor zorgverzekeringen; actinische keratose; Varkenshuid.	Photochemotherapy; aminolevulinic acid; Keratoses, actinic; actinic keratosis; actinic keratoses; lasers; guidelines; CO2 laser; cryotherapy.

Er is gescreend doormiddel van in- en exclusiecriteria. Er is gezocht naar artikelen met een zo hoog mogelijk level of evidence volgens de methodologische indeling van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (2007).

§ 1.2 Afbakening

Om een afbakening te verkrijgen in het zoeken naar literatuur zijn de volgende limits ingesteld:

- < 5 jaar
- Full Text

De limits zijn niet in alle gevallen toepast, dit om een brede visie op de beschikbare literatuur te verkrijgen. Hoe er exact is gezocht is verantwoord in de zoekstrategie en is weergegeven in bijlage 1.

De volgende in-en exclusie criteria (zie tabel 3) zijn gehanteerd bij het zoeken naar wetenschappelijke literatuur:

Tabel 3: In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria:	Exclusie criteria:
Onderzoeken: - Vanaf 2009; - Uitgevoerd op mensen; - Uitgevoerd op varkens; - Uitgevoerd op de aandoening actinische keratose; - Door middel van MAL-PDT; - Met een ablatieve laser; - Beschikbaar in Full Text.	Onderzoeken: - Ouder dan vijf jaar; - Uitgevoerd op andere dieren; - Uitgevoerd op andere huidaandoeningen dan actinische keratose; - Doormiddel van ALA-PDT; - Met een non-ablatieve laser; - Verricht op transplantaten; - Verricht op mensen die immunosuppressiva gebruik(t)en.

§ 1.3 Zoekstrategie

Om alle beschikbare relevante wetenschappelijke artikelen te verkrijgen is er een zoekstrategie toegepast. De gevonden wetenschappelijke artikelen zijn geselecteerd en geanalyseerd en vervolgens in het literatuuronderzoek geïncorporeerd. Een schematisch overzicht van deze zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Er is voor achtergrondinformatie voor dit onderzoek informatie verkregen via Google. De zoekstrategie in Google wordt tevens weergegeven in bijlage 1.

§ 1.4 Data analyse beslissingen

Patiënten met immunosuppressie hebben een grotere kans op het ontstaan van ontstekingen en andere huidreacties door het geheel of gedeeltelijk onderdrukken van immuunreacties (Zorginstituut Nederland, 2014). De resultaten uit onderzoeken op patiënten met immunosuppressie zijn niet objectief vergelijkbaar met de resultaten van onderzoeken op patiënten zonder deze medicatie. Om deze reden zijn deze onderzoeken geëxcludeerd.

In de wetenschap wordt bij onderzoek naar de incubatie van medicatie in de mensenhuid, veelal gebruik gemaakt van een varkenshuid. Varkenshuid wordt vaak beschouwd als een substituum voor menselijke huid gebaseerd op morfologische en functionele aspecten (Kong & Bhargava, 2011). “Proeven met tientallen huid-irriterende stoffen hebben laten zien dat varkenshuid voor 95% hetzelfde reageert als mensenhuid” (Jacobs, 2003). Om deze reden zijn onderzoeken op varkens geïncorporeerd.

§ 1.5 Kwaliteitsbeoordeling

De artikelen, geïncorporeerd voor het hoofdstuk resultaten zijn beoordeeld aan de hand van de beoordelingslijsten van het Dutch Cochrane Centre (2014) waarna het level of evidence is vastgesteld. De uitkomsten van deze beoordelingslijsten zijn weergegeven in bijlage 2. Het level of evidence is bepaald aan de hand van de indeling van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO welke tevens in bijlage 2 per artikel wordt weergegeven.

§ 1.6 Ethische aspecten

In dit onderzoeksrapport is nauwkeurig omgegaan met de verkregen data uit de literatuur. Er wordt correct verwezen volgens APA-stijl waardoor controleerbaarheid is ontstaan. In het zoekplan (bijlage 3) worden de zoekacties gedetailleerd weergegeven waardoor dit onderzoek reproduceerbaar is. In de flowchart (bijlage 4) wordt aangegeven hoe de gevonden literatuur is gefilterd. De data uit de literatuur is correct gebruikt wat dit literatuuronderzoek betrouwbaar maakt.

Hoofdstuk 2; 'Resultaten'

In dit hoofdstuk worden de verkregen resultaten geordend weergegeven in tekst, tabellen en staafdiagrammen. Allereerst worden de resultaten gegeven van de drie onderzoeken op varkens. Vervolgens worden de resultaten van de drie onderzoeken die op mensen zijn uitgevoerd beschreven. De behandelvariabelen worden uitgebreid weergegeven in bijlage 5.

§ 2.1 Resultaten onderzoeken op varkens

In de volgende drie onderzoeken bestaat een grote homogeniteit in het onderzoekdesign. Alle drie de onderzoeken zijn uitgevoerd op twee Yorkshire varkens waarbij, na het uitvoeren van de interventies, alle interventiegebieden zijn gebiopteerd en geanalyseerd.

Voor een efficiëntere interventie is een zo hoog mogelijke fluorescentiewaarde (uitgedrukt in AU) in een zo kort mogelijke tijd wenselijk. Omdat in Europa standaard na 180 minuten wordt belicht, wordt de bijbehorende fluorescentiewaarde als uitgangspunt genomen in de vergelijking.

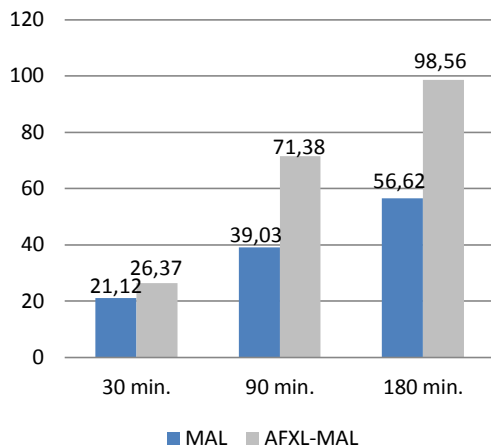
In de cohortstudie van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2012) is onderzoek gedaan naar de fluorescentiewaarden, na incubatie van MAL en voorbehandeling met AFXL. In de cohortstudie van Haedersdal en collega's (2011) is onderzoek gedaan met als doel de huidreacties te analyseren van 11 verschillende interventies. De resultaten zijn geanalyseerd na 180 minuten incubatietijd van MAL. Er is in sommige gevallen ook belicht in tegenstelling tot de studies van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2012).

In tabel 4 worden de onderzoek specificaties weergegeven van de drie onderzoeken.

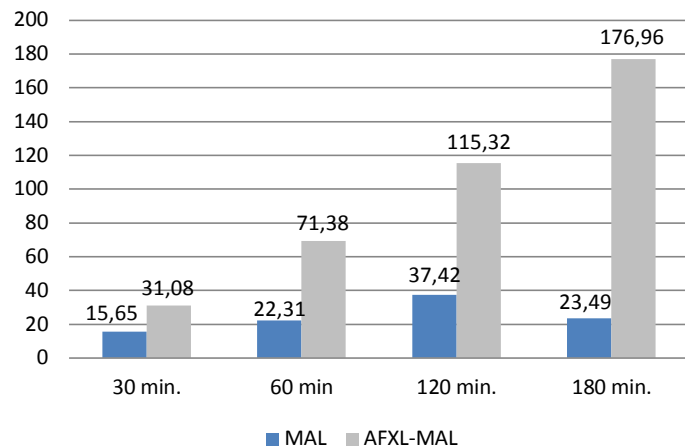
Tabel 4: Onderzoek specificaties en resultaten

Onderzoek	Laser	Belichting	Incubatietijd	Biopsies	Resultaat
Haedersdal, et al. (2010)	Ablatieve fractionele CO ₂ Laser: 10.600 nm. Pulsduur 3 ms, 366,4 mJ. Vermogen: 30,5 W.	Geen	Maximaal 180 minuten	7 verschillende interventies zijn 10 keer uitgevoerd en allemaal gebiopteerd. Totaal: 70 biopsies waarvan 10 van MAL en 10 van AFXL-MAL.	Er is een significant hogere fluorescentie intensiteit bij de AFXL-MAL groep dan bij de MAL groep (P= 0,0115) na 30 minuten. Ook na 90 en 180 minuten is er een significant hogere fluorescentie intensiteit bij de AFXL-MAL groep dan bij de MAL groep (P= 0,0001)
Haak, et al. (2012)	Ablatieve fractionele CO ₂ Laser: 10.600 nm Pulsduur 3 ms. Vermogen: 31,5 W. 37, 190 en 380 mJ.	Geen	Maximaal 180 minuten	16 verschillende interventies zijn 10 keer uitgevoerd en allemaal gebiopteerd. Totaal: 160 biopsies waarvan 10 van MAL en 10 van AFXL-MAL.	Van alle incubatietijden is er een significant hogere fluorescentie waarde in de AFXL-MAL groep ten opzichte van de MAL groep (P= 0,0003). Na een incubatie van 60 minuten zijn de fluorescentie waarden significant hoger in de AFXL-MAL groep dan in de MAL groep na 180 minuten (P= 0,0003).
Haedersdal, et al. (2011)	Ablatieve fractionele CO ₂ laser, pulsduur 3 ms, 91,6 mJ	Rood licht LED. 37 J/cm ²	180 minuten	11 verschillende interventies zijn 10 keer uitgevoerd en allemaal gebiopteerd. Totaal: 110 biopsies waarvan 10 van MAL-LED (ook wel PDT) en 10 van AFXL-MAL-LED (ook wel AFXL-PDT).	Fluorescentie waarden zijn significant hoger in de AFXL-MAL-LED groep dan in de MAL-LED groep (P < 0,0001).

De kwantitatieve resultaten uit de onderzoeken zijn, waar mogelijk, weergegeven in een staafdiagram met daarin de exacte fluorescentiewaarden.



Figuur 1: Fluorescentiewaarden van incubatie MAL (Haedersdal, et al. 2010)



Figuur 2: Fluorescentiewaarden van incubatie MAL (Haak, et al. 2010)

In de studie van Haedersdal en collega's (2010) wordt in de MAL groep in 180 minuten een fluorescentiewaarde bereikt van 56,62 AU. Daarentegen heeft de AFXL-MAL groep al na 90 minuten een waarde van 71,38 AU bereikt. De fluorescentie waarden zijn weergegeven in figuur 1.

In de studie van Haak en collega's (2010) wordt er in de MAL groep in 180 minuten een fluorescentiewaarde bereikt van 23,49 AU. Daarentegen heeft de AFXL-MAL groep al na 30 minuten een waarde van 31,08 AU bereikt. De fluorescentiewaarden zijn weergegeven in figuur 2.

§ 2.2 Resultaten onderzoeken op mensen

In de volgende drie onderzoeken is de interventie AFXL-PDT uitgevoerd op mensen. De effectmaten in de studies van interventies bij AK zijn gerapporteerd als 'complete respons' (CR), 'partiële respons' (PR) en in een enkel geval 'geen respons' (NR). "Bij een complete respons is klinisch de laesie geheel verdwenen, bij een partiële respons is er sprake van een afname van de laesieomvang met minimaal 25%" (NVDV, 2010a). Bij 'geen respons' is er minder dan 25% afname.

In één onderzoek is daadwerkelijk een verkorte incubatietijd gehanteerd om de hierbij horende resultaten te onderzoeken. In de overige twee onderzoeken is de standaard incubatietijd van 180 minuten gehandhaafd.

In alle drie de studies is de interventie AFXL-PDT vergeleken met PDT. Binnen de cohortstudie van Jang en collega's (2013) is de effectiviteit onderzocht van AFXL-PDT met een verkorte incubatietijd van MAL (70 minuten) tegenover AFXL-ALA-PDT (90 minuten). De AFXL-PDT groep omvatte 14 patiënten, met een totaal van 17 AK laesies. In de RCT van Ko, Jeon, Kim & Song (2013) zijn er verschillen betreffende doeltreffendheid, bijwerkingen, cosmetisch resultaat en de tevredenheid van de patiënten onderzocht. De AFXL-PDT groep omvatte 20 patiënten, met een totaal van 107 AK laesies. Togsverd-Bo en collega's (2012) onderzochten in hun RCT de effectiviteit en veiligheid van AFXL-PDT ten opzichte van PDT. Er werden 103 AK laesies behandeld met AFXL-PDT. De resultaten werden geclassificeerd in 'complete respons' en 'non-complete respons'.

In tabel 5 worden de onderzoek specificaties weergegeven van de drie onderzoeken.

Tabel 5: Onderzoek specificaties en resultaten

Onderzoek	Aantal AK laesies	Gradatie laesies	Laser	Incubatie-tijd	Belichting	Resultaat
Jang, et al. (2013)	17 met AFXL-PDT	-	Ablatieve fractionele CO ₂ laser (10600 nm), enkele pass, 50 mJ, 100 spots/cm ² , 30 watt. 120 micrometer bundelgrootte.	70 minuten	Rood licht LED (Aktilite CL 128). 600-720 nm. 37 J/cm ²	De algemene werkzaamheid van AFXL-ALA-PDT was beter dan AFXL-PDT met 88,2% tegenover 52,9%.
Ko, et al. (2013)	107 met AFXL-PDT	Graad I: 25 laesies; Graad II: 46 laesies; Graad III: 36 laesies	2940nm Erbium-YAG laser. Diepte 300-550 lm. 22% behandelings-dichtheid een enkele puls. Joule onbekend.	180 minuten	Rood licht LED (Aktilite CL 128). 632 nm. 37 J/cm ²	De resultaten binnen de AFXL-PDT groep zijn significant beter dan de PDT groep na een follow-up van 12 weken (P=0,001).
Togsverd-Bo, et al. (2012)	103 met AFXL-PDT	Graad I: 40 laesies; Graad II: 57 laesies; Graad III: 6 laesies	Ablatieve fractionele CO ₂ laser met een spotgrootte van 0,12 mm. 10 mJ en 5% dekking	180 minuten	Rood licht LED (Aktilite CL128) 642 nm. 37 J/cm ² .	De resultaten binnen de AFXL-PDT groep zijn significant beter dan de PDT groep na een follow-up van 12 weken. Ook was de fluorescentiewaarde na AFXL-PDT significant hoger als na PDT (P= 0.003).

De kwantitatieve resultaten uit de onderzoeken zijn, waar mogelijk, weergegeven in een tabel. In tabel 6 wordt de data uit de studie van Jang en collega's (2013) weergegeven. Hierin wordt vermeld hoeveel personen een CR, PR of een NR lieten zien en hoeveel interventies daar voor nodig waren. Dit zijn de klinische resultaten waarvan er nog geen histopathologische beoordeling heeft plaatsgevonden. In tabel 7 worden de kwantitatieve resultaten weergegeven van de onderzoeken van Ko en collega's (2013) en Togsverd-Bo en collega's (2012). Deze resultaten, weergegeven in percentages, zijn gebaseerd op een CR.

Tabel 6: Kwantitatieve data Jang, et al. (2013)

	Complete Removal			Partial Respons			No Respons		
	Aantal patiënten	Aantal laesies AK	Aantal sessies PDT	Aantal patiënten	Aantal laesies AK	Aantal sessies PDT	Aantal patiënten	Aantal laesies AK	Aantal sessies PDT
AFXL-PDT	1	1	1	1	1	2	1	3	2
	7	1	2	1	2	3	1	1	4
	1	1	3	1	1	3			

Na een histopathologische beoordeling zijn er in dit onderzoek 3 patiënten met een CR. Daarvan hadden 2 patiënten 2 behandelingen nodig bij 1 AK, 1 patiënt had 3 behandelingen nodig bij 1 AK om dit te bereiken.

Tabel 7: Kwantitatieve data Ko en collega's (2013) en Togsverd-Bo en collega's (2012)

Kwantitatieve resultaten Ko, et al. (2013)			Kwantitatieve resultaten Togsverd-Bo, et al. (2012)		
	AFXL-PDT vs. PDT	Pearson		AFXL-PDT vs. PDT	Pearson
Algemene CR	86,9% vs. 61,2%	P= 0,001	Algemene CR	90% vs. 67%	P= 0,0002
CR graad 1 laesies	100% vs. 79,3%	P= 0,016	CR graad 1 laesies	100% vs. 80%	P= 0,04
CR graad 2 laesies	93,5% vs. 71,7%	P= 0,01	CR graad 2 en 3 laesies	88% vs. 59%	P= 0,02
CR graad 3 laesies	69,4% vs. 32,5%	P= 0,01	Aantal recidief	N=3 vs. N=11	P= 0,039
Percentage recidief (met aantal) na 48 weken	9,7% (n=9) vs. 26,6% (n=21)	P= 0,004	Fluorescentiewaarde AU	12816 vs. 7628	P= 0,003
CR na histopathologische beoordeling (biopsie)	78,5% vs. 45%	-			

§ 2.3 Overige uitkomsten

De resultaten gerelateerd aan de deelvragen worden geordend weergegeven, achtereenvolgend de bijwerkingen, cosmetisch resultaat en het lange termijneffect. Deze aspecten zijn tevens van belang bij het beantwoorden van de hoofdvraag.

§ 2.3.1 Bijwerkingen

In de cohortstudie van Haedersdal en collega's (2011) werden in beide onderzoeksgroepen bijwerkingen gezien die niet opvallend waren. De groep behandeld met AFXL-PDT reageerde met een karakteristiek morfologisch patroon, namelijk circulaire bleekheid rondom de lasergaatjes en intens erytheem. In de PDT groep werd er een huidreactie gezien met inflammatoire erytheem zoals gewoonlijk bij PDT.

Uit de cohortstudie van Jang en collega's (2013) is geen exacte data verkregen. Bijwerkingen die zijn genoemd zijn pijn, fototoxische reactie (bijv. erytheem, korstvorming en ulceratie) en pigmentveranderingen.

In de RCT van Ko en collega's (2013) waren de meest voorkomende lokale bijwerking korstvorming, gevolgd door een branderig gevoel, pruritus, bloeden, oedeem en bullae in beide groepen. Al deze lokale bijwerkingen waren frequenter en intenser in de AFXL-PDT groep. Erytheem en hyperpigmentatie werden ook gezien in beide groepen maar iets meer in de AFXL-PDT groep. Het verschil in intensiteit was niet significant te noemen ($P > 0,05$). Binnen de twee groepen was er geen statistisch significant verschil in pijnbeleving van de patiënten gedurende de interventie ($P > 0,05$).

In de RCT van Togsverd-Bo en collega's (2012) zijn langdurige pigmentatieveranderingen waargenomen bij zes patiënten in de AFXL-PDT groep en bij twee patiënten in de PDT groep. Vijf patiënten in de AFXL-PDT groep ontwikkelden hypopigmentatie (mild, N=3; matig, N=2) en 1 patiënt ontwikkelde hyperpigmentatie en een klein litteken (<0.5 mm). In de PDT groep werd hypopigmentatie (matig, N=1) en hyperpigmentatie (mild, N=1) gezien. Het aantal langdurige bijwerkingen toonden geen statistisch significant verschil ($P = 0,068$).

§ 2.3.2 Cosmetisch resultaat

In de RCT van Ko en collega's (2013) werd een uitstekend of goed cosmetisch resultaat gemeld bij meer dan 90% van de patiënten in de AFXL-PDT groep en deze bevindingen waren vergelijkbaar met de PDT groep ($P > 0,05$).

In de RCT van Togsverd-Bo en collega's (2012) was er een onafhankelijke onderzoeker die zonder voorkennis van de onderzoeksgroep het uiterlijk van de behandelde huid beoordeelde en lette hierbij voornamelijk op pigmentatie en huidstructuur. AFXL-PDT leidde tot een aanzienlijke verbetering van de huidstructuur vergeleken met een matige verbetering bij PDT ($P = 0,007$).

§ 2.3.3 Lange termijneffect

Het lange termijn effect is in twee artikelen onderzocht. In de RCT van Ko en collega's (2013) was de algemene CR na 12 weken significant hoger in de AFXL-PDT groep ten opzichte van de PDT groep

(P= 0,001). Na 48 weken werden er significant meer recidieven geconstateerd in de PDT groep ten opzichte van de AFXL-PDT groep (n=21 vs. N=9 / 26,6% vs. 9,7%) **(P= 0,004)**. In de RCT van Togsverd-Bo en collega's (2012) was de algemene CR na 12 weken significant hoger in de AFXL-PDT groep ten opzichte van de PDT groep **(P= 0,0002)**. Ook is er na 12 weken gescreend op recidieven waarbij er in de PDT groep significant hogere recidiefcijfers waren ten opzichte van de AFXL-PDT groep (n=11 vs. n=3) **(P= 0,039)**.

Discussie

De discussie bevat een kritische noot over het uitvoeren van het literatuuronderzoek, de verkregen resultaten en de daarbij behorende concluderende uitkomsten. Ook worden aspecten besproken die de uiteindelijke uitkomsten mogelijk beïnvloed kunnen hebben.

In dit onderzoeksrapport zijn in totaal zes artikelen geïnccludeerd waarvan 2 RCT's en 4 Cohortstudies. De methodologische kwaliteit was niet bij alle artikelen van een hoog niveau. De onderzoeken van Togsverd-Bo en collega's (2012) en Ko en collega's (2013) zijn beoordeeld op A2 niveau. De onderzoeken van Jang en collega's (2013), Haedersdal en collega's (2010), Haak en collega's (2012) en Haedersdal en collega's (2011) zijn van B niveau.

Uitgebreid onderzoek is gedaan om er achter te komen op welke manier de onderzoeken op dieren moeten worden beoordeeld. Docenten zijn gemaild en zelfs het Instituut voor Veterinaire Wetenschappen (IVW) (faculteit diergeneeskunde) is geraadpleegd, zonder exact antwoord. Er werd gewezen in dezelfde richting als hoe de onderzoeken op mensen worden beoordeeld, namelijk met een soortgelijke piramide met 'level of evidence'. Er is besloten de onderzoeken te beoordelen als cohortstudie. Er kan echter niet vanuit worden gegaan dat dit daadwerkelijk cohort studies zijn. Er heerst twijfel over het bijbehorende level of evidence wat de uitkomst van dit onderzoek minder betrouwbaar maakt.

Uit de onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) komen positieve resultaten en insinueren dat het reduceren van de incubatietijd mogelijk zou zijn. In beide onderzoeken is de fluorescentiewaarde significant hoger in de laser groep ten opzichte van de non-laser groep. Deze resultaten komen niet overeen met de resultaten uit de cohortstudie van Jang en collega's (2013) waarin de resultaten met een incubatietijd van 70 minuten zeer slecht waren. Echter is dit onderzoek klein en van dusdanig matige kwaliteit dat hier geen sterke uitkomst op gebaseerd kan worden. Ook verschillen de instellingen van de laser behoorlijk met die van de andere onderzoeken. De laser is hier veel lager ingesteld wat eventueel een verklaring kan zijn voor de verschillende resultaten. De onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) zouden op mensen moeten zijn uitgevoerd om daadwerkelijk te kunnen stellen dat de incubatietijd kan worden verkort.

Binnen de gevonden literatuur heerst er een grote heterogeniteit aan behandelvariabelen wat maakt dat de uitkomsten hiervan niet of nauwelijks met elkaar kunnen worden vergeleken. Eén onderzoek van Jang en collega's (2013) liet daadwerkelijk een verkorte incubatietijd van MAL zien. Zoals eerder genoemd was de onderzoekspopulatie klein en het aantal laesies laag waardoor deze studie geen grote mate van betrouwbaarheid bezit. Ook het huidtype van deze populatie was hoger (III-V) wat een verklaring kan zijn voor de lagere laserinstelling ten opzichte van de overige studies. In de onderzoeken van Togsverd-Bo en collega's (2012) en Ko en collega's (2013) werd in beide studies de effectiviteit, veiligheid en het uiteindelijke cosmetische resultaat onderzocht van de voorbehandeling met AFXL op actinische keratose. Ook hierin verschillen bepaalde variabelen namelijk het type ablatieve laser, het huidtype van de patiënten en de hoeveelheid van de verschillende gradaties aan laesies wat een vergelijking tussen beide studies wederom bemoeilijkt.

De ablatieve laser is in zijn algemeenheid genomen in dit onderzoek. Echter bestaan er twee verschillende lasers (de CO₂ 10600 nm of erbium-Yag 2940 nm laser) waarvan niet is onderzocht hoe zeer deze in werkzaamheid en instelling van elkaar verschillen ondanks dat ze allebei ablatief zijn. Er is niet bekend wat de standaard instellingen zijn per laser. De instellingen verschilden aanzienlijk in de onderzoeken. Er is gewerkt met 5% en 22% dekking waar in andere onderzoeken niet over wordt gesproken. Ook de mJ verschilt van 10, 50 en onbekend. Bundelgrootte wordt in een onderzoek genoemd (120 micrometer) waar er in andere onderzoeken niet over wordt gesproken. Ook in het onderzoek van Jang en collega's (2013) verschillen de instellingen van de laser behoorlijk met die van

de andere onderzoeken. De instellingen van de laser waren hier veel lager wat eventueel een verklaring kan zijn voor de tegenvallende resultaten.

De instellingen bij belichting waren redelijk gelijk. Het licht was tussen de 600 en maximaal 720 nm en er werd overal belicht met 37 J/cm^2 .

De dikte van het aanbrengen van methylaminolevulinaat zal te allen tijde per persoon en per onderzoek verschillen. Verschil zit er in de exacte tijd die er is belicht en de afstand van de lamp ten opzichte van de huid. Ook de grootte van het lasergebied en hoe ruim er om dit gebied heen is gelaserd is van invloed op de uitkomsten van de onderzoeken. Deze aspecten zijn in sommige gevallen onbekend. Met name op het ontstaan van recidieven heeft het invloed of er een randgebied wordt mee gelaserd. Eventuele actieve actinische cellen worden dan mee behandeld en zullen waarschijnlijk niet als recidief ontstaan.

Zoals in dit onderzoeksrapport besproken verschillen de incubatietijden van elkaar. Door een schaarse vondst aan literatuur met een verkorte incubatietijd is bewust gekozen de onderzoeken op mensen met de incubatietijd van 180 minuten te includeren. Mede omdat hiervan ook resultaten als bijwerkingen en cosmetisch resultaat beschreven werden en meegenomen zijn in de vergelijking.

Bij de onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) is er gekozen om de fluorescentiewaardes van het oppervlak van de epidermis te gebruiken in de resultaten. Er had gekozen kunnen worden voor waardes van de dieperliggende huidlagen, echter zou er in dat geval geen vergelijking kunnen worden gemaakt omdat niet alle nodige data werd gegeven. Omdat deze fluorescentiewaardes in de resultaten zijn gegeven als mediane waardes kunnen deze het beeld vertekenen ten opzichte van dat er een gemiddelde waarde zou zijn gegeven.

Conclusie

In de conclusie wordt er aan de hand van de beschreven resultaten antwoord gegeven op de vraagstelling van dit literatuuronderzoek. De onderzochte variabelen vertoonden een grote heterogeniteit aan uitkomsten en er kan geen overtuigende conclusie worden gegeven op de onderzoeksvraag, mede door het gebrek aan onderzoeken die met een verkorte incubatietijd zijn uitgevoerd.

De vraagstelling luidt:

Is de behandeling PDT met laser minstens zo effectief als PDT zonder laser bij patiënten met actinische keratose?

De belangrijkste beperking voor incubatie van de fotosensitiser MAL is het stratum corneum welke de fotosensitiser bemoeilijkt bij de doelcellen te komen.

Er is gebleken dat de ablatieve laser een werking heeft die interessant is als voorbehandeling bij PDT omdat de laser de huid verdampt tot aan de papillaire dermis. De incubatie van de fotosensitiser wordt versneld waardoor de fluorescentiewaarde sneller stijgt. Tegelijkertijd is nog onduidelijk wat de geschikte incubatietijd is, en op welke instellingen er met de laser moet worden behandeld om de effectiviteit van PDT te evenaren.

Bijwerkingen bij AFXL-PDT waren karakteristiek volgens morfologisch patroon, namelijk circulaire bleekheid rondom de lasergaatjes en intens erytheem. Er werden bijwerkingen gezien die niet opvallend waren. Ook waren er geen significante verschillen in pijnbeleving van interventie met AFXL-PDT ten opzichte van PDT. Op cosmetisch vlak kan worden geconcludeerd dat er goede tot uitstekende resultaten zijn behaald in de AFXL-PDT groep. AFXL-PDT kan worden gezien als een veilige interventie waarbij verschil in bijwerkingen niet significant zijn te noemen ten opzichte van PDT.

Kort samengevat zijn er aanwijzingen dat de incubatietijd door middel van voorbehandeling met AFXL kan worden verkort doordat de fluorescentiewaardes in kortere tijd hoger zijn na deze interventie. Ook de wetenschap dat de huid wordt verdampt tot aan de papillaire dermis en medicamenten hierdoor gemakkelijker kunnen incuberen doet vermoeden dat het mogelijk is. Echter is tot op heden nog onduidelijk hoe lang de incubatietijd moet zijn, waarbij de effectiviteit van PDT wordt gewaarborgd.

Aanbevelingen

De resultaten van het gedane literatuuronderzoek zijn nog niet toe te passen in de praktijk. Dit omdat er geen eenduidige conclusie uit getrokken kan worden. Er zijn in dit onderzoek voldoende interessante zaken aan het licht gekomen waaruit aanbevelingen zijn ontstaan.

Het is aan te bevelen om nieuwe onderzoeken te verrichten met voorbehandeling met AFXL voorafgaand aan PDT bij actinische keratose. Het doel van deze onderzoeken moet zijn, de incubatietijd van MAL te verkorten en de bijbehorende effectiviteit te onderzoeken. Hierbij moet rekening worden gehouden dat de onderzoeksopzet zoveel mogelijk coherent is en de variabelen homogeen zijn.

Logischerwijs is het een aanbeveling dat deze studies op mensen worden uitgevoerd en een aanzienlijke onderzoekspopulatie is een vereiste.

De resultaten met een incubatietijd van 180 minuten zijn 100% bij graad 1 laesies gebaseerd op een complete clearance. Omdat de complete responscijfers van PDT tussen de 83% en 91% liggen is er speling om de incubatietijd van de AFXL-PDT interventies te reduceren en de effectiviteit te onderzoeken.

In de onderzoeken is een effectmeting gedaan na 12 weken en waren de resultaten beter in de AFXL-PDT groepen dan bij de PDT groepen. Er waren minder recidieven en het cosmetisch resultaat was beter. Het is daarom aan te bevelen het lange termijn effect te onderzoeken na bijvoorbeeld een jaar na interventie met AFXL-PDT.

Literatuur:

- Beljaards, R.C. (2013). Behandeling van actinische keratosen voorkomt erger. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 157, 48-56.
- College voor Zorgverzekeringen [CVZ]. (2013a). GVS-rapport 13/14 ingenol mebutaat (Picato). Diemen: Sdu
- Commissie Farmaceutische Hulp. (2008). Methylaminolevulinaat (Metvix®). Diemen: Sdu
- Dutch Cochrane Centre. (2014). Beoordelingsformulieren en andere downloads. Gevonden op 30 april 2014, op <http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>
- Flohil, S.C., Leest, R.J. van der., Dowlatshahi, E.A., Hofman, A., Vries, E. de. & Nijsten, T. (2013). Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study, *The Journal of Investigative Dermatology*, 133, 1971-8
- Haak, C.S. Farinelli, W.A., Tam, J. Doukas, A.G., Anderson, R.R., Hædersdal, M. (2012). Fractional Laser-Assisted Delivery of Methyl Aminolevulinate: Impact of Laser Channel Depth and Incubation Time. *Lasers in Surgery and Medicine*. 44. p. 787-795
- Haedersdal, M., Katsnelson, J., Sakamoto, F.H., Farinelli, W.A., Doukas, A.G., Tam, J. et al. (2011). Enhanced Uptake and Photoactivation of Topical Methyl Aminolevulinate After Fractional CO₂ Laser Pretreatment. *Lasers in Surgery and Medicine*. 43. p. 804-813
- Haedersdal, M., Sakamoto, F.H., Farinelli, W.A., Doukas, A.G., Tam, J. en Anderson, R.R. (2010). Fractional CO₂ Laser-Assisted Drug Delivery. *Lasers in surgery and medicine*. 42. p. 113-122
- Huidziekten.nl (2013). Keratosis actinica (senilis), actinische keratose, keratosis solaris. Gevonden op 27 februari 2014, op <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ktxt/KeratosisActinica.html>
- Jacobs, J.J.L. (2003). Organotypic skin explant cultures to identify skin irritants and contacts allergens. *Journal of Investigative Dermatology*, 87, 602-607
- Jang, Y.H., Lee, D.J., Shin, J., Kang, H.K., Lee, E.-S., Kim, Y.C. (2013). Photodynamic Therapy with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser in Treatment of Actinic Keratosis. *Annals of Dermatology*, 4, 417-422
- Ko, D.Y., Jeon, S.Y., Kim, K.H., Song, K.-H. (2013). Fraction erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 10, p. onbekend.
- Kong, R. & Bhargava, R., (2011). Characterization of porcine skin as a model for human skin studies using infrared spectroscopic imaging. *Analyst*, 136, 2359-2366
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. (2007). *Handleiding voor werkgroepen*. Tabel 5.1. p. 2
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (2010a). Richtlijn Actinische keratose. Utrecht: Sdu
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (2010b). Richtlijn plaveiselcelcarcinoom van de huid. Utrecht: Sdu
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (2012). Patiëntenfolder actinische keratosen. p. 1
- Scola, N., Terras, S., Georgas, D., Othlinghaus, N., Matip, R., Pantelaki, I., et al. (2012). A randomized, half-side comparative study of aminolaevulinate photodynamic therapy vs. CO₂ laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratoses. *British Journal of Dermatology*, 167, p. 1366–1373
- Sillevis Smitt, J. H., Everdingen, van, J. J. E., Horst, van der, H. E. (2009). *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Togsverd-Bo, K., Haak, C.S., Thaysen-Petersen, D., Wulf, H.C., Anderson, R.R. en Hædesdal, M. (2012). Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fraction CO₂ laser: a randomized clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 166, p. 1262-1269
- Zorginstituut Nederland. (2014). Immunosuppressiva. Gevonden op 14 mei 2014, op <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/i/inl%20immunosuppressiva.asp>

Bijlage 1 Zoekstrategie

In de onderstaande tabel wordt de zoekstrategie van de gehanteerde databanken weergegeven.

Databank	Zoektermen	Limits	Hits	Inclusie criteria
Pubmed	pdt and fractional	-	30	
	Guideline AND PDT AND actinic keratosis	< 5 jaar	3	-
	CO ₂ laser actinic keratoses	-	21	-
	((carbon dioxide laser) AND resurfacing) AND Hantash	< 5 jaar	3	-
	CO ₂ laser actinic keratoses	-	21	-
	((Morton) AND aminolaevulinate-photodynamic therapy) AND cryotherapy)	-	3	-
	(((((("Keratosis, Actinic"[Mesh] OR "actinic keratoses") OR "keratosis solaris")) AND (((("Photochemotherapy"[Mesh] OR "methylaminolevulinate") OR "MAL")))) AND "Lasers"[Mesh]	< 5 jaar	7	Actinic keratosis
	((incubation time) AND methylaminolevulinate) AND actinic keratoses	-	6	-
	((Ablative carbon dioxide fractional laser) AND photodynamic therapy) AND pretreatment)	<5 jaar	3	-
	epidemiology actinic keratosis	< 5 jaar, humans	52	Onderzocht in Nederland
The Cochrane Library	fractional and actinic keratoses	-	2	-
	CO ₂ laser AND photodynamic therapy AND actinic keratosis	< 5jaar	2	Actinic keratosis
Academic Search Premier	JN "Dermatologic Surgery" AND Photodynamic therapy AND fractional laser	< 5 jaar	3	Fractional Carbon dioxide laser
	JN "Dermatologic Surgery" AND DT 20080801	-	37	-
Cinahl Plus	CO ₂ laser and pdt actinic keratoses	-	103	-
	Photochemotherapy [Subject Terms] AND Actinic keratosis [Subject Terms] AND laser ablation [Subject Terms]	< 5 jaar Full Text	4	-
	([subject terms] (photochemotherapy)) AND ([all text] (keratosis OR solaris)) AND ([subject terms]	< 5 jaar Full Text	15	-

	(laser OR ablation))			
Google Scholar	Enhanced OR uptake OR and OR photoactivation OR of OR topical OR methyl OR aminolevulinate OR after OR fractional OR CO2 OR laser OR pretreatment auteur:Haedersdal	< 5 jaar	73	-
	Ablatieve laser	-	147	-
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	Actinische keratose	-	35	Behandeling actinische keratose

Databank:	Zoekterm	Aantal Hits
Google	richtlijn actinische keratose nederlandse vereniging voor dermatologie en venereologie	463
	richtlijn plaveiselcelcarcinoom NVDV	597
	Wat is photo dynamische therapie	2160
	aminolevulinezuur huidarts	1360
	College voor zorgverzekeringen actinische keratose	856
	College voor zorgverzekeringen actinische keratose pdt	521
	hoe vaak ontstaat plaveiselcelcarcinoom na actinische keratose	3870
	Varkenshuid en mensenhuid	223
	Beoordelingslijst vragen RCT	238
	Bijwerkingen immunosuppressiva	110.000

In onderstaande tabel wordt de zoekstrategie van Google weergegeven.

In onderstaande tabel worden de zoekacties in Pubmed overzichtelijk weergegeven.

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	Add	Search epidemiology actinic keratosis	141	10:16:45
#9	Add	Search (((Ablative carbon dioxide fractional laser) AND photodynamic therapy) AND pretreatment))	3	10:16:32
#8	Add	Search (((incubation time) AND methylaminolevulinate) AND actinic keratoses)	0	10:16:16
#7	Add	Search (((((((("Keratosis, Actinic"[Mesh]) OR "actinic keratoses") OR "keratosis solaris")) AND (((Photochemotherapy"[Mesh]) OR "methylaminolevulinate") OR "MAL")))) AND "Lasers"[Mesh])	10	10:15:56
#6	Add	Search (((Morton) AND aminolaevulinate-photodynamic therapy) AND cryotherapy))	3	10:15:42
#4	Add	Search co2 laser actinic keratoses	21	10:15:24
#5	Add	Search (((carbon dioxide laser) AND resurfacing) AND Hantash)	5	10:14:50
#3	Add	Search (Guideline AND PDT AND actinic keratosis)	7	10:14:16
#2	Add	Search (Fractional LASER AND Photodynamic therapy (actinic keratoses))	7	10:13:59
#1	Add	Search (pdt and fractional)	30	10:12:12

Bijlage 2: Kwaliteitsbeoordelingen en level of evidence

Auteur	Haedersdal et al. (2010)	Haak et al. (2012)	Haedersdal et al. (2011)	Jang et al. (2013)	Ko, Jeon, Kim & Song et al. (2013)	Togsverd-Bo et al. (2012)
Titel:	Fractional CO ₂ Laser-Assisted Drug Delivery	Fractional Laser-Assisted Delivery of Methyl Aminolevulinat e: Impact of Laser Channel Depth and Incubation Time	Enhanced Uptake and photoactivation of Topical Methyl aminolevulinat e after fractional CO ₂ Laser pretreatment	Photodynamic Therapy with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser in Treatment of Actinic Keratosis	Fractional erbium: YAG laser-assisted photo-dynamic therapy for facial actinic keratosis: a randomized, comparative, prospective study	Intensified photodynamic therapy of actinic keratosis with fractional CO ₂ laser: a randomized clinical trial
Vraag:	Beoordeling: cohort onderzoek	Beoordeling: cohort onderzoek	Beoordeling: cohort onderzoek	Beoordeling: cohort onderzoek	Beoordeling: randomised controlled trial (RCT)	Beoordeling: randomised controlled trial (RCT)
1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
3	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee
4	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee
5	Nee, Nee	Nee, Nee	Nee, Nee	Te weinig informatie	Nee	Ja
6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
8	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja
9	Ja	Ja	Ja	Twijfelachtig	Ja	Ja
10	Resultaten de zelfde dag verkregen	Resultaten de zelfde dag verkregen	Resultaten de zelfde dag verkregen	Follow up na acht weken	Twijfelachtig	Twijfelachtig
11	Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden	Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden	Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden	Ja	Dichotoom	Dichotoom
12	Eerstelijns	Eerstelijns	Eerstelijns	Algemene bevolking	Nee	Nee
13	Goed bruikbaar	Goed bruikbaar	Goed bruikbaar	Twijfelachtig	Algemene bevolking	Algemene bevolking
14					Voldoende	Voldoende

In onderstaande tabel wordt de level of evidence weergegeven aan de hand van de indeling van methodologische kwaliteit van het CBO.

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

(Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007)

Titel	Auteur(s)	Jaartal	Soort artikel	Level of evidence
Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO ₂ laser: a randomized clinical trial	Togsverd-Bo et al.	2012	RCT	A2
Fractional erbium: YAG laser-assisted photo-dynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study	Ko, Jeon, Kim & Song et al.	2013	RCT	A2
Photodynamic Therapy with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser in Treatment of Actinic Keratosis	Jang et al.	2013	Cohort	B
Fractional CO ₂ Laser-Assisted Drug Delivery	Haedersdal et al.	2010	Cohort	B
Fractional Laser-Assisted Delivery of Methyl Aminolevulinate: Impact of Laser Channel Depth and Incubation Time	Haak et al.	2012	Cohort	B
Enhanced Uptake and photoactivation of Topical Methyl aminolevulinate after fractional CO ₂ Laser pretreatment	Haedersdal et al.	2011	Cohort	B

Bijlage 3: Zoekplan

					Gevonden artikelen		
Databank	Mesh- of zoekterm	Limits	Hits	Inclusie criteria	Auteur / jaartal	Titel	Level of Evidence
Pubmed	pdt and fractional	-	30	Combinatie van Photodynamic therapy, ablative carbon dioxide fractional laser, actinic keratosis.	Jang, Y.H., Lee, D.J., Kang, H.Y., Lee, E.S. & Kim, Y.C. (2013)	Photodynamic Therapy with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser in Treatment of Actinic Keratosis	B
Pubmed	Pdt and fractional	-	30		Helsing, P., Togsverd-Bo, K., Veierød, M.B., Mørk, G. & Hædersdal, M. (2013)	Intensified fractional CO2 laser-assisted photodynamic therapy vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: a randomized half-side comparative trial on dorsal hands	
Pubmed	Pdt and fractional	-	30		Ko, D.Y., Kim, K.H. & Song, K.H. (2013)	A randomized trial comparing methyl aminolaevulinate photodynamic therapy with and without Er:YAG ablative fractional laser treatment in Asian patients with lower extremity Bowen disease: results from a 12-month follow-up	
The Cochrane Library	fractional and actinic keratoses		2		Helsing, P., Togsverd-Bo, M.B., Veierød, G., Mørk & Hædersdal, M. (2013)	Intensified fractional CO2 laser-assisted photodynamic therapy vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: a randomized half-side comparative trial on dorsal hands	
The Cochrane Library	fractional and actinic keratoses		2		Togsverd-Bo, K., Haak, C.S., Thaysen-Petersen, D., Wulf, H.C., Anderson, R.R. & Hædersdal, M. (2012)	Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial.	
Pubmed	Guideline AND PDT AND actinic keratosis	< 5 jr	3		Farhi, D., Bedane, C., Savary, J. & Basset-Seguin, N. (2013)	The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up.	

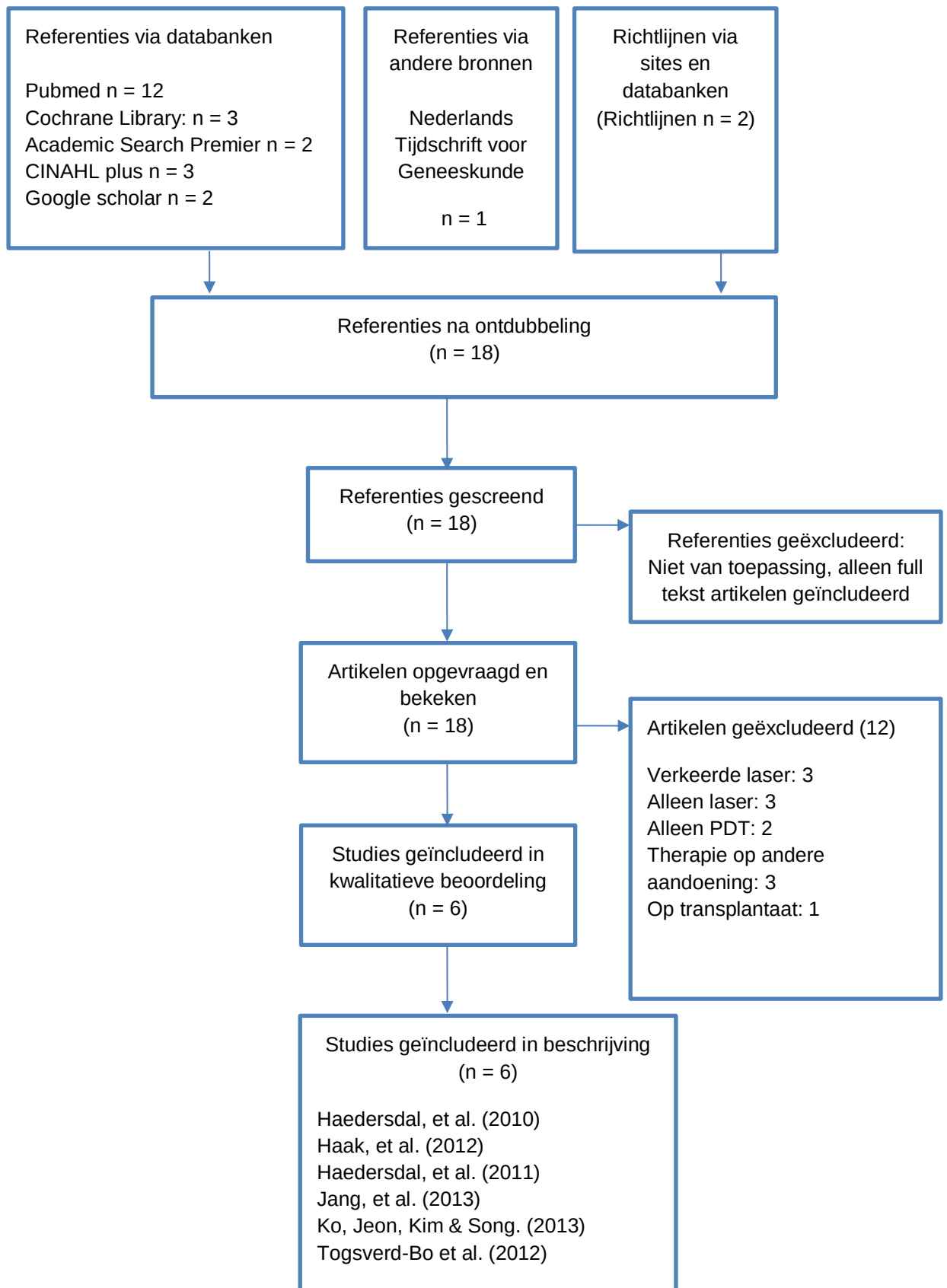
Academic Search Premier	JN "Dermatologic Surgery" AND Photodynamic therapy AND fractional laser	< 5 jr	3	Fractional carbon dioxide laser	Lippert, J., Šmucler, R., Vik, M. (2013)	Fractional Carbon Dioxide Laser Improves Nodular Basal Cell Carcinoma Treatment with Photodynamic Therapy with Methyl 5-Aminolevulinate.	
Academic Search Premier	JN "Dermatologic Surgery" AND DT 20080801		37		Lapidoth, M., Odo, M.E.Y & Odo, L.M. (2008)	Novel Use of Erbium:YAG (2,940-nm) Laser for Fractional Ablative Photothermolysis in the Treatment of Photodamaged Facial Skin: A Pilot Study	
The Cochrane library	CO2 laser AND photodynamic therapy AND actinic keratosis	< 5 jr	2	Actinic keratosis	Gupta, A.K., Paquet, M. Villanueva, E. & Brintnell, W. (2012)	Interventions of actinic keratosis (review)	
Pubmed	co2 laser actinic keratoses		21		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. CO2 laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratoses	
Cinahl Plus	co2 laser and pdt actinic keratoses		103		Pariser, D., Loss, R., Jarratt, M., Abramovits, W., Spencer, J., Geronemus, R., Bailin, P. & Bruce, S. (2008)	Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	
Pubmed	((((ablative laser) AND Actinic solaris) AND photodynamic therapy) AND methylaminolevulinat e)		0			2 citations found using an alternative search, zie volgende zoekactie)	
Alternative search pubmed	(Doorgelinkt:) 24371387 24341367[uid]		2	Combinatie van Photodynamic therapy, ablative carbon dioxide	Jang, Y.H., Lee, D.J., Kang, H.Y., Lee, E.S. & Kim, Y.C. (2013)	Photodynamic Therapy with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser in Treatment of Actinic Keratosis	

				fractional laser, actinic keratosis.			
				'laser-assisted', pdt, actinic keratosis.	Ko, D.Y., Jeon, S.Y., Kim, K.H. & Song, K.H. (2013)	Fractional erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study	A2
Pubmed	((((Morton) AND aminolaevulinate- photodynamic therapy) AND cryotherapy))		3	Inclusie: Actinische keratose. Exclusie: M. Bowen, BCC	Morton, C., Campbell, S., Gupta, G., Keohane, S., Lear, J., Zaki, I., Walton, S., Kerrouche, N., Thomas, G. & Soto, P. (2006)	Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicenter, randomized controlled study.	
Pubmed	(((((("Keratosis, Actinic"[Mesh]) OR "actinic keratoses") OR "keratosis solaris")) AND (((("Photochemotherap y"[Mesh]) OR "methyaminolevulinat e") OR "MAL")))) AND "Lasers"[Mesh]	<5 jr	7	Actinische keratose, laser- assisted pdt	Kim, B.S., Kim, J.Y., Song, C.H., Kim, H.Y., Lee, W.J., Lee, S.J. and Kim, D.W. (2011)	Light Emitting Diode Laser Versus Pulsed Dye LaserAssisted Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis and Bowen's Disease	
Pubmed	((methyl aminolevulinate) AND incubation time) AND fractional laser		3		Haak, S.C., Farinelli, W.A., Tam, J., Doukas, A.G., Anderson, R.R. & Haedersdal, M. (2012)	Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time	B
Cinahl plus	Photochemotherapy [Subject Terms] AND Actinic keratosis [Subject Terms] AND laser ablation [Subject Terms]	<5 jr Full text	4	co2 laser en actinische keratose	Togsverd-Bo. K., Haak, C.S., Thaysen-Petersen, D., Wulf, H.C., Anderson, RR. & Hædersdal, M. (2012)	Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial.	A2
					Kim, B.S., Kim, J.Y., Song, C.H., Kim, H.Y., Lee, W.J., Lee, S.J. and Kim, D.W. (2011)	Light Emitting Diode Laser Versus Pulsed Dye LaserAssisted Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis and Bowen's Disease	

Cinahl plus	([subject terms] (photochemotherapy)) AND ([all text] (keratosis OR solaris)) AND ([subject terms] (laser OR ablation))	<5 jr Full text	15	Laser in pdt behandeling Choudhary, S., Tangs. J., Elsaie, M.L. & Nouri, K. (2011)	Choudhary, S., Tangs. J., Elsaie, M.L. & Nouri, K. (2011)	Lasers in the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer	
					Klein, A., Wolfgang, B., Landthaler, M. & Babilas, P. (2012)	Laser thermal therapy of benign skin tumours: Review and update.	
Google scholar	Enhanced OR uptake OR and OR photoactivation OR of OR topical OR methyl OR aminolevulinate OR after OR fractional OR CO2 OR laser OR pretreatment auteur:Haedersdal	<5 jr	73		Hædersdal, M., Sakamoto, F. H., Farinelli, W.A., Doukas, A.G., Tam, J., & Anderson, R.R. (2009)	Fractional CO2 laser-assisted drug delivery	B
					Hædersdal, M., Katnelson, J. Sakamoto, F.H., Farinelli, W.A., Doukas, A.G., Tam, J. & Anderson, R.R. (2011)	Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO2 laser pretreatment	B
Pubmed	((incubation time) AND methylaminolevulinat e) AND actinic keratoses		6		Braathén, L.R., Paredes, B.E., Saksela, O., Fritsch, C., Gardlo, K., Morken, T., Frølich, K.W., Warloe, T., Solér, A.M. & Ros, A.M. (2009)	Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses.	
Pubmed	((Ablative carbon dioxide fractional laser) AND photodynamic therapy) AND	< 5 jr	3	Laser als pretreatment	Kim, S.K., Park, J.Y., Song, H.S., Kim, Y.S. & Kim, Y.C. (20	Photodynamic Therapy with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser for Treating Bowen Disease	

	pretreatment)						
NTvG	Actinische keratose		35	Actinische keratose	Kelleners-Smeets, N.W.J., Bekkenk, M.W. en de Haas, E.R.M.	Huidkanker: van smeren tot snijden	
Google Scholar	Human skin similarities porcine skin	Sinds 2010	17600	Verschil varkens- en mensenhuid	Kong, R. & Bhargava, R. (2011)	Characterization of porcine skin as a model for human skin studies using infrared spectroscopic imaging.	
Pubmed	epidemiology actinic keratosis	<5 jr, humans	52	Onderzocht in Nederland	Flohil, S.C., Leest, R.J. van der., Dowlatshahi, E.A., Hofman, A., Vries, E. de. & Nijsten, T. (2013)	Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study, The Journal of Investigative Dermatology, 133, 1971-8	

Bijlage 4: Flowchart



Toelichting op flowchart

In deze literatuurstudie is gezocht in verschillende databanken. Er zijn in totaal vierentwintig artikelen verzameld voor screening en één referentie via het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde is verkregen. Zes artikelen zijn afgefallen na ontdebelling waarna er achttien artikelen zijn opgevraagd en bekeken. Van deze achttien zijn er twaalf artikelen geëxcludeerd omdat zij niet voldeden aan de inclusiecriteria. Zes studies zijn geïnccludeerd en zijn op kwaliteit beoordeeld aan de hand van de beoordelingsformulieren van het CBO.

Bijlage 5: Behandelvariabelen

Auteur/jaar	Haedersdal, et al. (2010)
Aantal biopten	70 (10 van elke 7 interventies)
Voorbehandeling	Een flank van elk varken werd geschoren, gespoeld met water, gedroogd met handdoeken en tweemaal gespoeld met isopropanol voor afbakening van test gebieden. Beide varkens werden verdoofd met telazol / xylazine (4,4 en 2,2 mg / kg en isofluraan (2% met zuurstof 3,0 L / minuut)
Laser	10.600 nm prototype CO ₂ lasersysteem. Pulsduur 3 ms, 37, 190 en 380 mJ.
Incubatietijd MAL	Maximaal 180 minuten
Belichting	Geen
Controle	30, 60, 120, 180 minuten
Bijwerkingen	Niet getest

Auteur/jaar	Haak, et al. (2012)
Aantal biopsies	160 biopsies (10 van alle 16 interventies)
Voorbehandeling	Een flank van elk varken werd geschoren, gespoeld met water, gedroogd met handdoeken en tweemaal gespoeld met isopropanol voor afbakening van test gebieden. Beide varkens werden verdoofd met telazol / xylazine (4,4 en 2,2 mg / kg en isofluraan (2% met zuurstof 3,0 L / minuut)
Laser	Fractionele ablatieve CO ₂ laser: 37, 190, 380 mJ.
Incubatietijd MAL	Maximaal 180 minuten
Belichting	Geen
Controle	30, 60, 120, 180 minuten
Bijwerkingen	Niet getest

Auteur/jaar	Haedersdal, et al. (2011)
Aantal biopsies	110 (10 van elke 11 interventies)
Voorbehandeling	Een flank van elk varken werd geschoren, gespoeld met water, gedroogd met handdoeken en tweemaal gespoeld met isopropanol voor afbakening van test gebieden. Beide varkens werden verdoofd met telazol / xylazine (4,4 en 2,2 mg / kg en isofluraan (2% met zuurstof 3,0 L / minuut)
Laser	10.600 nm prototype CO ₂ lasersysteem. Pulsduur 3 ms, 366,4 mJ bij 4 opgestapelde pulsen, 91,6 per pulse.
Incubatietijd MAL	Maximaal 180 minuten
Belichting	Rood licht (LED)
Controle	180 minuten
Bijwerkingen	Van mild erytheem tot een ontwikkelde ontstekingsreactie met heftig erytheem. Huidreacties hadden een karakteristiek morfologisch patroon.

Auteur/jaar	Jang, et al. (2013)
Patiënten (N=)	N=14
Huidtype	III-V
Aantal laesies	17
Gradatie laesies	-
Voorbehandeling	Stratum corneum chirurgisch verwijderd bij alleen de hyperkeratotische ak laesies

Laser	CO ₂ laser, 1 pass en allen werden behandeld op 50 MJ, 100 spots/cm ² , 30 watt. 120 micrometer bundelgrootte
Incubatietijd MAL	70 minuten
Belichting	behandeld met rood licht 600 tot 720 nanometer Bij MAL; de Aktilite®CL 128. Gewerkt op 37 J/cm ²
Follow-up	8 weken na de behandeling geëvalueerd
Bijwerkingen	Geen complicaties zoals pigmentveranderingen of littekens zijn waargenomen

Auteur/jaar	Ko, et al. (2013)
Patiënten (N=)	N= 20
Huidtype	III-V
Aantal laesies	107
Gradatie laesies	I:25; II:46; III:36
Voorbehandeling	Alle laesies werden gereinigd met een zoutoplossing. Lidocaïne werd voor 30 minuten onder occlusie aangebracht voorafgaand aan laser.
Laser	2940nm Erbium-YAG laser Diepte 300-550 lm 22% behandelingsdichtheid een enkele puls
Incubatietijd MAL	3 uur
Belichting	Het gebied werd bestraald met een rood licht LED lamp (Aktilite CL 128). Op 632 nm geplaatst op 5 cm vanaf het huidoppervlak, 9 minuten en 20 sec lang op 37 J/cm ²
Follow-up	1, 2 en 4 weken, daarna elke maand tot 12 maanden na de behandeling.
Bijwerkingen	Erytheem en hyperpigmentatie werden gezien in beide groepen, verschil intensiteit was niet significant te noemen (P >0,05). Verschillen in cosmetisch resultaat waren niet statistisch significant (P >0,05).

Auteur/jaar	Togsverd-Bo, et al. (2012)
Patiënten (N=)	N=15
Huidtype	I-III
Aantal laesies	103
Gradatie laesies	I: 40; II: 57; III: 6
Voorbehandeling	Schilfers en korstjes werden voorzichtig verwijderd door middel van curettage.
Laser	AFXL-PDT werd uitgevoerd door middel van de Co2 laser met een spotgrootte van 0,12 mm. 10 mJ en 5% dekking
Incubatietijd MAL	3 uur
Belichting	Elk gebied werd apart verlicht met rood licht (LED). (Aktilite CL128; Galderma) met een piek emissie bij 642 nm en een totale licht dosis van 37 J cm ² .
Follow-up	3 maanden
Bijwerkingen	Langdurige pigment verandering : AFXL-PDT (N= 6), PDT (N=2) Hypopigmentatie: AFXL-PDT (N=5), PDT (N=1) Klein litteken <0.5mm: AFXL-PDT (N=1) Het aantal langdurige bijwerkingen toonden geen statistisch significant verschil (P=0.068).

Bijlage 6: Individuele discussies

Individuele discussie Patricia de Vries

In onderstaande discussie wordt er kritisch gekeken naar de uitvoering van het literatuuronderzoek, de verkregen resultaten en de daarbij behorende concluderende uitkomsten. Ook worden punten besproken die de uiteindelijke uitkomst mogelijk beïnvloed kunnen hebben.

In dit onderzoeksrapport zijn in totaal zes artikelen geïnccludeerd waarvan 2 RCT's en 4 Cohortstudies. Allen zijn beoordeeld aan de hand van de beoordelingslijsten van het kwaliteitsinstituut CBO. De methodologische kwaliteit was niet bij alle artikelen even sterk. De onderzoeken van Togsverd-Bo en collega's (2012) en Ko en collega's (2013) zijn beoordeeld op A2 niveau. De onderzoeken van Yong en collega's (2013), Haedersdal en collega's (2010), Haak en collega's (2012) en Haedersdal en collega's (2011) zijn van B niveau. Literatuur van een hoger niveau is niet gevonden en dus zijn de resultaten in dit onderzoek niet geheel van goede bewijskracht.

Uitgebreid onderzoek is gedaan om er achter te komen op welke manier de onderzoeken op dieren moeten worden beoordeeld op level of evidence. Docenten zijn gemaild en zelfs het Instituut voor Veterinaire Wetenschappen (IVW) (faculteit diergeneeskunde) is geraadpleegd, zonder exact antwoord. Er werd gewezen in dezelfde richting als hoe de onderzoeken op mensen worden beoordeeld, namelijk met een soortgelijke piramide met 'level of evidence'. Er is besloten de onderzoeken te beoordelen als cohortstudie. Er kan echter niet vanuit worden gegaan, op basis van dit schrijven, dat dit daadwerkelijk cohort studies zijn wat de betrouwbaarheidswaarde van de uitkomst van dit onderzoek kan beïnvloeden.

Binnen de gevonden literatuur heerst er een grote heterogeniteit aan behandelvariabelen wat maakt dat de uitkomsten hiervan niet of nauwelijks met elkaar kunnen worden vergeleken. In de studies van Haedersdal en collega's (2010), Haak en collega's (2012) en Haedersdal en collega's (2011) is onderzoek gedaan naar de fluorescentiewaardes in de huid, na incubatie van methylaminolevulinaat en voorbehandeling met een ablatieve fractionele laser. Alle studies zijn uitgevoerd op de huid van twee yorkshire varkens waarbij er meerdere biopsies zijn genomen en op verschillende dieptes en tijden de PpiX fluorescentiewaardes zijn gemeten. De verkregen resultaten van alle onderzoeken wijzen wel in dezelfde richting en laten in alle drie de studies zien dat de werkzaamheid van MAL positief wordt beïnvloed door voorbehandeling met een ablatieve fractionele laser. De PpiX fluorescentiewaardes zijn in alle studies duidelijk hoger in de AFXL groep ten opzichte van de groep waar enkel MAL is gebruikt. Wel zouden de onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) op mensen moeten zijn uitgevoerd om daadwerkelijk te kunnen stellen dat de incubatietijd kan worden verkort.

In de RCT van Jang en collega's is daadwerkelijk onderzoek gedaan met een verkorte incubatietijd namelijk 70 minuten. De resultaten waren matig. Echter was de onderzoekspopulatie klein en het aantal laesies laag waardoor aan deze studie geen grote mate van betrouwbaarheid kan worden gesteld.

In de onderzoeken van Togsverd-Bo en collega's (2012) en Ko en collega's (2013) werd in beide studies de effectiviteit, veiligheid en het uiteindelijke cosmetische resultaat onderzocht van de voorbehandeling met een ablatieve laser op actinische keratose. Ook hierin verschilden bepaalde variabelen namelijk het type ablatieve laser, het huidtype van de patiënten en de hoeveelheid van de verschillende gradaties aan laesies wat een vergelijking tussen beide studies wederom bemoeilijkt. De instellingen van de laser is per huidtype verschillend en kan invloed hebben op de uiteindelijke resultaten van de behandeling. Ook het aantal gradatie laesies verschilden en is een factor die een belangrijke rol speelt in het creëren van een complete clearance. Dunnere laesies zouden eerder verdwijnen dan dikke doordat de hoornlaag al minder een barrière vormt voor de fotosensitiser. Om

een betrouwbare uitspraak te kunnen doen zouden er in alle groepen exact dezelfde hoeveelheid en gradatie laesies behandeld moeten worden.

Beide studies lieten op lange termijn een duidelijk verschil in cosmetisch resultaat zien in de groep AFXL-PDT tegenover PDT wat verder onderzoek van de voorbehandeling van een ablatieve laser interessant maakt.

De dikte van het aanbrengen van methylaminolevulinaat zal te allen tijde per persoon en per onderzoek verschillen. Verschil zit er in de exacte tijd die er is belicht en de afstand van de lamp ten opzichte van de huid. Ook de grootte van het lasergebied en hoe ruim er om dit gebied heen is gelaserd is van invloed op de uitkomsten van de onderzoeken. Deze aspecten zijn in sommige gevallen onbekend. Met name op het ontstaan van recidieven heeft het invloed of er een randgebied wordt mee gelaserd. Eventuele actieve actinische cellen worden dan mee behandeld en zullen waarschijnlijk niet als recidief ontstaan.

Bij de onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) is er gekozen om de fluorescentiewaardes van het oppervlak van de epidermis te gebruiken in de resultaten. Er had gekozen kunnen worden voor waardes van de dieperliggende huidlagen, echter zou er in dat geval geen vergelijking kunnen worden gemaakt omdat niet alle nodige data werd gegeven. Omdat deze fluorescentiewaardes in de resultaten zijn gegeven als mediane waardes kunnen deze het beeld vertekenen ten opzichte van dat er een gemiddelde waarde zou worden zijn gegeven.

Individuele discussie Regina Bruinsma

De discussie bevat een kritische noot over het uitvoeren van het literatuuronderzoek.

Uit de onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) komen positieve resultaten en insinueren dat het reduceren van de incubatietijd mogelijk zou zijn. In beide onderzoeken is de fluorescentiewaarde significant hoger in de laser groep ten opzichte van de non-laser groep. Deze resultaten komen niet overeen met de resultaten uit de cohortstudie van Jang en collega's (2013) waarin de resultaten met een incubatietijd van 70 minuten zeer slecht waren. Echter is dit onderzoek klein en van dusdanig matige kwaliteit dat hier geen sterke uitkomst op gebaseerd kan worden. Ook is er in deze studie een lagere laserinstelling gebruikt wat de slechte resultaten eventueel kan verklaren. De onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) zouden op mensen moeten zijn uitgevoerd om daadwerkelijk te kunnen stellen dat de incubatietijd kan worden verkort.

Uitgebreid onderzoek is gedaan om er achter te komen op welke manier de onderzoeken op dieren moeten worden beoordeeld op level of evidence. Docenten zijn gemaild en zelfs het Instituut voor Veterinaire Wetenschappen (IVW) (faculteit diergeneeskunde) is geraadpleegd, zonder exact antwoord. Er werd gewezen in dezelfde richting als hoe de onderzoeken op mensen worden beoordeeld, namelijk met een soortgelijke piramide met 'level of evidence'. Er is besloten de onderzoeken te beoordelen als cohortstudie. Er kan echter niet vanuit worden gegaan, op basis van dit schrijven, dat dit daadwerkelijk cohort studies zijn.

De ablatieve laser is in zijn algemeenheid onderzocht in dit onderzoek. Echter bestaan er twee verschillende lasers (de CO₂ 10600 nm of erbium-Yag 2940 nm laser) waarvan niet is onderzocht hoe zeer deze in werkzaamheid en instelling van elkaar verschillen ondanks dat ze allebei ablatief zijn. Er is niet bekend wat de standaard instellingen zijn per laser. De instellingen verschilden enorm in de onderzoeken. Er is gewerkt met een 5 en 22 procent dekking waar in andere onderzoeken niet over wordt gesproken. Ook de mJ verschilt, namelijk 10, 50 en 'onbekend'. Bundelgrootte wordt in één onderzoek genoemd namelijk 120 micrometer waar er in andere onderzoeken niet over wordt

gesproken. Ook in het onderzoek van Jang en collega's (2013) verschillen de instellingen van de laser behoorlijk met die van de andere onderzoeken. De laser is hier veel lager ingesteld wat eventueel een verklaring kan zijn voor de verschillende resultaten.

De instellingen bij belichting waren redelijk gelijk. Het licht was tussen de 600 en maximaal 720 nm en er werd overal belicht met 37 J/cm^2 .

Bij de onderzoeken van Haedersdal en collega's (2010) en Haak en collega's (2010) is er gekozen om de fluorescentiewaardes van het oppervlak van de epidermis te gebruiken in de resultaten. Er had gekozen kunnen worden voor waardes van de dieperliggende huidlagen, echter zou er in dat geval geen vergelijking kunnen worden gemaakt omdat niet alle nodige data werd gegeven. Omdat deze fluorescentiewaardes in de resultaten zijn gegeven als mediane waardes kunnen deze het beeld vertekenen ten opzichte van dat er een gemiddelde waarde zou worden zijn gegeven.

De dikte van het aanbrengen van methylaminolevulinaat zal ten allen tijde per persoon en per onderzoek verschillen. Verschil zit er in de exacte tijd die er belicht is en de afstand van de lamp ten opzichte van de huid, de gradaties van de onderzochte actinische laesies en het Fitzpatrick huidtype. Ook de grootte van het lasergebied en hoe ruim er om dit gebied heen is gelaserd is van invloed op de uitkomsten van de onderzoeken. Ook verschillen in behandelgebied kunnen de resultaten beïnvloeden. Deze aspecten zijn soms zelfs onbekend.

Zoals in dit onderzoeksrapport besproken verschillen de incubatietijden van elkaar. Er is bewust gekozen de onderzoeken met de incubatietijd van 180 minuten te includeren om de resultaten te kunnen vergelijken. Hieruit komen resultaten die zijn vergeleken met PDT om zo te kunnen zien hoe ver de resultaten van laser-PDT nog kunnen verslechteren willen ze minimaal dezelfde effectiviteit als PDT behouden.