

DE EFFECTIVITEIT VAN LOW LEVEL LASER THERAPY BIJ SECUNDAIR ARMLYMFOEDEEM ONTSTAAN NA EEN MAMMACARCINOOM

Onderzoeksrapport

Auteurs:	Gerda Claus gerdaclaus@gmail.com Claire Baars clairebaars@gmail.com
Afstudeer docent:	Anne Bronsveld
Opdracht:	Uitvoeren van onderzoek

© 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

In de huidtherapie is het van belang de ontwikkeling te volgen met betrekking tot de behandeling van de huid, omdat steeds nieuwe therapieën op de markt komen. Ook voor de behandeling van secundair arm lymfoedeem. De **doelstelling** van dit onderzoek is informatie verstrekken over de effectiviteit van de Low Level Laser Therapie. Met dit onderzoek geven wij antwoord op de vraagstelling "Wat is de effectiviteit van Low Level Laser Therapie met 904 nm bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem bij vrouwen, ontstaan na de behandeling van een mammacarcinoom?"

De vraag wordt beantwoord doormiddel van een beschrijvend literatuurstudie.

De **methode** van het onderzoek is gericht op Engelstalige literatuurstudies van maximaal vijf jaar oud, met het hoogst haalbare wetenschappelijk niveau aan de hand van Chris Kuipers classificatiesysteem. Doormiddel van het zoeken in wetenschappelijke databanken en door de in- en exclusie criteria te hanteren, leverde dat vier artikelen op, waaruit wij onze conclusie hebben beschreven.

De **Resultaten** laten zien dat de Low Level Laser Therapie nog meer onderzoek en aandacht moet krijgen. Uit de beperkte onderzoeken komt naar voren dat lymfoedeem reductie kan ontstaan bij Low Level Laser Therapie alleenstaand en de Low Level Laser Therapie in vergelijking met Intermitterende Pneumatische Compressietherapie. In de **conclusie** is ondervonden dat de Low Level Laser Therapie een positieve werking heeft op secundair arm lymfoedeem. Er is onvoldoende onderzoek verricht, met goede methodologische kwaliteit, wat aantoont dat de Low Level Laser Therapie effectief kan zijn alleenstaand, in combinatie of aanvullend naast de Conservatieve Therapieën. In de **discussie** komt naar voren dat het nodig is meer onderzoek te doen naar de werking van Low Level laser Therapie.

Voorwoord

Voor u ligt ons beschrijvend literatuur onderzoek in opdracht van de Hogeschool Utrecht. Met dit schrift willen wij informatie verstrekken over de effectiviteit van de Low Level Laser Therapie ten aanzien van de behandeling van secundair arm lymfoedeem bij vrouwen ontstaan na een mammacarcinoom.

Het schrijven van dit onderzoek heeft ons veel kennis gegeven over het onderwerp. Door het inlezen van wetenschappelijke literatuur is onze kennis en interesse erg gegroeid. Naarmate onze kennis vorderde, werden meer aspecten van de Low Level Laser Therapie duidelijk en heeft het ons laten zien wat bereikt kan worden met deze therapie en waarom het nog onbekend is in Nederland.

Door het gebrek aan wetenschappelijke literatuur is het voor ons in de beginperiode moeilijk geweest een beeld te kunnen vormen van de therapie, de relevantie en de effectiviteit. Toch is het ons gelukt een helder beeld te scheppen over de effectiviteit van Low Level Laser therapie bij secundair arm lymfoedeem.

Onze dank gaat uit naar Anne Bronsveld, die ons begeleid heeft en kritisch heeft laten kijken naar de literatuur en het schrijven van dit onderzoek.

Wij hopen dat dit beschrijvend literaire schrift voor u van toepassing zal zijn.

Inhoud

1. Inleiding	6
1.1. Probleemstelling	6
1.2. Vraagstelling	6
1.3. Doelstelling	7
1.4. Leeswijzer	7
2. Materiaal en methode	8
2.1. Onderzoekstype	8
2.2. Onderzoeksdesign	8
2.3. Populatie en afbakening	8
2.4. Onderzoeksinstrumenten	8
2.5. Onderzoeksmethode	8
3. Het lymfstelsel en lymfoedeem	10
3.1. Het lymfstelsel	10
3.2. Secundair lymfoedeem	10
3.3. De conservatieve behandelmethode voor lymfoedeem	10
4. Low Level laser Therapie	11
4.1 Licht en laser	11
4.2 Infrarood	11
4.3 LLLT	11
4.3.1 Indringdiepte	11
4.3.2 Werking	12
4.3.2.1 Behandelvariabelen	13
4.3.2.2 Bijwerkingen	13
5. Resultaten	14
5.1. De effectiviteit van LLLT	14
6. Conclusie	16
7. Discussie	18
7.1. Hiaten in de gebruikte literatuur	18
7.2. De onderzoeken	18
7.3. De werking van de LLLT	19
7.4. De literatuurstudie	20
7.5. Aanbeveling	20
Bijlagen	21
Bijlage 1 Zoekstrategie	21
Bijlage 2 Data preparatie	22
Bijlage 3 Schematische weergave intra/extracellulair milieu	27
Bijlage 4 Actiepotentiaal	28
Bijlage 5 De cel	29
Literatuur	30

1. Inleiding

Tijdens de opleiding huidtherapie, wordt aandacht besteed aan lymfoedeem en de behandeling met de conservatieve therapieën (CT). Low Level Laser Therapie (LLLT) is een onbekende therapie in Nederland. De therapie staat nog niet aangegeven in de CBO- en internationale richtlijn voor lymfoedeem en laserbehandelingen.^{1 2 3} De LLLT wordt in de gebruikte literatuur toegepast bij vrouwen met secundair arm lymfoedeem ontstaan na de behandeling van een mammacarcinoom. Doormiddel van dit onderzoek wordt getracht duidelijkheid te geven over de effectiviteit van LLLT bij secundair arm lymfoedeem.

1.1. Probleemstelling

In de Verenigde Staten wordt de LLLT ingezet bij lymfoedeem patiënten. De behandeling is in 2007 goedgekeurd door de US Food and Drug Administration (FDA), de voedsel en waren autoriteit, maar is nog niet verwerkt in de richtlijn voor lymfoedeembehandeling.^{4 5 6 7} In Nederland is LLLT ook nog niet verwerkt in de CBO- richtlijn voor lymfoedeem en laserbehandelingen.^{1 2} Door het uitvoeren van dit beschrijvend literatuuronderzoek, wordt gekeken naar de effectiviteit van de LLLT of het een effectieve aanvulling kan zijn naast de CT bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem bij vrouwen na een mammacarcinoom.

1.2. Vraagstelling

De onderzoeksvraag luidt;

Wat is de effectiviteit van Low Level Laser Therapie met 904 nm bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem bij vrouwen, ontstaan na de behandeling van een mammacarcinoom?

Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden zijn de volgende deelvragen opgesteld.

- Wat is secundair lymfoedeem?
- Wat is LLLT?
- Wat is het effect van de LLLT in huid?
- Wat zijn de resultaten op korte termijn van LLLT?
- Wat zijn de resultaten op lange termijn van LLLT?
- Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van LLLT?
- Wat zijn de optimale behandelingsvariabelen?
- Wat is het effect van LLLT in vergelijking met de CT?

Definiëring

Secundair arm lymfoedeem

Met secundair arm lymfoedeem wordt bedoeld, dat de werking van het lymfstelsel is aangetast, na een axillaire lymfklier dissectie, sentinel node procedure, chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie. De afvloed van het lymfvocht kan daardoor onvoldoende plaatsvinden.⁸

LLLT

In de literatuurstudie houdt LLLT in, een Ga-AS 904 nm laser, die ingezet wordt bij de behandeling van lymfoedeem.^{9 10 5}

Effectiviteit

Effectiviteit staat voor de oedeemreductie, wat bereikt wordt met de LLLT alleenstaand. Als meetmethode wordt de waterbakmethode en omvangmetingen van de arm gebruikt.⁵

Axillaire lymfklier dissectie

Een axillaire lymfklier dissectie houdt in, dat de lymfklieren in de aangedane oksel chirurgisch zijn verwijderd. Hierdoor hebben de nog bestaande lymfklieren in het lichaam extra werk om de draagkracht en draaglast van het lymfstelsel te compenseren.^{8 11}

Sentinel node procedure

Bij de sentinel node procedure wordt de schildwachtklier chirurgisch verwijderd. De schildwachtklier is de eerste lymfklier in de lymfklierbaan die het dichtst bij de tumor is

gelegen.^{11 12} De lymfklier wordt verwijderd en gecontroleerd op maligne cellen. Indien die niet aanwezig zijn, wordt de rest van de lymfklieren schoon bevonden en hoeven die niet verwijderd te worden.¹¹

Radiotherapie

Radiotherapie is het toedienen van ioniserende straling die vrijkomt uit radioactieve straling. Het beschadigt het DNA van de kankercellen maar ook de gezonde cellen. De therapie kan alleenstaand gegeven worden, maar ook in combinatie met chirurgie en chemotherapie.¹¹

Chemotherapie

Chemotherapie is het systemisch toedienen van cytostatica, die de delende lichaamscellen treft. Er zijn verschillende soorten cytostatica. De meeste cytostatica hebben een celdodende of celdelingvertragende werking.¹¹

Chirurgie

Chirurgie is het verwijderen van het mammacarcinoom, sentinel node of axillaire lymfklier dissectie.¹¹

1.3. Doelstelling

Het doel van dit schrift is te onderzoeken wat de effectiviteit is van de LLLT met een nm van 904, bij vrouwen met secundair arm lymfoedeem ontstaan na een mammacarcinoom. De 904 nm is de gebruikelijke nm volgens de literatuur.^{5 10}

Daarnaast is het doel meer informatie en duidelijkheid te geven over de effectiviteit van de behandeling aan huid- oedeemtherapeuten, dermatologen en patiënten, zodat in de toekomst overwogen kan worden om de behandeling toe te voegen aan de CT.

1.4 Leeswijzer

Het rapport is onderverdeeld in verschillende hoofdstukken. In hoofdstuk 2 leest u wat voor methode en materialen zijn gebruikt voor het ontstaan van het rapport. In hoofdstuk 3 en 4 vindt u achtergrond informatie over het lymfstelsel, lymfoedeem, de CT en LLLT. Naar aanleiding van de achtergrond informatie en de gevonden literatuur vindt u in hoofdstuk 5 de resultaten van dit literatuuronderzoek, die leiden tot de conclusie en discussie in hoofdstuk 6 en 7.

2. Materiaal en methode

2.1. Onderzoekstype

Dit beschrijvend literatuur onderzoek geeft antwoord op de vraagstelling verkregen doormiddel van analyse van bestaande literatuur met een zo hoog mogelijke wetenschappelijke waarde.^{13 14 15}

2.2. Onderzoeksdesign

Via wetenschappelijke databanken wordt gezocht naar bruikbare informatie, om antwoord te krijgen op de gestelde vragen, met uiteindelijk een antwoord op de onderzoeksvraag. Om aan de eisen van een beschrijvend literatuuronderzoek te voldoen, is gekozen om naast een onderzoek naar LLLT alleenstaand, tevens een vergelijking te maken van LLLT met CT. De ideale situatie voor dit beschrijvend literatuur onderzoek is, tweezijdig arm lymfoedeem ontstaan na een mammacarcinoom waar beide interventies op toegepast kunnen worden. Helaas zijn die studies niet aanwezig in de wetenschappelijke databanken. Daarom is besloten om de informatie uit aparte studies te halen. Het betrouwbaarheidsgehalte van dit literatuuronderzoek is daarom laag. De gevonden literatuur wordt beoordeeld op de level of evidence met behulp van het classificatie systeem van Chris Kuiper.¹³

2.3. Populatie en afbakening

In dit onderzoek wordt gekeken naar vrouwen met een leeftijd tussen de 30 en 65 jaar, waarbij secundair arm lymfoedeem is ontstaan na de behandeling van een mammacarcinoom. In de wetenschappelijke literatuur zijn de oorzaken van het ontstaan van lymfoedeem verschillend. In de resultaten worden de verschillende oorzaken vermeld. Mogelijke oorzaken zijn; axillaire lymfklier dissectie, sentinel node procedure, chirurgie, radiotherapie, of chemotherapie.

De inclusiecriteria betreffen; Alle artikelen moeten gewijd zijn aan eenzijdig secundair arm lymfoedeem na een mammacarcinoom waarbij een axillaire lymfklier dissectie, sentinel node procedure, chirurgie, radiotherapie of chemotherapie heeft plaatsgevonden. De artikelen moeten gaan over LLLT en de CT. Deze informatie mag in verschillende artikelen weergegeven worden. De artikelen moeten in verband staan met LLLT met een nm van 904 en in combinatie met een placebo.

2.4. Onderzoeksinstrumenten

De gebruikte instrumenten zijn wetenschappelijk bronnen met een betrouwbaarheidsniveau van minimaal zes. Het betrouwbaarheidsniveau wordt bepaald aan de hand van het classificatiesysteem van Chris Kuiper.¹³

2.5. Onderzoeksmethode

Het onderzoeksmateriaal is verzameld met behulp van de volgende wetenschappelijke databanken; Pubmed, CINAHL, Science direct, Medline en Pedro. Tevens is gebruik gemaakt van de volgende referenties.

Boeken

- Pierre Lievens & Jan Lamote Lymfoedeem na borstkanker
- Földi, M. / Kubik, S. Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten
- Drs. C.A. Bastiaanssen & Drs. A.A.F. Jochems, Anatomie en fysiologie
- Ijbelien Jüngen & Marjella Zaagman-van Buren, Pathologie
- Prof. dr. H.A.M. Neuman, Flebologie
- Coêlho, zakwoordenboek der geneeskunde.
- Dr. W.A. van Vloten, dr. H.J. Degreef, dr. E. Stolz, dr. B.J. Vermeer, dr. R. Willemze, Dermatologie en venerologie
- Prof. dr. C.J.H. van der Velde, prof. dr. J.H.J.M. van Krieken, prof. dr. P.H.M. de Mulder, prof. dr. J.B. Vermorken, Oncologie.

Tijdschriften

- Bijblijven
- Nederlands tijdschrift voor geneeskunde

In de onderstaande tabel staan de zoektermen weergegeven.

<i>Nederlands</i>	<i>Engels</i>
Low Level Laser Therapie	Low Level Laser Therapy
LLLT	LLLT
Laser	Laser
Lymfoedeem	Lymphedema
Borstkanker	Breastcancer
Complete decongestieve therapie	Complete decongestive therapy
Manuele lymf drainage	Manual lymph drainage
Zwachtelen	Bandaging
Oefeningen	Exercise
Compressie	Compression
Arm lymfoedeem	Armlymphedema
Therapie	Therapy
Huid	Skin
Behandeling	Treatment
Oedeem	Edema
Massage	Massage

In bijlage 1 en 2 staat het uitgebreide zoekstrategie schema en de data preparatie weergegeven.

3. Het lymfstelsel en lymfoedeem

3.1. Het lymfstelsel

Het oppervlakkige lymfsysteem ligt in de dermis en bestaat uit lymfbanen en lymfklieren. De lymfbanen worden gevormd door vezelig bindweefsel.¹⁶ Vezelig bindweefsel is onderverdeeld in drie soorten, stevig/straal (collageen), losmazig en elastische bindweefsel.¹⁶ De lymfbanen bestaan uit elastisch bindweefsel.¹⁷ De lymfklieren, worden aan de buitenkant gevormd door stevig/straal vezelig bindweefsel en aan de binnenkant gevormd door reticulair bindweefsel.^{16 17} Reticulair bindweefsel heeft een netvormige structuur.¹⁸ In het reticulair bindweefsel is ruimte voor fagocyterende cellen, deze cellen kunnen schadelijke bacteriën opnemen en met behulp van enzymen verteren.¹⁶

De lymfvaten hebben als functie het lymfvocht te vervoeren naar de lymfklieren. De lymfklieren fungeren als een filter station waarbij vocht uit verschillende delen vanuit het lichaam wordt aangevoerd.^{16 17} Hierbij ondersteunt het de afweer van het lichaam.^{16 17} Vanuit de lymfklieren wordt het lymfvocht vervoerd via lymfbanen naar de lymfstammen. De lymfstammen komen uit in de bloedvaten, waar het lymfvocht weer wordt opgenomen in de bloedbaan.^{8 17}

3.2. Secundair lymfoedeem

Lymfoedeem is een opeenhoping van eiwitrijk vocht in de huid.¹⁷ Er zijn verschillende soorten lymfoedeem, onderverdeeld in primaire en secundair. Tijdens dit beschrijvend literatuuronderzoek wordt gesproken over secundair lymfoedeem. Secundair lymfoedeem kan ontstaan door een plaatselijke blokkade in het lichaam, een diffuse vernietiging van een gedeelte van het lymfstelsel of door een hoge output failure.¹⁹ Dit beschrijvende literatuur onderzoek is gericht op een plaatselijke blokkade.¹⁹ De plaatselijke blokkade ontstaat door een axillaire lymfklier dissectie, de sentinel node procedure, chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie, bij de behandeling van het mamma carcinoom⁸.

3.3. De conservatieve behandelingsmethode voor lymfoedeem

Het doel van de behandeling van lymfoedeem is preventie van progressie, het verminderen van de overmaat aan lymfvocht en de omvang van het aangedane lichaamsdeel zo klein mogelijk te houden.¹⁷

Er zijn verschillende conservatieve therapieën (CT) die ingezet kunnen worden bij de behandeling van arm lymfoedeem ontstaan na een mamma carcinoom.⁸ De CT staan aangegeven in de CBO- en internationale richtlijn voor lymfoedeem.^{1 3 20} Onder CT wordt verstaan: manuele lymfdrainage (MLD), compressietherapie in de vorm van zwachtels en therapeutische elastische kousen (TEK), huidhygiëne, intermitterende pneumatische compressie (IPC) en bewegingsoefeningen. Een combinatie van manuele lymfdrainage, compressie therapie, huidhygiëne en bewegingsoefening vormen samen de complete decongestieve therapie (CDT).⁸

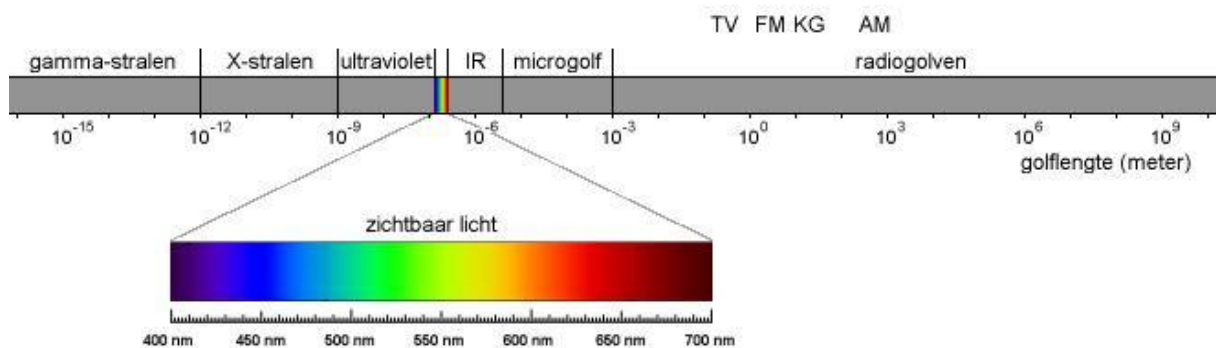
4. Low Level Laser Therapie

4.1. Licht en laser

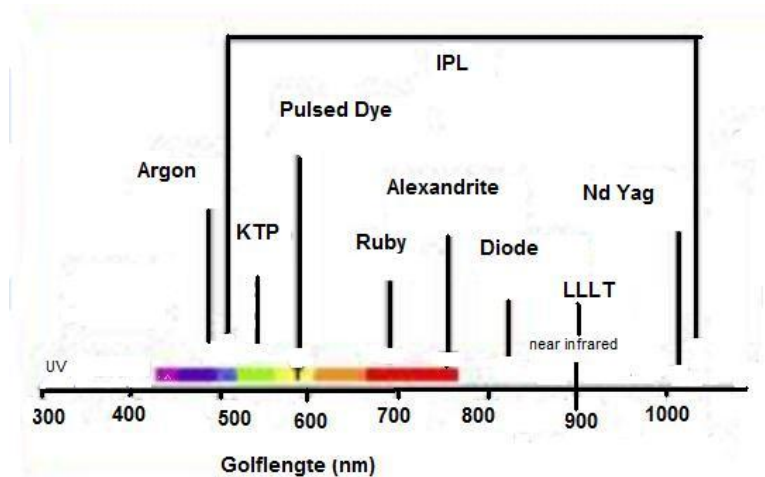
De definitie van licht is; Het deel van de elektromagnetische straling dat het menselijke oog waar kan nemen. De golflengte ligt tussen de 360 en 830 nm. De definitie van laser is; light amplification by stimulated emission of radiation.²¹ De laser onderscheidt zich van licht door coherent, monochromatisch te zijn en polarisatie te vertonen. Hierdoor richt de straal zich op een bepaald doel. De straal penetreert en werkt in de huid op het target zonder de omliggende huid te beschadigen.²²

4.2. Infrarood

LLLT die gebruikt wordt bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem, is een Ga-As laser, die monochromatisch en coherent is.²³ Ga-As staat voor gallium arsenide²⁴ en is gebaseerd op infrarood.²⁵⁻²⁶ Infrarood is laserlicht wat zich onder de kleur rood bevindt en niet meer zichtbaar is voor het menselijk oog. Het ligt tussen zichtbaar licht en microgolven in. (zie afbeelding 1 en 2) Infrarood heeft een relatief lage temperatuur²⁷, waardoor het effect van de LLLT gebaseerd is op straling en niet op warmte.²⁸



Afbeelding 1: lichtspectrum. Bron: glimp.nl



Afbeelding 2: Laser spectrum. Bron:shorelaser.com

4.3. LLLT

4.3.1 Indringdiepte

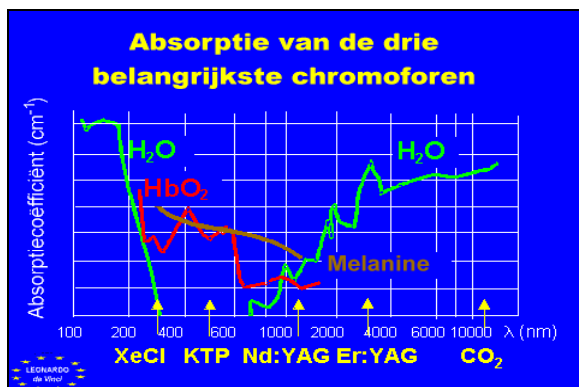
De indringdiepte is afhankelijk van het aantal nm wat gebruikt wordt. De indringdiepte betekent de penetratiediepte in de huid en wil zeggen hoever de straling het weefsel in gaat.²¹ De infraroodstraling die bij de LLLT met een golflengte van 904 nm, heeft een indringdiepte van tien tot vijftien mm.²⁶ De dermis wordt met deze indringdiepte bereikt.²⁹ LLLT wordt voor meerdere doeleinden gebruikt, dan alleen voor de behandeling van secundair arm lymfoedeem. Het is van toepassing bij pijn, spier-pees en gewrichtsklachten

en bij de behandeling van wonden. Het verschil in de behandeling ligt in de golflengte en de energie. De werking is hetzelfde.^{30 31 32}

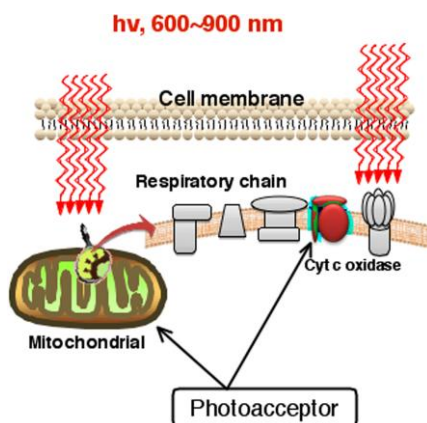
4.3.2. Werking

De LLLT richt zich op het activeren van de mitochondriën. Mitochondriën bevinden zich in de cellen van het lichaam. Volgens de literatuur vinden in de gezonde mitochondriën oxidatieprocessen plaats. Hierdoor komt energie vrij in de cel, ATP genaamd,¹⁶ waardoor de cel kan functioneren.^{16 26} Om de cel te laten functioneren zijn natrium (Na^+) en kalium (K^+) ionen nodig. Binnen de cel zijn veel K^+ en weinig Na^+ ionen. Buiten de cel zijn weinig K^+ en veel Na^+ ionen. Deze worden in stand gehouden door de eigenschappen van het celmembraan. De Na^+ en K^+ worden via de poriën van de cel naar binnen en naar buiten getransporteerd.³³ ATP en calcium (Ca^{2+}) zijn nodig voor het functioneren van dit transportsysteem.³³ In een gezonde cel is een balans in de elektrische lading van Na^+ , K^+ en Ca^{2+} . Bij een beschadigde cel, is die balans verstoord.^{16 26} In bijlage 3 en 4 vindt u een schematische tekening over het intracellulaire en het extracellulaire milieu van de cel en het actiepotentiala. Een schematische tekening van de cel staat weergegeven in bijlage 5.

De werking van LLLT kan vergeleken worden met de fotosynthese van planten.^{28 32} Om de behandeling te laten werken is een chromofoor nodig. Een chromofoor is een groep lichtdragers/ atomen die licht absorbeert in het zichtbare, ultra violet deel en het elektromagnetische spectrum.²¹ De chromofoor bij LLLT met een nm van 904 is cytochrome c-oxidase.^{27 34} Cytochrome c-oxidase is een enzym in de mitochondrie wat verantwoordelijk is voor het elektronen transport van waterstof ionen.¹⁸ De cytochrome c oxidase zorgt er voor dat de waterstof ionen (H^+) en zuurstof (O_2), water vormen (H_2O) en dat ATP aangemaakt kan worden. Zie afbeelding 3 en 4.^{32 34}



Afbeelding 3: Chromoforen. Bron www.univ-lilli2.fr licht en laser werkboek Hogeschool van Utrecht.



Afbeelding 4. Absorptie van de infrarood. Bron: werking onderbouwing

In de beschadigde cel hecht de infraroodstraling, voornamelijk de Ga-As ³⁵ aan de cytochrome c- oxidase, omdat de balans van de elektrische lading in de cel verstoord is. De straling wordt opgenomen in de cel en omgezet in energie, wat de vorming van H₂O en ATP verhoogt. ^{16 21 26 28 34} Hierdoor herstelt de balans tussen Na⁺, K⁺ en Ca⁺ zich in de cel, waardoor hij weer kan functioneren. ^{32 33 34}

LLLT zorgt voor; cel proliferatie, cel migratie en cel adhesie. Tevens voorkomt het apoptos, door het eiwit wat apoptos veroorzaakt te onderdrukken. Cel proliferatie wordt waargenomen bij, endotheelcellen, lymfocyten, fibroblasten en keratinocyten. ³²

Hoe LLLT werkt op lymfoedeem en het lymfstelsel is in de literatuur onduidelijk. Als van de bovenstaande theorie wordt uitgegaan, kan worden verondersteld dat lymphangiogenis kan ontstaan op de aangedane plaats. Uit een onderzoek komt naar voren dat door LLLT de endotheelcellen van vasculaire vaten vergroot kunnen worden doordat het vasculair endothelial growth factor (VEGF) gestimuleerd wordt. VEGF is de groeifactor die zorgt voor de aanmaak van nieuwe bloedvaten. ^{36 8} Lymfvaten horen ook bij de VEGF familie en in de literatuur wordt verondersteld dat door de LLLT behandeling nieuwe lymfvaten ontstaan op de plek waar het lymfsysteem is beschadigd zoals de oksel. In de literatuur komt naar voren dat de LLLT de resorptie van het lymfvocht en de diameter van het bestaande lymfvat vergroot en dat een betere contractie van het lymfvat ontstaat, waardoor het lymfvocht vervoerd kan worden. In de literatuur is geen uitspraak en aanname gevonden om te veronderstellen dat het lymfvocht een alternatieve route zal gaan vinden. ^{5 37 36 38 39} Verondersteld wordt dat de flow van het lymfvocht verhoogd wordt, waardoor een vermindering van uittredende weefseleiwitten en lymfvocht ontstaat en zo de kans op oedeem verminderd. ^{5 36 37 39} In de literatuur staat niet vermeld of het lymfoedeem door andere structuren in het lichaam wordt opgenomen. Volgens de literatuur treedt vermindering van het lymfoedeem op, doordat het lymfstelsel harder gaat werken en dat waarschijnlijk nieuwe vaten worden gevormd. Helaas is het bewijs nihil en zijn het allemaal veronderstellingen. ^{39 40 41}

4.3.2.1 Behandelvariabelen

De behandelvariabelen volgens de gebruikte literatuur die verwerkt zijn in de resultaten van LLLT bij secundair arm lymfoedeem betreft een Ga-As laser van 904 nm en 1,5 J/cm². De behandeling wordt drie keer per week uitgevoerd, met een behandelduur van 17-20 min per behandeling. ⁵ Deze gegevens komen in alle gebruikte literaire studies terug. De behandeling wordt uitgevoerd in de aangedane oksel, op 7 tot 17 verschillende punten. Geadviseerd wordt om tijdens de behandeling een veiligheidsbril te dragen. Bij een nm tussen de 820-1720 is het verplicht een groene bril te dragen wegens veiligheidsredenen. ^{5 36 37 38 42}

LLLT bij lymfoedeem	
Golflengte (nm)	904 nm. Algemeen valt het tussen de 700-1000 nm.
Joule (energie eenheid)	1,5j/cm2
Chromoforen	Cytochrome c oxidase
Bestralingsterkte (mega watt per m²)	5 m/W – 25 m/W
Eigenschappen	Monochromatisch Coherent

Bron: ^{43 5 36 37 38 39}

4.3.2.2 Bijwerkingen

In de literatuur worden geen bijwerkingen geconstateerd bij de behandeling met LLLT. ^{39 44}

5. Resultaten

In de resultaten wordt aan de hand van vier onderzoeken beschreven wat de effectiviteit is van LLLT. De onderzoeken zijn van verschillende designs. De onderzoeken van Carati C.J. et al,³⁹ 2003 en Mohammed T.A.O. et al,³⁶ 2010 betreffen kleine RCT's van niveau 4. Het onderzoek van Kozanoglu E. et al,³⁷ 2008 betreft een gecontroleerde studie van niveau 5. In het onderzoek van Dirican A. et al,⁵ 2010 is een controlegroep of placebogroep afwezig. Hierdoor is het wetenschappelijke niveau moeilijk te omschrijven. Wij hebben het ingedeeld in niveau 5 volgens Chris Kuiper.¹³

5.1. De effectiviteit van LLLT

LLLТ vs placebo en LLLT vs LLLT

Aan het onderzoek van Carati C.J. et al³⁹ hebben 61 participanten deelgenomen. De participanten hebben allen een axillaire lymfklier dissectie ondergaan in combinatie met radiotherapie. Binnen dit onderzoek zijn twee vergelijkingen gemaakt. LLLT vs placebo en één cyclus LLLT vs twee cycli LLLT. De placebo groep ontving een cyclus met een placebolaser en een cyclus met de LLLT. De LLLT groep ontving een cyclus LLLT en een tweede cyclus LLLT. Tussen de cycli in zat een periode van acht weken zonder behandeling. Reductie metingen werden uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling, één maand na de cyclus, twee maanden na de cyclus en drie maanden na de cyclus. De cycli bestaan uit negen sessies in drie weken. Na de eerste cyclus en de maand daarna, is geen significant verschil tussen de placebo groep en de LLLT groep. Na de tweede cyclus is wel een significant verschil aangetroffen in de oedeemreductie bij de LLLT groep. De reductie gaat door tot in de derde maand na de behandeling. Gesproken wordt over een significante reductie van volume gemiddeld 89,7 ml in de LLLT groep en 32,1 ml in de placebo groep. 31 % van de participanten had een klinische significante relevantie na 2- 3 maanden na de behandeling van de tweede cyclus. Twee cycli LLLT vertonen significant een beter resultaat dan één cyclus LLLT. Tijdens dit onderzoek wordt een effect aangetoond met een significantie van $p < 0.05$ - < 0.01 .³⁹

LLLТ alleenstaand met ondersteuning van compressie

Dirican A. et al⁵ heeft een vergelijkbaar onderzoek gedaan als Carati C.J. et al.³⁹ De grootste verschillen zitten in het aantal participanten die aan het onderzoek deelnemen, follow up's, resultaat weergave en het afwezig zijn van een placebo groep. Dirican A. et al⁵ heeft het onderzoek gericht op de directe effecten van de LLLT. Follow ups en tussentijds metingen zijn niet uitgevoerd. Wel is in het onderzoek van Dirican A. et al⁵ twee cycli gegeven met een rustperiode van acht weken. Tijdens dit onderzoek is ter ondersteuning van de LLLT gebruik gemaakt van kousen en zwachtels. In dit onderzoek is oedeemreductie geconstateerd, maar het is niet significant. Dit kan komen omdat het aantal participanten, 17, aan de lage kant is of omdat het verschil minimaal is en niet goed meetbaar. Hierdoor kan geen conclusie getrokken worden uit dit onderzoek. **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**

LLLТ vs placebo met ondersteuning van TEK

Het onderzoek van Mohammed T.A.O. et al³⁶ wijkt af van de boven beschreven onderzoeken. De demografische instapeisen van de participanten zijn verschillend met betrekking tot de oncologische behandeling van het mammacarcinoom. Niet alleen in vergelijking met de beschreven onderzoeken, maar ook onder de participanten binnen het onderzoek zelf zijn de instapeisen niet homogeen. Het aantal participanten, 50, is net als in de boven beschreven onderzoeken aan de lage kant. In het onderzoek van Mohammed T.A.O. et al³⁶ wordt de behandeling twaalf weken, drie keer per week aansluitend toegepast zonder rustperiode. De participanten zijn in twee groepen verdeeld een placebogroep en een LLLT groep. Net als in het onderzoek van Dirican A. et al⁵ wordt in beide groepen TEK toegepast ter ondersteuning van de behandeling. In tegenstelling tot het onderzoek van Dirican A. et al⁵ zijn de resultaten significant. De resultaten van het onderzoek zijn als volgt. In de LLLT groep (n=25) heeft oedeemreductie plaatsgevonden. Tijdens de metingen in

week acht en twaalf, zijn de grootste reductie verschillen gemeten. In week acht betreft de significante reductie in de LLLT groep 20% versus 16,4% in de placebo groep met betrekking tot de omvangreductie. In week twaalf betreft de significante reductie in de LLLT groep 29% versus 21,8% in de placebo groep met betrekking tot de omvangreductie. Alle participanten hebben echter een andere interventie gehad met m.b.t. de oncologische behandeling van het mammacarcinoom en ondanks de significantie van de oedeemreductie is het verschil tussen de placebo groep en de LLLT groep minimaal. Of dit resultaat klinische relevant is, is niet te zeggen, omdat het gaat om een volume reductie van 7,2% tussen de twee groepen. ^{5 36}

IPC vs LLLT

Kozanoglu E. et al ³⁷ heeft een onderzoek gedaan naar het effect van IPC vs LLLT. Het onderzoek bevat dezelfde demografische instapeisen als die van Carati C.J. et al ³⁹ en Dirican A. et al. ⁵ Tevens is het aantal participanten ook in dit onderzoek aan de lage kant. Iedere groep bevat 25 participanten. De IPC groep ontving in een periode van vier weken twintig sessies van twee uur IPC per sessie. De LLLT groep kreeg drie keer per week in een periode van vier weken met twaalf sessies, twintig minuten LLLT per sessie. Net als Carati C.J. et al ³⁹ en Mohammed T.A.O. et al ³⁶ is gebruik gemaakt van follow ups. In het onderzoek van Kozanoglu E. et al zijn de follow ups vanaf drie maanden, wat afwijkt van het onderzoek van Carati C.J. et al ³⁹ en Mohammed T.A.O. et al ³⁶, waar de follow ups tot drie maanden zijn toegepast. De resultaten zijn als volgt. Bij beide groepen was een significante verbetering in oedeemreductie. Na de behandeling was in de IPC groep een reductie van 5,9% en in de LLLT groep 9,2 %. Na twaalf maanden was in de IPC groep geen significante reductie meer meetbaar. In de LLLT groep was na twaalf maanden een significante reductie van 11,3% meetbaar. Een significant verschil na twaalf maanden tussen beide groepen is niet aanwezig. ^{36 37}

Het onderzoek van Carati C.J. et al ³⁹ en Kozanoglu E. et al ³⁷ geven een heldere omschrijving van de effecten ten aanzien van de LLLT. De resultaten zijn significant aangetoond, er is gebruik gemaakt van een placebo- of controle groep en er zijn duidelijke demografische instapeisen. Tevens heeft het onderzoek van Carati C.J. et al ³⁹ de hoogste wetenschappelijke waarde in vergelijking met de andere onderzoeken. Dit zijn belangrijke aspecten die meetellen voor dit beschrijvend literatuuronderzoek.

6. Conclusie

In de conclusie wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag;
Wat is de effectiviteit van Low Level Laser Therapie met 904 nm bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem bij vrouwen, ontstaan na de behandeling van een mammacarcinoom?

In Nederland wordt bij secundair arm lymfoedeem gebruik gemaakt van de conservatieve behandelmethoden zoals vermeld in de CBO- en de internationale richtlijn.^{1 3} De LLLT wordt nog niet ingezet in Nederland, maar wel in Amerika bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem.⁴ De vraag is; Kan het een bijdrage leveren bij de behandeling of is de effectiviteit van deze therapie nog niet bewezen?

Het onderzoek van Carati C.J. et al ³⁹ is een onderzoek uit 2003. Ondanks dat dit onderzoek kleinschalig is heeft het de hoogste wetenschappelijke waarde van de geïncludeerde literatuur studies. Door de helder omschreven demografische instapeisen en een placebogroep is het een belangrijk onderzoek waarin de effectiviteit van de LLLT wordt aangetoond doormiddel van een significante en klinische oedeemreductie.³⁹

Het onderzoek van Dirican A. et al ⁵ geeft geen significant resultaat weer en heeft geen controlegroep. Het is hierdoor niet mogelijk een conclusie te trekken over de effectiviteit van de LLLT. Hierdoor is het onderzoek van Dirican A. et al ⁵ niet sterk genoeg om de effectiviteit aan te tonen, maar is het informatief een bruikbaar onderzoek.⁵

In het onderzoek van Mohammed T.A.O. et al ³⁶ is een significante oedeemreductie aangetoond ten opzichte van het beginpunt. Na twaalf weken is 7,2% reductie waar genomen. Dit resultaat is echter minimaal, waardoor getwijfeld kan worden aan de klinische relevantie van dit effect. Ook is er gebruik gemaakt van ondersteunende TEK en zijn de demografische instapeisen binnen het onderzoek heterogeen wat betreft de behandeling van het mammacarcinoom. Hierdoor zijn verschillende oorzaken van het ontstaan van het oedeem aanwezig binnen de onderzoeksgroep en hadden de participanten beter in groepen gedeeld kunnen worden naar oncologische therapievorm, zodat het effect mogelijk beter aangetoond zou kunnen worden. Met het huidige onderzoeksdesign kan geen conclusie getrokken worden over de effectiviteit van de LLLT alleenstaand. Wel toont het onderzoek een minimale effectiviteit aan van de LLLT in combinatie met TEK.³⁶

Het onderzoek van Kozanoglu E. et al ³⁷ heeft met de dezelfde demografische instapeisen gewerkt als Carati C.J. et al³⁹ en Dirican A. et al⁵ Dit onderzoek is gezien de instapeisen, het aantal participanten en het aanwezig zijn van een controlegroep naast Carati C.J. et al³⁹ het meest betrouwbaar.¹³ Er is een ander onderzoeksdesign gebruikt, waardoor een vergelijking met de andere onderzoeken niet mogelijk is. Tijdens het onderzoek is gebruik gemaakt van een vergelijking tussen IPC en de LLLT. In het onderzoek wordt aangetoond dat de LLLT een significant effect vertoont op korte en lange termijn. De IPC toont resultaat, maar is niet significant op lange termijn, vergeleken met de beginsituatie. Hierdoor zijn beide effecten wel te vergelijken met elkaar, maar kan er geen conclusie getrokken worden. Tussen de groepen van de LLLT is een verschil van 3,1% ondervonden of dit klinisch relevant is, staat niet beschreven in het onderzoek. De LLLT geeft meer oedeemreductie dan de IPC, hieruit kan geconcludeerd worden dat de LLLT meer effectiviteit vertoont.^{5 37 39}

Kijkend naar de onderzoeken van Kozanoglu E. et al ³⁷ en Carati C.J. et al ³⁹, wijzen de resultaten over het effect van LLLT in de positieve richting, maar zijn deze onderzoeken relatief gezien kleinschalig.

De gebruikte literatuur geeft aan dat de LLLT een positieve werking heeft op secundair arm lymfoedeem bij vrouwen ontstaan na de behandeling van een mammacarcinoom, maar het

wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit van de behandeling alleenstaand of als aanvulling van de CT is onvoldoende.^{37 39}

Hieronder volgen belangrijke conclusies van dit beschrijvend literatuuronderzoek.

- Naar de effectiviteit van de LLLT alleenstaand, zijn nog onvoldoende methodologische hoogstaande literaire onderzoeken verricht.
- Over de effectiviteit van de LLLT alleenstaand is weinig te zeggen, omdat TEK in de meeste onderzoeken een vertekend beeld op het resultaat zou kunnen hebben.
- LLLT kan een mogelijke therapie zijn voor secundair arm lymfoedeem.
- Door gebrek aan literatuur is nog niet voldoende literaire informatie om te kunnen zeggen dat de LLLT een effectieve behandeling is zowel alleenstaand als in combinatie met of in aanvulling op de CT.
- Vooralsnog zijn er geen bijwerkingen geconstateerd.
- LLLT heeft significante oedeemreductie vertoond, maar valt door gebrek aan onderzoek niet te vergelijken met de CT, die hedendaags toegepast wordt bij secundair arm lymfoedeem.
- Door gebrek aan literatuur zijn de resultaten op korte en lange termijn moeilijk te beschrijven.
- Ook is er onduidelijkheid over het werkingsmechanisme wat verantwoordelijk is voor het effect, en wordt dit door de benoemde auteurs nauwelijks onderbouwd.

7. Discussie

In het literatuuronderzoek zijn een aantal discussiepunten naar boven gekomen met betrekking tot het literaire bewijs van de LLLT bij de behandeling van secundair arm lymfoedeem bij vrouwen na een mammacarcinoom. Tijdens de zoektocht naar bruikbare literatuur zijn wij enkele onderzoeken tegen gekomen die afwijken en tot onze exclusiecriteria behoren. De onderzoeken van Kaviani. A. et al³⁸ en Rufina W.L. et al⁴⁵ hebben een afwijkende nm gebruikt. Rufina W.L. et al⁴⁵ heeft ook gebruik gemaakt van een andere joule. Door deze gegevens zijn de bovengenoemde onderzoeken niet te vergelijken met elkaar en niet te vergelijken met de gebruikte onderzoeken hierdoor is het niet relevant voor het onderzoek. Ons advies over de gebruikte en verschillende nm wordt beschreven in “7.3. De werking van de LLLT”. In de review van Moseley A.L. et al¹⁰ zijn twee onderzoeken gebruikt die dateren uit 1996 en 1998. Deze zijn meer dan tien jaar oud en hierdoor behoren deze artikelen tot onze exclusiecriteria. .

7.1. Hiaten in de gebruikte literatuur

Het grootste hiaat in dit beschrijvend literatuuronderzoek, is het gebrek aan wetenschappelijke literatuur die aan de in- en exclusiecriteria voldoen. Het hoogste wetenschappelijke niveau van de onderzoeken volgens Chris Kuiper¹³, is niveau 4. Het onderzoek van Carati C.J. et al³⁹ uit 2003 heeft van de onderzoeken het hoogste betrouwbaarheids niveau, maar is van alle artikelen het meest gedateerd. Wegens het beperkt aantal, methodologische, hoogstaande, literaire onderzoeken over de LLLT, is besloten om het tijdvak ruimer te nemen en het artikel te includeren.

Het aantal participanten (17-61) is in de beschreven onderzoeken laag, waardoor het effect wat er morgenlijk wel is, niet significant uit zou vallen. Carati C.J. et al³⁹ en Mohammed T.A.O. et al³⁶, hebben beiden gebruik gemaakt van een placebo en LLLT groep. Hierdoor zou je kunnen zeggen dat er een vergelijking gemaakt kan worden. De demografische instapeisen en de behandelperiode zijn echter heterogeen in de bovenstaande onderzoeken en zijn daarom niet te vergelijken met elkaar. De voorkeur gaat uit naar homogene instapeisen, om een vergelijking te kunnen maken. In het onderzoek van Dirican A. et al⁵ is het resultaat niet significant, waardoor het resultaat geen toegevoegde waarde heeft voor het beschrijvend literatuur onderzoek.

Een vergelijking maken tussen de verschillende onderzoeken is niet mogelijk door de verschillende onderzoekdesigns. Een grootschalig RCT in combinatie met een placebolaser waarin de demografische instapeisen van alle participanten met betrekking tot de oncologische behandeling van het mammacarcinoom gelijk zijn of apart geanalyseerd worden en waarin de stabiliteit/leeftijd van het oedeembekend is en het toepassen van een overige interventie zoals TEK. Deze onderzoeken zijn nog niet gedaan. In de aanbeveling staat het ideale design uitvoerig beschreven.^{5 37 39}

7.2. De onderzoeken

De onderzoeken van Mohammed T.A.O. et al³⁶ en Dirican A. et al⁵ zijn meer gericht op de effecten van de LLLT die direct na de behandeling zijn ontstaan. Terwijl het onderzoek van Carati C.J. et al³⁹ en Kozanoglu E. et al³⁷ meer gericht zijn op de lange termijn effecten. In een periode van drie tot twaalf maanden. In het onderzoek van Carati C.J. et al³⁹ is een rustperiode van acht weken weergegeven, om de tussentijdsmetingen uit te voeren. Tevens wordt in dit onderzoek bij twee cycli, meer resultaten geboekt. Dirican A. et al⁵ heeft ook gebruik gemaakt van een rustperiode, maar geen tussentijdse metingen uitgevoerd. De reden wordt niet beschreven in het onderzoek. Door het gebrek aan vergelijkbare onderzoeken kan geen vergelijking gemaakt worden.^{5 37 39}

In de onderzoeken van Carati C.J. et al³⁹, Mohammed T. A. O. et al³⁶ en Kozanoglu E. et al³⁷ wordt aangegeven dat in een periode van drie tot zes maanden voor aanvang van het onderzoek stabiliteit in het oedeem een vereiste is. In het onderzoek van Mohammed T.A.O. et al³⁶ en Kozanoglu E. et al³⁷ wordt aangegeven dat in de zes maanden voor de start van het onderzoek geen behandeling heeft plaatsgevonden met betrekking tot het lymfoedeem.

Dirican A. et al⁵ wijkt hier van af. De participanten hebben wel verschillende behandelingen gevolgd met betrekking tot het lymfoedeem vlak voor het onderzoek. Tevens zijn de periodes waarin het lymfoedeem is ontstaan van de participanten verschillend. Terwijl in de overige onderzoeken hier eisen aangesteld zijn en het ontstaan van het lymfoedeem dichter bij elkaar ligt. Hierdoor kan een beter resultaat weergegeven worden en dit kan verklaren waarom Dirican A. et al⁵ geen significante oedeemreductie kan weergegeven.^{5 36} Ons advies zou zijn om participanten te includeren waarbij het oedeem minimaal drie maanden stabiliteit vertoont en voorgaand aan het onderzoek zes maanden geen interventie is gebruikt met betrekking tot het lymfoedeem. Het vermindert de beïnvloeding van het onderzoek.

In de onderzoeken van Dirican A. et al⁵ en Mohamed T.A.O. et al³⁶ zijn wij tegen een aantal punten aangelopen, waardoor de validiteit van de onderzoeken in twijfel is getrokken. In het onderzoek van Dirican A. et al⁵ staat nergens beschreven waarom geen gebruik is gemaakt van een controlegroep, waarom een rustperiode van acht weken is gebruikt en waarom de behandelingsachtergrond van de participanten verschillend zijn.

Door de onduidelijkheid over deze punten, zegt het onderzoek weinig tot niets over de effectiviteit van de LLLT.^{5 36} In het onderzoek van Mohammed T.A.O. et al³⁶ zijn de demografische instapeisen verschillend met betrekking tot de behandeling van het mammacarcinoom. De vraag die bij ons naar boven komt is, waarom geen gelijke streep is getrokken bij de instapeisen. Dit beïnvloed mogelijk de resultaten en kan zorgen voor ruis. Als de inclusiecriteria van de participanten gelijk zouden zijn of naar oorzaak gerangschikt zouden worden, waardoor verschillende groepen ontstaan, dan kan het significante resultaat mogelijk beter weergegeven worden. Het onderzoek zit verder methodologische voldoende in elkaar. Gebruik is gemaakt van een placebo groep waar uit afgeleid kan worden dat de effectiviteit van de LLLT alleenstaand gemeten wordt. Wij vragen ons echter af waarom TEK is toegepast. TEK zorgt voor het consolideren van het uiteindelijk bereikte resultaat wat behaald wordt met de interventie die ingezet worden bij de behandeling van het lymfoedeem.⁸ Het doel van het onderzoek is de effectiviteit meten van de LLLT. Dit is dan lastig, omdat de TEK een mogelijke vertekende factor betreft. In het onderzoek wordt de behandeling twaalf weken aaneensluitend gegeven. In de overige onderzoeken wordt wel gebruik gemaakt van een rustperiode. Wij veronderstellen dat Mohammed T.A.O. et al³⁶, het korte termijn effect wil meten van de behandeling. Dit is niet goed vermeld in het onderzoek. Ons advies luidt: een rustperiode en een follow up in te schakelen, zodat het effect op lange termijn van de LLLT ook gemeten kan worden.³⁶

7.3. De werking van de LLLT

Als wij kijken naar de LLLT behandeling in het algemeen, is de werking van de LLLT op en binnen de cel bekend, maar op het lymfstelsel onbekend. Dit leidt tot een aantal vragen; Hoe kan het effect van LLLT bij secundair lymfoedeem onderzocht worden, zonder dat de daadwerkelijke werking bekend is op het lymfstelsel? Verondersteld wordt dat lymphangiogenis optreedt.³⁶ Als dit optreedt, is genezing dan mogelijk? Bij een lymfeklierdissectie verwachten wij weinig resultaat te zien, omdat de klieren zijn weggehaald.¹¹ Bij een sentinel node procedure verwachten wij dat de overgebleven klieren nog wel kunnen werken. Wij raden aan verschillende groepen te onderzoeken op de werking van de LLLT. Door gebruik te maken van twee groepen. Bijvoorbeeld één groep, waarbij een axillaire lymfeklier dissectie heeft plaatsgevonden en een andere groep waarbij een sentinel node procedure is toegepast zonder axillair toilet, waar wel oedeem is ontstaan. Daarnaast raden wij aan om lymfologisch onderzoek te doen doormiddel van lymfscintigrafie, mogelijk via dierproeven, om te kijken wat het effect is in het lymfestelsel en of een significant verschil aangetoond kan worden tussen beiden groepen.⁸

Tijdens ons beschrijvend literatuur schrift zijn wij geen onderzoeken tegen gekomen over LLLT bij primair lymfoedeem. Wij vermoeden dat onderzoeken naar LLLT bij primair lymfoedeem niet aanwezig zijn, omdat primair lymfoedeem een aangeboren afwijking is in het lymfstelsel. LLLT werkt op de beschadigde cel, dit is niet van toepassing bij primair lymfoedeem.^{8 16 22 26 34}

De behandelvariabelen die aangegeven staan in de gebruikte literatuur is 904 nm. Kaviani. A. et al³⁸ heeft onderzoek gedaan met 890 nm met 1,5 j/cm². Rufina W.L. et al⁴⁵ heeft tijdens het onderzoek gebruik gemaakt van 808 nm en 905 nm, met 2 j/cm². De behandelingsduur, drie keer per week 17-20 min, komt wel overeen met de gebruikte literatuur. Kan hieruit opgemaakt worden dat niet alleen de 904 nm met 1,5 j/cm² effectiviteit vertoont? Wij adviseren meer onderzoek te verrichten en de aandacht te vestigen op de nanometers en de joules. Om vervolgens een optimale golflengte te vinden voor de behandeling van secundair lymfoedeem. Over de op- en afbouw van de behandeling staat niets vermeld in de gebruikte literatuur.^{1 2} Als wij kijken naar de CT komt de patiënt uiteindelijk in de onderhoudsfase, is dit ook bij de LLLT van toepassing? In de gebruikte onderzoeken staat hierover niets vermeld.

In de literatuur staat aangegeven dat er geen bijwerkingen zijn geconstateerd betreffende de LLLT. Wij veronderstellen dat rubor en tumor, wat de klassieke verschijnselen zijn van een laser behandeling, niet voorkomen bij de LLLT, omdat het gebaseerd is op straling.²⁸ Op histologisch niveau is nog niets bekend doordat de behandeling nog relatief jong is.^{2 39 44}

7.4. De literatuurstudie

Tijdens ons beschrijvend literatuuronderzoek, hebben wij aanpassingen moeten maken in het onderzoeksopzet. Hierin staat beschreven dat een vergelijking gemaakt zou worden tussen de effectiviteit van de LLLT en de CT. Na het zoeken naar wetenschappelijke literatuur, zijn wij tot de conclusie gekomen dat die onderzoeken beperkt aanwezig zijn. Alleen het onderzoek van Kozanoglu E. et al³⁷ maakt een vergelijking met de LLLT en de IPC. Dit is niet voldoende geweest om deze vraag te kunnen beantwoorden. Wij hebben tijdens ons onderzoek de PICO vraag aangepast die luidt als volgt; Is LLLT van 904 nm (I) bij vrouwen met secundair arm lymfoedeem na een mammacarcinoom (P) een effectieve interventie, waarbij oedeemreductie ontstaat van de arm (O), in vergelijking met alle outcomes (C). De keuze aan wetenschappelijke literatuur is hierdoor groter geworden, maar de onderzoeken zijn hierdoor moeilijker te vergelijken met elkaar.¹³

Uiteindelijk heeft deze literatuurstudie veel vragen opgewekt, door het gebrek aan methodologische studies, waardoor geen betrouwbare conclusie getrokken kan worden. De vragen hebben niet alleen betrekking op de effectiviteit en werking van de LLLT bij secundair arm lymfoedeem na een mammacarcinoom, maar ook op het onderzoeksdesign.

7.5. Aanbeveling

Als wij terugkijken naar ons literatuuronderzoek, zijn wij van mening dat meer grootschalige methodologische hoogstaande onderzoeken verricht moet worden naar de effectiviteit en de werking van LLLT bij secundair arm lymfoedeem na een mammacarcinoom. Wij adviseren om de demografische instapeisen van de participanten homogeen te houden, of de participanten te rangschikken in verschillende groepen waarbinnen de instapeisen wel homogeen zijn. Het zou interessant zijn als in groep één alle participanten een axillaire lymfeklier dissectie hebben ondergaan en groep twee een sentinel node procedure en een eventuele controlegroep, om te kijken of dat verschil maakt. Tevens adviseren wij om in het ideale design de instapeisen met betrekking tot het ontstaan van het lymfoedeem en de toepassing van overige interventies gelijk te trekken in het onderzoek. Om aan te kunnen tonen of het effect in de LLLT zit of in de kous, is het aan te raden een draagperiode binnen het onderzoek vast te stellen. Ook zou gekeken kunnen worden of toevoegingen van TEK later in het traject bij meerdere cycli een vergrotend effect heeft. De LLLT vs placebolaser zou het ideale beeld geven over de effectiviteit van de LLLT. Wij adviseren om gebruik te maken van follow ups, zodat de effectiviteit op lange termijn aangetoond kan worden. Doormiddel van nieuwe grootschalige onderzoeken, kan een bijdrage geleverd worden aan de informatie over de LLLT alleenstaand en als aanvulling van de CT. Tevens is het van belang om onderzoek te verrichten naar de bijwerkingen op lange en korte termijn. Hierover is weinig tot niets bekend in de literatuur.

Bijlagen

Bijlage 1 Zoekstrategie

De volgende pagina's geven een schema weer waarin de zoekstrategie staat vermeld. Hieronder een verduidelijking van het zoekstrategie schema.

Databanken

De gebruikte databanken staan hier vermeld.

Zoektermen

De zoektermen die gebruikt zijn, voor het vinden van de literatuur staan hier vermeld. De limits, staan weergegeven in 2.4.3.

Hits

Hier staan het aantal gevonden artikelen weergegeven.

Aantal gebruikte artikelen.

Aan de hand van de in- en exclusiecriteria, zijn dit het aantal artikelen wat uiteindelijk gebruikt gaat worden in het rapport.

Artikelnummer

De artikelen zijn genummerd, om zo meer overzicht te krijgen.

Classificatie

De classificatie volgens het classificatie systeem van Chris Kuiper, staat in deze kolom weergegeven.

Databanken	Zoektermen	Hits	Aantal gebruikte artikelen	Artikel nummer	Classificatie
Pubmed	Low Level Laser Therapy and lymphedema	11	1	4	Niveau 5, gecontroleerde studie
Cinahl	Lymphedema therapy laser	7	1	1	Niveau 5, gecontroleerde studie
Pedro	Lymphedema therapy laser	5	1	2	Niveau 4, RCT
Science direct	Lymphedema, laser	575	1	3	Niveau 4, RCT

Bijlage 2 Data preparatie

De gevonden literatuur wordt schematisch weergegeven in de bijlage. In dit schema zijn alle relevante en recente studies beschreven, waarin per artikel, de auteur, het jaartal, de titel, het niveau, het doel, de methode, de interventies, de resultaten, en de conclusie naar voren komen.

Hieronder enige verduidelijking van het schema.

Auteur + titel

De auteur, jaartal van publicatie en de titel van het artikel wordt in deze kolom weergegeven

Level of evidence

In de level of evidence wordt het betrouwbaarheidsniveau van het artikel beschreven, volgens het classificatie systeem van Chris Kuiper.³³

Doel

Bij dit onderdeel wordt het doel van het gevonden artikel weergegeven.

Methode en deelnemers

Dit onderdeel geeft het aantal deelnemers weer en welke eisen er zijn gesteld aan de deelnemers.

Meetmethode

Hoe de resultaten gemeten worden, geeft de meetmethode weer.

Interventies

Welke interventies zijn gebruikt en hoe ze gebruikt worden, staan beschreven in dit onderdeel.

Statistical analysis

Bij dit onderdeel wordt weergegeven, welke programma's er zijn gebruikt om de resultaten te verwerken.

Resultaten

De samenvatting van de behaalde resultaten van het onderzoek staat in deze kolom beschreven.

Conclusie

Dit onderdeel geeft weer, de conclusie van het onderzoek.

Discussie

In de discussie wordt beschreven wat er anders had gekund in het onderzoek, eventuele gevonden hiaten van de auteur en de confounders.

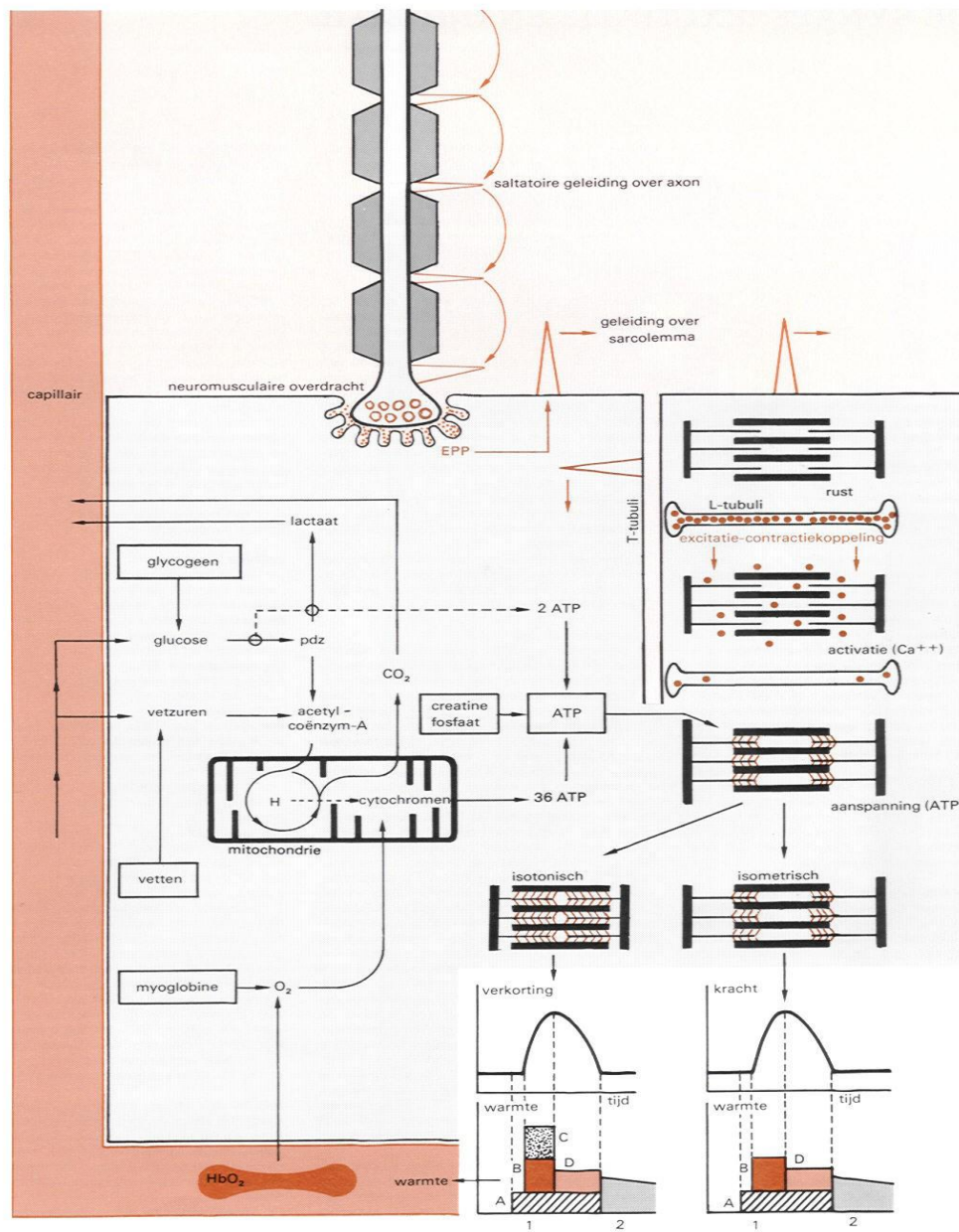
Auteur, titel en jaartal.	Level of evidence	Doel	Methode en deelnemers.	Meet methode	Interventies.	Statistische analyses	Resultaten	Conclusie	Discussie
1.Erkan Kozanoglu , Sibel Basaran, Semra Paydas and Tunay Sarpel;2009; Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial	Niveau 5 Gecontroleerde studie	Een vergelijking van de lange termijn effecten van IPC en LLLT bij postmastectomie oedeem.	47 deelnemers I= 24 IPC => 2 uur II= 23 LLLT=> 20 min. + dagelijks oefeningen en pijn en grip metingen. Minstens 3 maanden. arm lymfoedeem met meer dan 2 cm verschil met de gezonde zijde. Follow up van 3, 6 en 12 mnd.	Tape op 7 punten, oksel, 10 cm proximaal en distaal van de anecubital fossa, elleboog en 5 cm proximaal naar de pols, pols en midden van de hand. Demografische punten werden genoteerd, pijn werd gemeten met de VAS. De arm werd ook gemeten met een goniometer.	IPC= 60 mmhg, 4 weken,20 sessies, 2 uur LLLT= Electronic Pagina IR27/4 2800 Hz, 1,5 joule 904 nm. 4 weken, 12 sessies, 20 min. Wordt gegeven op 3 punten op de fossa en 7 punten van de oksel (klieren)	SPSS version 12.0 windows, mann-witney U Test om de variabel van de twee groepen te vergelijken, wilcoxon test voor evaluatie van pre e post behandeling warden . Chi square test evaluatie van subjectieve symptomen. Spearmans correlaties.	Karkater eigenschappen: geen verschil Vergelijking van VAS en Grip: na 1, 3, 6 maand vertonen beide groepen een grote verbetering. Na 12 mnd is er alleen nog verbetering in groep II. Vergelijking van reductie: groep II had meer afname in de nabehandeling en na 12 mnd dan groep I Zie tabel 2 en 3 in artikel.	Oedeem afname op langere termijn is bij LLLT duidelijk zichtbaar . Qua pijn en grip zijn er weinig verschillen waar te nemen.	Een suggestie is dat IPC een afname van het oedeem bevordert, maar op lange termijn is dat niet zo. Bij LLLT is dat wel zo. Nadeel van dit onderzoek is dat de lange termijn controle minder deelnemers bevat en de patiënten waren niet “blinded” door de verschillende interventies Beide therapie boeken goede resultaten maar LLLT net iets beter. Om een goede conclusie te kunnen trekken is verder onderzoek noodzakelijk.
2.Colin J. Carati, Sandy N. Anderson, Bren J. Gannon, Neil B. Pillar; 2003; Treatment of Postmastectomy Lymphoedema with Low-Level Laser Therapy	Niveau 4 RCT	Het doel van dit onderzoek is een vergelijking of significant verschil aan te tonen tussen de placebo groep, 1 cyclus LLLT en 2 Cyclus LLLT	18 jaar of ouder Vrouw, min 2cm verschil in armen gemeten op drie plaatsen Secundair lymfoedeem 65 placebo groep 63 actieve groep. De deelnemers hebben een	Een groep patiënten zijn behandeld met placebo, 1 cyclus LLLT 904 nm en 2 cyclus LLT 904 nm	LLLT 904 nm, 5 nm, heat measureing 0,02cm2, tijdsduur 17 min per sessie 1,5 joules cm2 met in totaal een dosis van 5,2 joules In de placebo groep zijn er geen laser stralingen geweest die	Fisher exact test Figuur 2 en 3 geven statistisch de effecten aan P<0.05	LLLT maakt zeker het weefsel zacht en stimuleert de cel, verzachten van weefsel, macrofagen Maar het meeste effect heeft toch wel de LLLT met twee	Bij gebruik van de LLLT is er geen significant verschil te meten. Er zijn metingen gedaan die het weefsel soepel houden en de cellen stimuleren.	Is de LLLT wel een interventie die gebruikt moet worden bij lymfoedeem na mama carcinoom en heeft het significant effect op het oedeem. Daarnaast is het de vraag of het relevant is

			axillaire lymfklierdi ssectie ondergaan in combinatie met radiotherapie.		enig effect hebben gehad op het herstel en van de cellen en op de huid.		cyclussen		als er een placebo groep mee doet met het onderzoek. Lymfoedeem wat niet wordt behandeld heeft altijd een negatief effect op de genezing en zal er zal altijd volume vermeerdering zijn.
3.Mohammed Taher Ahmed Omar, Ahmed Mohammed El Morsy, Anwer Abd El Gayed Treatments of Post mastectomy lymphedema with laser therapy: Double blind placebo control randomized study.	Niveau 4 Double blind placebo control randomized study.	Het effect meten van LLLT op volume, schouder mobiliteit en hand kracht.	50 vrouwen met borstkanke r gerelateerd met lymfoedeem. Laser (25p) en placebo groep(25p) . Met min 2 cm volume verschil en max 8 cm 5 personen hebben een axillaire lymfklierdi ssectie ondergaan. 36 mensen hebben een partiele lymfklierdi ssectie ondergaan. 9 mensen hebben een lumpectomie ondergaan. 19 mensen hebben radiotherapie en chemotherapie ondergaan. 7 mensen hebben radiotherapie en hormoontherapie ondergaan. 24	Elke testdag. Omvang werd om de 3 cm gemeten bij een ontspannen arm die naast het lichaam hangt. Grip werd gemeten met een Jamar dynamometer. Schouder mobiliteit werd gemeten standaard goniometer tevens werden er flexieoefening en gedaan (zie artikel)	Ga-As laser 904 nm, 5 mW, spotsize 0,2cm2 IR 27/4 1,5 J/cm2. 20 min per behandeling. (actieve laser) Tevens dragen de patiënten een kous met een druk van 40-60 mmHg.	T-test voor het aangegeven van verschillen. ANOVA is gebruikt voor het vergelijken van de individuele variabelen in de groep. P <0.05	Zie table 2. De actieve lasergroep toont meer afname dan de placebo groep.	Het werkt bij 93% van de patiënten.	LLLT heeft een positief effect op lymfoedeem na een mammacarcinoom. Er zijn meer onderzoeken nodig om dit goed te kunnen bewijzen. LLLT kan beschouwd worden als een gouden standaard in de behandeling van lymfoedeem.

			radiotherapie, chemotherapie en hormoontherapie. Metingen vinden plaats na 4 en 12 wk. Met een follow up van 16 wk. Blind onderzoek.						
4. Abuzer Dirican & Oya Andacoglu & Ronald Johnson & Kandace McGuire & Lisa Mager & Atila Soran ;2010; The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema	Niveau ?? Kleine RCT Niet blind	Een evaluatie van de korte termijn effecten van LLLT wanneer dit wordt toegepast met de conservatieve methode	17 vrouwen. Gem. 51. 8 jaar met een BMI van +- 28,6. 6 deelnemers hadden een BMI van 30 +. 9 hebben een RMT en 8 een lumpectomy met het verwijderen van de axillaire klieren. Tevens hebben zij allen radiotherapie ondergaan. De patiënten zaten in een 1-2 stadium qua lymfoedeem (zie tabel 2).Alle deelnemers hebben een andere behandeling gevolgd zoals intermitterende pneumatische compressie , elevatie, beweging en CPT. Met deze behandeling werd er weinig	Meetlint op 11 punten. De eerste 3 punten zijn: middenhandsbeentjes, web space en ulnair styloid. De rest van metingen werd om de 5 cm gedaan. De metingen werden voor de behandeling, na de eerste behandeling en na de tweede behandeling uitgevoerd. Delta Circumference = gemiddelde omvang van de extremititeit.	LTU 904 portable laser riancorp 2 patiënten gebruikte een IPC. Alle patiënten gebruikte steunkousen of zwachtels.	Niet bekend	Volumeafname van 54% - 73% na de eerste en tweede behandeling. Meer afname na de tweede behandeling. Zie tabel 4	Patiënten boeken zichtbaar resultaat vooral na 2 behandelingen.	Er is meer onderzoek nodig naar de lange termijn effecten van Lllt in samenwerking met de conservatieve methode. Er was geen controle groep aanwezig Je kunt ervan uitgaan dat CPT met LLLT een beter resultaat levert dan CPT alleen.

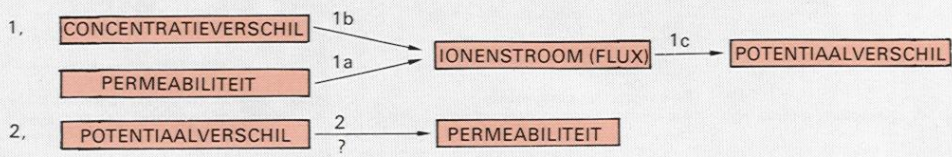
			resultaat geboekt. Tijdens het onderzoek kregen zij LLLT en CPT.						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bijlage 3 Schematische tekening intracellulaire en extracellulaire milieu van de cel³⁰

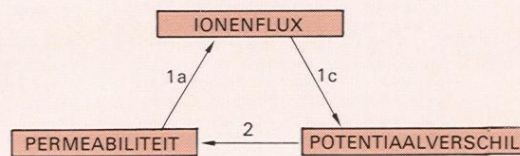


Bijlage 4 Actiepotentiaal³⁰

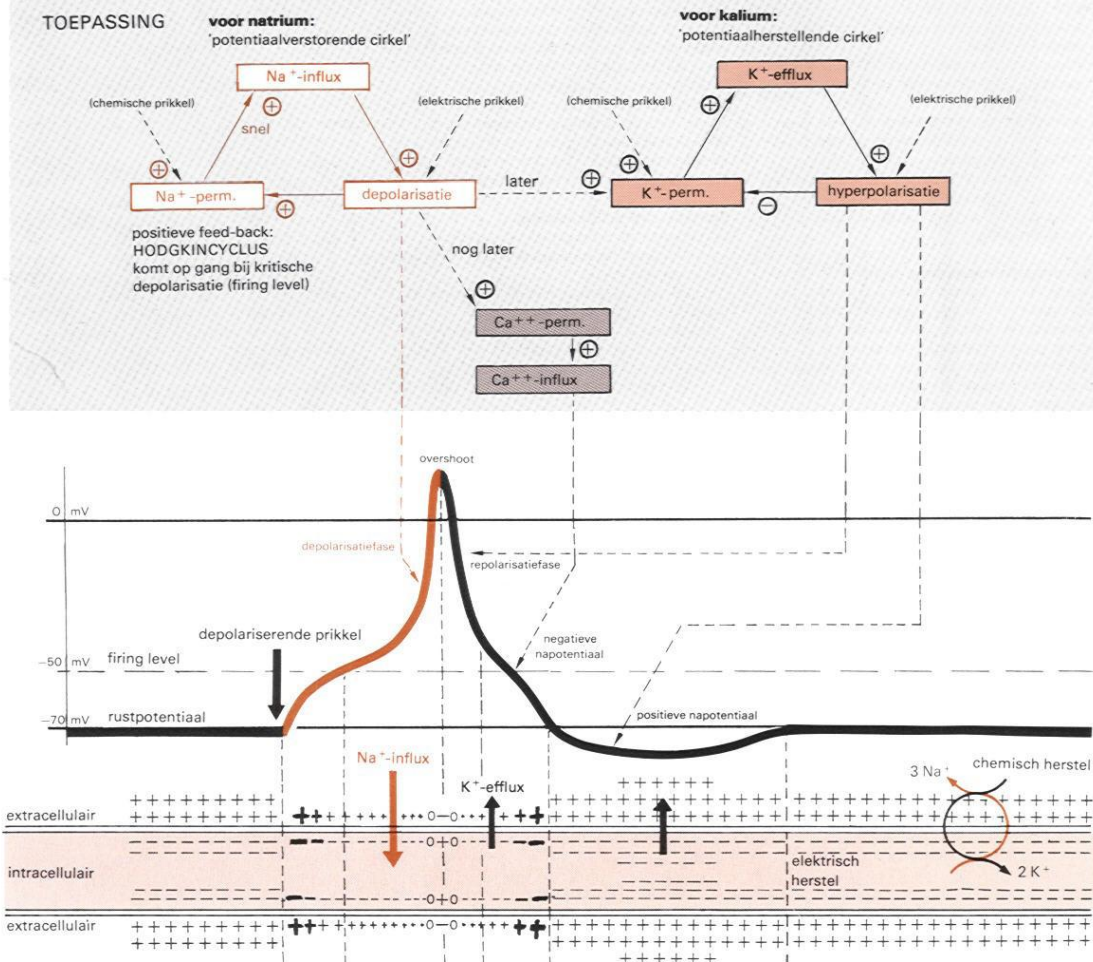
ALGEMEEN

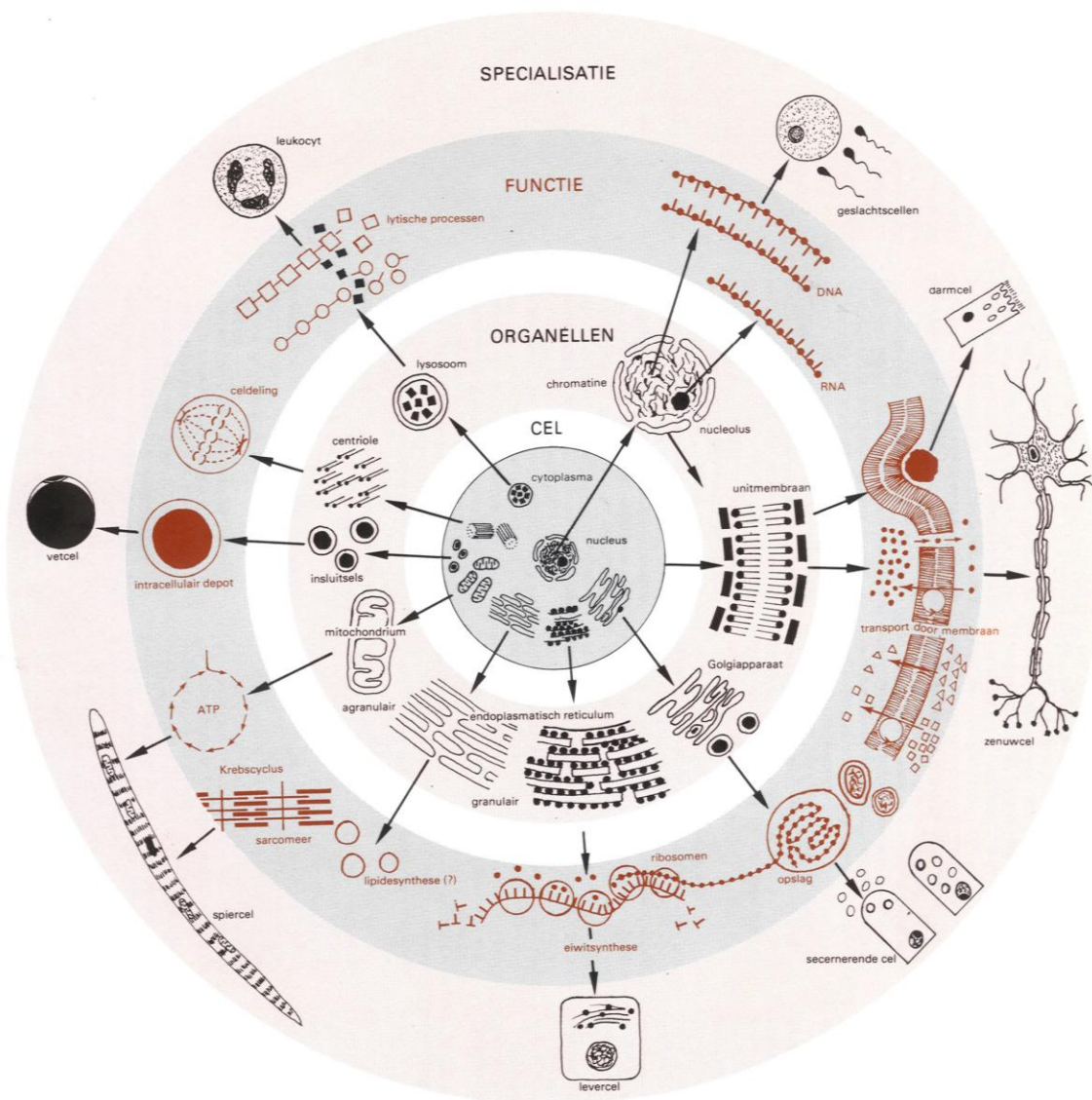


COMBINATIE 1 en 2



TOEPASSING





Literatuur

- ¹ R.J. Damstra, H.J.H. In den Bosch, C.J.E. Kaandorp, S. Adan, J. Bonnema, W.V. Dolsma, et al. Richtlijn lymfoedeem. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2002; 1-113.
- ² P.J.M. Berretty, E.M. de Boer, J.U. Ostertag, M.A. de Rie, C. Schroeter, P.J. Velthuis, et al. CBO Richtlijn Laserbehandeling en flitslamptherapie. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2002; 1-47
- ³ International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema 2009 consensus document of the international society of lymphology. Lymphology 2009. 42; 51-60
- ⁴ Food and drug Administration, 2002. Gevonden op 27 Augustus 2010.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?ID=327>
- ⁵ Abuzer Dirican, Ova Andacoglu, Ronald Johnson, Kandace McGuire, Lisa Mager and Atilla Soran. The short-term effects of low level laser therapy. Support care cancer 2010. Springer DOI 10.1007.
- ⁶ The lymphoedema association of Australia. Gevonden op 1 december 2010.
<http://lymphoedema.org.au/treatmnt.html>
- ⁷ Janice Cormier, Joseph Feldman, Robert Askew, Marcia Beck, Michael Bernas, Kathleen Francis et al. ALFP to update the Best Practice document. Journal of Lymphoedema 2010. Vol 5, No 1. 68-71
- ⁸ Michael Foldi, Ethel Foldi, Roman H. K. Strobenreuther. Foldi's Textbook of Lymphology: For Physicians and Lymphedema Therapists. 2^{de} druk. Mosby: Fischer Gustav Verlag GmbH & Co. Kg; 2007.
- ⁹ Ellen Poage, Marybeth Singer, Jane Armer, Melanie Poundalle, Jeanne Shellabarger. Demystifying Lymphedema: Development of the Lymphedema putting evidence into practice ® card. Clinical journal of oncology nursing 2008, 12(6): 951-964
- ¹⁰ A.L. Moseley, C.J. Carati, N.B. Piller. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. Annals of Oncology 2006, 18: 639-646.
- ¹¹ Prof. dr. C.J.H. van der Velde, prof. dr. J.H.J.M. van Krieken, prof. dr. P.H.M. de Mulder, prof. dr. J.B. Vermorken. Oncologie. Zevende herzien druk, Houten, Bohn Stafleu van Loghum; 2005
- ¹² Ijbelien Jüngen & Marjella Zaagman-van Buren. Pathologie. Eerste druk, Houten, Bohn Stafleu van Loghum; 2006.
- ¹³ Kuiper, Chris. Evidence-based practice voor paramedici: methodiek en toepassing. 2^{de} druk. Utrecht: Uitgeverij Lemma; 2004
- ¹⁴ Verhoeven. N. Wat is onderzoek? 2^{de} druk. Amsterdam: Boom onderwijs; 2007
- ¹⁵ Drs. P. Vermeulen. Blokboek Uitvoeren van een onderzoek jaar 3&4. Juni 2010
- ¹⁶ Bastiaanssen, C.A. & Jochems, A.A.F. Anatomie en fysiologie, vierde geheel herziende druk, Houten/Diegem, Bohn stafleu Van Loghum:1998
- ¹⁷ Brain D. Lawenda, Tammy E. Mondry, and Peter A.S. Johnstone. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. CA Cancer clinic 2009. 59; 8-24
- ¹⁸ A.A.F. Jochems, F.W.M.G. Joosten. Zakwoordenboek der geneeskunde. 28ste heel herziende druk, Doetinchem, Elsevier gezondheidszorg; 2006.
- ¹⁹ Prof. dr. H.A.M. Neuman, D.J. Tazelaar. Leerboek Flebologie. Eerste druk tweede oplage, Utrecht, uitgeverij LEMMA; 2005
- ²⁰ R.J. Damstra, H.J.H. In den Bosch, C.J.E. Kaandorp, S. Adan, J. Bonnema, W.V. Dolsma, et al. Richtlijn lymfoedeem. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2002; 1-113.
- ²¹ Begrippen infrarood, indringdiepte, penetratiediepte en elektronen. Gevonden op 19 oktober 2010 <http://www.encyclo.nl/begrip>
- ²² Makram Waiz, Anmar z. Saleh, Raafa Hayani & Samar o. Jubory. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. Journal of cosmetic and laser therapy. 2006. 8; 27-30

-
- ²³ Mw. dr. L. Dierckxsens. Laserbehandelingen in de dermatologie. Bijblijven, 2003. 19 , p. 43-49
- ²⁴ R.V. Gonçalves, J.M.S. Mezêncio, G.P. Benevides, S.L.P. Matta, C.A. Neves, M.M. Sarandy and E.F. Vilela. Effect of gallium-arsenide laser, gallium-aluminum-arsenidelaser and healing ointment on cutaneous wound healing in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 2010, Volume 43(4); 350-355
- ²⁵ Oliveira, Mara Analysis of the Systemic Effect of Red and Infrared Laser Therapy on Wound Repair. *Photomedicine and Laser Surgery* 2009. 27 (6); 929-935
- ²⁶ Gill Jacobs; low level laser therapy for hard to heal conditions. *Positive health* 2006. P23-28.
- ²⁷ Kerver Johan. Colormanagement: voorspelbare kleuren van camera via beeldscherm tot printer en drukpers. Eerste druk. Pearson education Benelux; 2004
- ²⁸ Wan-Ping Hu, Jeh-Jeng Wang, Chia-Li Yu, Cheng-Che E Lan, Gow-Shing Chen and Hsin-Su Yu. Helium–Neon Laser Irradiation Stimulates Cell Proliferation through Photo stimulatory Effects in Mitochondria. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 2048–2057
- ²⁹ Dr. W.A. van Vloten, dr. H.J. Degreef, dr. E. Stolz, dr. B.J. Vermeer, dr. R. Willemze. *Dermatologie en venerologie. Derde herziene druk, Maarssen, Elsevier gezondheidszorg;2003*
- ³⁰ Tiina Karu. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*1999. 49 ;1-17
- ³¹ Sharon Tilley. Use of laser therapy in the management of lymphoedema. *Journal of Lymphoedema*, 2009, Vol 4(1) 39-43
- ³² Ying-Ying Huang, Aaron c.-h. Chen, James D. Carroll, Michael R. Hamblin. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-response*,2009. 7:358–383.
- ³³ Dr. Ben van Cranenburgh. Schema's fysiologie. Fysiologie, pathofysiologie, neurowetenschap. Vierde, herziene druk, Maarssen. Elsevier/De Tijdstroom; 1997
- ³⁴ Alessandro Giuliani, Luca Lorenzini, Michele Gallamini, Alessandro Massella, Luciana Giardino, and Laura Calzà. Low infra red laser light irradiation on cultured neural cells: effects on mitochondria and cell viability after oxidative stress. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2009, 9(8);1-10
- ³⁵ Christopher R. Chitambar Medical Applications and Toxicities of Gallium Compounds. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010. 7; 2337-2361
- ³⁶ Mohammed Taher, Ahmed Omar, Ahmed Mohammed El Morsy, Anwer Abd El Gayed ebid. Treatment of Post mastectomy lymphedema with laser therapy: Double blind placebo control randomized trial. *Journal of Surgical Research* 2010. 1–9
- ³⁷ Erkan Kozanoglu, Sibel Basaran, Semra Paydas and Tunay Sarpei. Efficacy of pneumatic compression and low level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 2009. 23; 117-124
- ³⁸ Ahmad Kaviani . Mohsen Fateh .Reza Yousefi Nooraie . Mohammad-reza Alinagi-zadeh . Leila Ataie-Fashtami Low-level laser therapy in management of postmastectomy lymphedema. *Lasers Med Sci* 2006. 21: 90–94
- ³⁹ Colin J. Carati, Sandy N. Anderson, Bren J. Gannon, Neil B. Piller. Treatment of Postmastectomy Lymphedema with Low-Level Laser Therapy A Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *American Cancer Society* 2003, 98(6): 1114-1122
- ⁴⁰ Oron U, Ilic S, De Taboada L, Streeter J. Ga-As (808 nm) laser irradiation enhances ATP production in human neuronal cells in culture. *Photomed Laser Surg.* 2007 Jun;25(3):180-2.
- ⁴¹ Piller N.B. Thelander A. Treatment of chronic postmastectomy lymphedema with low level laser therapy: a 2,5 year follow up. *Lymphology* 1998. 31(2); 74-86
- ⁴² Uitleg over veiligheidsbril ten aanzien van de behandeling, gevonden op 18 november 2010 www.LaserVision.nl.
- ⁴³ Kendric C. Smith. Laser (and LED) Therapy Is Phototherapy *Photomedicine and Laser Surgery*. Mary Ann Liebert, Inc. 2005. Volume 23, Number 1; 78–80
- ⁴⁴ Jan M Bjordal, Rodrigo AB Lopes-Martins, Jon Joensen, Christian Couppe, Anne E Ljunggren, Apostolos Stergioulas and Mark I Johnson. A systematic review with procedural

assessments and meta-analysis of Low Level Laser Therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). BMC Musculoskeletal Disorders 2008, 9:75

⁴⁵ Rufina W.L. Lau , Gladys L.Y. Cheing, Managing postmastectomy lymphedema with low Level Laser Therapie, photomedicine and laser surgery, 2006 vol 27, nr5,p763-769