

Onderzoeksrapport

Wat is het effect van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering?

José Boekelmans Thérèse Rietveld
1565414 1562480

Hogeschool Utrecht – FG
Opleiding Huidtherapie

Begeleidend docent: Hania Bojanowicz
CO-Beoordelaar: Sigrid Vorrink

Inleverdatum: mei 2013

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”.

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport over de effectiviteit van de niet-ablatieve fractionele laser bij huidveroudering. Dit onderzoeksrapport is tot stand gekomen in opdracht van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht, in het kader van het uitvoeren van onderzoek (UVO). De aanleiding voor dit onderwerp is de interesse die wij beiden hebben in dit onderwerp. Het rapport is geschreven voor huidtherapeuten en is evenzeer interessant voor dermatologen, plastisch chirurgen, huisartsen en andere (para)medici.

Onze dank gaat uit naar tutor Hania Bojanowicz die ons onderzoeksrapport van het begin af aan begeleid heeft. Tevens gaat onze dank uit naar co-beoordelaar Sigrid Vorrink voor haar opbouwende feedback.

José Boekelmans & Thérèse Rietveld

Mei 2013

Samenvatting

Probleemstelling

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu signaleert een toenemend gebruik van fractionele lasers voor cosmetische doeleinden waaronder rimpelreductie. Een onderzoek naar de effectiviteit van de niet- ablatieve fractionele laser voor huidveroudering is van belang omdat binnen de Huidtherapie steeds meer vraag naar huidverjonging/ verbetering is. De behandeling is echter kostbaar en daarom is het relevant voor zowel de behandelaar als de patiënt om te weten of daadwerkelijk positieve resultaten bereikt worden.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoeksrapport is om de effectiviteit van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering vast te stellen.

Vraagstelling

Wat is het effect van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering?

Materiaal en Methoden

Bij dit literatuuronderzoek zijn met de volgende MeSH termen gezocht:

Skin Rejuvenation, Fractional Laser, Non- Ablative, Wrinkles, Skintexture, Aging Skin, 1550 nanometer, Fractional Photothermolysis.

In databanken zoals Pubmed, Cinahl, Worldcat, Lucas, Google Scholar en Cochrane is gezocht naar wetenschappelijke artikelen met een Level of Evidence van 1 tot en met 4.

Resultaten

Voor het beantwoorden van de vraagstelling zijn 5 Systematic Reviews en 3 Randomized Controlled Trials geïnccludeerd. De geconstateerde verbeteringen in collageenaanmaak varieerden van 25% tot 75% en werden veroorzaakt door een verhoogde werking van fibroblasten ten gevolge van wondgenezing. Gemiddeld werd een verbetering van 50% waargenomen. Uit de resultaten bleek een minimale incidentie van bijwerkingen en complicaties.

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat de niet- ablatieve fractionele laser een positief effect heeft op de verouderde huid ten gevolge van een verhoogde collageenaanmaak. Hierbij zijn zowel oppervlakkige, gemiddelde als diepe rimpels behandelbaar.

Summary

Problem thesis

The National Institute for Public Health and Environment signals an increasing use of fractional lasers for cosmetic purposes including wrinkle reduction. A study of the effectiveness of non-ablative fractional laser for skin aging is significant because of the increasing demand for skin rejuvenation. The treatment is expensive and therefore it is significant for practitioner and patient to know if effectively positive results have been achieved.

Objective

The purpose of this literature research is to determine the effectiveness of the non-ablative fractional laser for skin rejuvenation.

Research question

What is the effect of the non-ablative fractional laser for skin rejuvenation?

Methods

This literature research was searched with the following MeSH terms: Skin Rejuvenation, Fractional Laser, Non-Ablative, Wrinkles, Skin Texture, Aging Skin, 1550 nanometers, Fractional Photothermolysis. This research is a qualitative research. An answer on the research question was based on found scientific articles. Pubmed, Cinahl, Worldcat, Lucas, Google Scholar and the Cochrane are databases which is sought for articles with a high Level of Evidence.

Results

There are 5 Systematic Reviews and 3 Randomized Controlled Trials included in this research to answer the research question. The improvements measured in collagen synthesis ranged from 25% to 75%, and were caused by an increased activity of fibroblasts as a result of wound healing. On average, an improvement in collagen synthesis of 50% was observed. The results showed a minimal incidence of side effects and complications.

Conclusion

It can be concluded that the non-ablative fractional laser has a positive effect of skin aging. Both superficial, medium and deep wrinkles are treatable.

Inhoudsopgave

Inleiding.....	7
Leeswijzer.....	8
Definiëring Centrale Begrippen.....	9
Materiaal en methode.....	11
Onderzoekstype en onderzoeksdesign	11
Materiaalverzameling.....	11
Kwaliteitsbeoordeling.....	13
Datapreparatie/ Analyse beslissingen	13
CBO Beoordelingslijsten	13
Resultaten	14
Discussie.....	20
Vergelijken van onderzoeksresultaten	20
Conclusie	22
Aanbeveling	23
Literatuurlijst.....	24
Bijlagen	26
Bijlage 1 Zoekstrategie	27
Bijlage 2 Flowdiagram.....	29
Bijlage 3 Overzicht geïnccludeerde artikelen	30
Bijlage 4 Datapreperatie	32
Bijlage 5 CBO Beoordelingslijsten.....	40
Bijlage 6 Individuele discussie Thérèse Rietveld	42
Bijlage 7 Individuele discussie José Boekelmans.....	44

Inleiding

Huidveroudering is een gevolg van vele intrinsieke en extrinsieke factoren. Intrinsieke veroudering is vanuit de genen vastgelegd en niet beïnvloedbaar. Onder extrinsieke invloeden worden een opstapeling van verschillende factoren vanuit de omgeving verstaan. Factoren als blootstelling aan ultraviolet straling, contact met wind, (zout)water, chemische stoffen en inwerking van rook spelen hierin een grote rol. Ultraviolet straling afkomstig van zonlicht levert de grootste bijdrage aan huidveroudering. Tekenen die kenmerkend zijn voor huidveroudering zijn verlies van elasticiteit, rimpels, verslapping van de huid, verslechtering van de bloedcirculatie, langzamere celdeling, het verlies van vocht in de huid, droogte door afname van zweet- en talgklieren en pigmentvlekken (de Groot, Toonstra & Rijswijk, 2007; Sillevius Smitt, van Everdingen, van der Horst & Starink, 2009).

Door Nouveau- Richard en collega's (2005) is een onderzoek naar de prevalentie van rimpels in het gezicht verricht. Hieruit bleek dat 32,5% van de mensen in de leeftijd van 20 tot 30 jaar rimpels in het gezicht hadden. In de leeftijd van 31 tot 40 jaar is dit 67%. Naarmate de leeftijd verhoogt neemt de prevalentie van rimpels in het gezicht beduidend toe. Bij mensen in de leeftijd van 41 tot 50 jaar zijn rimpels bij 82,5% van de mensen aangetoond. Bij de leeftijd van 51-60 jaar zijn bij alle mensen rimpels aangetoond (uitslag = 100%). Over het algemeen genomen beginnen mensen bij de leeftijd van 35-40 jaar, zich zorgen te maken of last te krijgen over het ontstaan van rimpels (Sillevius Smitt et al., 2009).

In de literatuur wordt veel onderzoek gedaan naar huidverjonging middels de CO2 laser (10.600nm) en de ablatieve fractionele laser (2940nm) (Tierney, Kouba & Hanke, 2009). De behandeling met de CO2 laser en de ablatieve fractionele laser wordt vaak als de 'gouden standaard' bij de behandeling van huidveroudering gezien. De traditionele CO2 laser werd in 1990 het eerst gebruikt ter behandeling van de verouderde huid. De CO2 laser heeft een golflengte van 10.600nm en maakt minuscule gaatjes in de dermis waarbij de epidermis wordt verdampt. Vandaar de naam ablatieve fractionele laser. Door deze behandeltechniek wordt de huid gestimuleerd om collageen en elastine aan te maken. Door de vele bijwerkingen en complicaties die de CO2 laser veroorzaakte, is echter veel onderzoek gedaan naar andere ablatieve fractionele laser- behandel mogelijkheden. Hieruit kwam de ablatieve fractionele laser voort die dezelfde werking heeft als de verouderde CO2 laser maar een golflengte heeft van 2940nm. Ondanks de goede resultaten die met de 10.600nm en 2940nm werden bereikt, werden toch veel bijwerkingen en complicaties zoals infecties, pigmentveranderingen en littekenvorming waargenomen. In 2003 wordt het eerst gesproken over de niet- ablatieve fractionele laser met een golflengte van 1440nm en 1550nm. Zowel de golflengte als de techniek is beduidend anders in vergelijking met de ablatieve fractionele lasers. Het verschil met de ablatieve fractionele laser technieken is dat de niet- ablatieve fractionele laser de epidermis niet verdampt maar enkel minuscule gaatjes maakt in de dermis. De epidermis wordt hierbij niet verdampt en blijft intact, dit resulteert in een kortere herstelperiode, minder complicaties en bijwerkingen in vergelijking met de verouderde ablatieve fractionele lasertechnieken (Ming & Kimyai- Asadi, 2008) Door deze minuscule gaatjes vindt een wondgenezing plaats die zorgt voor een activatie van de fibroblasten. Deze fibroblasten zijn verantwoordelijk voor een verhoogd aanmaak van collageen en elastine. Hierdoor is de niet- ablatieve fractionele laser een goede aanvulling binnen de gebruikte lasers voor huidveroudering (Bodendorf, Grunewald, Wetzig, Simon & Paasch, 2009; Alexiades- Armenakas, Dover & Arndt, 2008; Allemann & Kaufman, 2009; Goel, Krupashankar, Aurangabadkar, Nischal, Omprakash, & Mysore, 2011; Tannous, 2007; Brightman et al., 2009).

De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar het effect van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering. De uitkomsten van deze onderzoeken gaven vrijwel altijd een positief effect in collageenaanmaak weer (Laubach, Tannous, Anderson & Manstein, 2006; Fournier, Lagarde, Turlier, Courrech & Mordon, 2004). Ondanks de geconstateerde positieve resultaten in het verleden, wordt nog steeds onderzoek gedaan naar het effect van de niet- ablatieve fractionele laser bij huidveroudering anno 2013. Dit rapport is van toegevoegde waarde omdat een bundeling gemaakt wordt van zowel oudere als vernieuwende onderzoeken en deze resultaten met elkaar vergeleken worden. Eveneens beschrijft dit rapport specifiek de resultaten op huidveroudering van de niet- ablatieve fractionele laser 1440nm en 1550nm en wordt binnen de onderzoeken gebruik gemaakt van verschillende meetmethodes.

Aanleiding tot het schrijven van dit onderzoek is om een bijdrage te kunnen leveren aan de beschikbare kennis wat betreft de niet- ablatieve fractionele lasers. Dit onderzoeksrapport is geschreven voor huidtherapeuten en huidtherapeuten in opleiding. Eveneens kan dit rapport interessant zijn voor dermatologen, plastisch chirurgen, huisartsen en andere (para)medici.

Behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser wordt steeds populairder, het is daarom van belang en noodzaak om kennis hierover te verspreiden. De behandeling is kostbaar, daarom is het relevant voor zowel de behandelaar als de patiënt om te weten of daadwerkelijk positieve resultaten bereikt worden (Peterson & Goldman, 2011; Bijwaard & Stoop, 2009; Alexiades- Armenakas et al., 2008; Teirlinck, Vaartjes, & van Ardenne, 2011).

Na aanleiding van de hierboven beschreven probleemstelling is de volgende vraagstelling ontstaan.

Wat is het effect van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering?

Dit onderzoek richt zich op de effectiviteit van de niet-ablatieve fractionele laser voor huidveroudering bij de Fitzpatrick huidtype I t/m IV. In dit onderzoek zal de effectiviteit van een behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser voor rimpelvermindering, verbetering van huidtextuur en collageenstructuur, aangetoond worden wanneer sprake is van een percentage hoger dan 40%. Aangezien de behandelingen kostbaar en intensief zijn is een verbetering lager dan 40% niet voldoende en minimaal in vergelijking met de behandeling.

Leeswijzer

In het eerstvolgende gedeelte zal de aanpak en de methode van uitvoeren van het onderzoek aan bod komen. Vervolgens zullen de resultaten vanuit de verschillende wetenschappelijke studies weergegeven worden. Vanuit de resultaten wordt een discussie en conclusie beschreven. Hieruit volgt een aanbeveling. Als laatst is een literatuurlijst met alle gebruikte wetenschappelijke studies ingevoegd. Overige documenten die gebruikt zijn tijdens het onderzoeksrapport zoals CBO beoordelingslijsten en datapreparatie, zijn te vinden in de bijlagen.

Definiëring Centrale Begrippen

Fractionele photothermolysis:

Andere benaming voor de behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser (Goel et al., 2011).

Niet- ablatieve fractionele laser

Een fractionele laser die de epidermis niet verdampt en beschadigd. De behandelde huid herstelt snel. Andere benamingen voor deze laser zijn: non-fractional laser of non-ablative fractional laser (Bodendorf et al., 2009).

Ablatieve fractionele laser

Een fractionele laser die de gehele epidermis verdampt en beschadigd. Deze ablatieve fractionele laser staat bekend als de CO2 laser (10.600 nm). Een nieuwer type ablatieve fractionele laser werkt met 2940nm (Bodendorf et al., 2009).

1440-1550 nm (nanometers)

Gebruikte golflengte van de niet- ablatieve fractionele laser. De nanometers kunnen ook wel aangeduid worden als de indringdiepte van de laser in de huid (Bodendorf et al., 2009).

Huidveroudering

Het natuurlijke proces van de veroudering van de huid. Meestal onderhevig aan meerdere factoren. Onder huidveroudering valt verandering in huidtextuur, collageenstructuur en rimpelvorming (Van Vloten, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemze, 2000).

MTZ zone

Micro Thermale Zone: zeer kleine diepe cilindervormige behandelzones (Graber, Tanzi & Alster, 2008).

Thermisch effect/schade

De schade die in de huid gemaakt wordt door de warmte van de laser, de absorptie van het laser licht zorgt voor deze schade (van Dillen, Bijwaard, de Waard- Schalkx, & Stoop, 2011).

Epidermis

Medische benaming voor de opperhuid. Dit is de bovenste huidlaag. Deze huidlaag bevat 4 soorten cellen die verantwoordelijk zijn voor de barrière, afweer, pigment, structuurvorming en tastzin (Van Vloten et al., 2000; Sillevs Smitt et al., 2009).

Dermis

Medische benaming voor de lederhuid, deze laag bevindt zich onder de epidermis en bestaat uit twee lagen. De stratum papillare is verantwoordelijk voor de doorbloeding van de epidermis. De stratum reticulare bevat collageen en elastinevezels (Van Vloten et al., 2000; Sillevs Smitt et al., 2009).

Subcutis

Medische benaming voor het onderhuidbindweefsel. Deze laag bevindt zich onder de dermis en bevat vetcellen en ligt gerangschikt in een netwerk van bindweefsel. In dit netwerk bevinden zich de zenuwen, de arteriën, de venen en zweetklieren (Van Vloten et al., 2000; Sillevs Smitt et al., 2009).

Fibroblasten

De fibroblast is de belangrijkste cel van het bindweefsel. Fibroblasten zijn verantwoordelijk voor de synthese van alle elementen van de extracellulaire matrix: zowel het collageen, elastische en reticulare vezels. (Sillevs Smitt et al., 2009).

Collageen

Is verantwoordelijk voor de stevigheid en elasticiteit van de huid. Na het 25ste levensjaar neemt de productie van collageen af. Hierdoor veroudert de huid, ontstaan rimpels en wordt de huid slapper. Ook de effecten van buitenaf hebben een grote invloed op de huid (Van Vloten et al., 2000).

Collageen synthese

De aanmaak van nieuw collageen (Rinaldi, 2008).

MENDs

Microscopic Epidermal Necrotic Debris, ook wel ronde dermale en epidermale weefselresten. Deze schilferen binnen een week van de huid af (Laubach et al., 2006).

Materiaal en methode

In dit hoofdstuk is te lezen wat de keuze is geweest voor het onderzoekstype/design. Zowel de aanpak als het zoeken naar geschikte literatuur wordt in dit hoofdstuk besproken. De verschillende zoekacties zijn omschreven in de zoekstrategie (bijlage 1).

Onderzoekstype en onderzoeksdesign

Het onderzoeksrapport is een beschrijvende literatuurstudie. Om een antwoord te krijgen op de onderzoeksvraag is gezocht naar literatuur met een zo'n hoog mogelijk Level of Evidence (Kuiper, Verhoef, Cov & de Louw, 2012). De literatuur die gebruikt wordt is zowel kwantitatief als kwalitatief. Voor dit onderzoekstype en design is gekozen omdat op deze manier een bundeling wordt gemaakt van verschillende type onderzoeken en hierdoor het beste antwoord gegeven kon worden op de onderzoeksvraag.

In dit literatuuronderzoek wordt gesproken over huidveroudering. Onder huidveroudering in dit rapport valt: verandering in huidtextuur, collageenstructuren en rimpelvorming.

Materiaalverzameling

Databanken en referenties

Voor het vinden van wetenschappelijke artikelen zijn verschillende databanken geraadpleegd. De literatuurlijsten van de gevonden artikelen zijn gescreend om eventuele artikelen te kunnen gebruiken. Daarnaast zijn dubbele onderzoeken binnen de Systematic Reviews geselecteerd zodat deze resultaten niet dubbel worden meegewogen. De algemene conclusie van de geïnccludeerde Systematic Reviews zijn kritisch gescreend wanneer sprake was van dubbele onderzoeken.

Databanken:

- PubMed (Sommige artikelen ook verkregen with UBULink)
- Cochrane Library
- Lucas
- World Cat (with UBULink)
- Cinahl (with UBULink)
- Google Scholar

Afbakening en limits:

Om tot de juiste informatie te komen is gewerkt met limits, deze bestonden uit:

- Het onderzoek is verricht bij mensen
- Het artikel is in leesbare taal geformuleerd (Duits, Engels en Nederlandstalig)
- Gepubliceerd in de periode van 2008- 2013
- Abstract tekst verkrijgbaar
- Full Tekst verkrijgbaar
- Het onderzoek is gerelateerd aan de onderzoeksvraag

Inclusiecriteria:

- Mannen en vrouwen met huidveroudering zowel de huidtextuur, collageenstructuren als rimpelvorming
- Fitzpatrick I t/m IV
- Onderzoeken waar wordt gewerkt met de niet- ablatieve fractionele laser 1440nm en 1550nm
- Artikelen die gepubliceerd zijn vanaf 2008.
- De artikelen die gebruikt worden voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag zijn niet lager dan niveau 4 gerelateerd aan het Level of Evidence volgens Kuiper en collega's (2012). Artikelen die gebruikt zijn voor het schrijven van achtergrondinformatie zijn niet lager dan niveau 6 (Kuiper et al., 2012).

Exclusiecriteria:

- Artikelen met een lager Level of Evidence dan 6 (Kuiper et al., 2012).
- Onderzoeken waar gebruik wordt gemaakt van de ablatieve fractionele laser
- Onderzoeken waar gebruikt wordt gemaakt van andere nanometers dan 1440nm en 1550nm
- Onderzoeken op dieren.

Zoekstrategie:

Zoals hier boven beschreven, is gezocht in meerdere databanken en is gewerkt met limits en in- en exclusiecriteria. In bijlage 1 is een duidelijk overzicht van het resultaat van het zoekproces weergegeven. In bijlage 2 bevindt zich de Flowdiagram die een weergave geeft van het gehele proces van artikelen zoeken. Na dit proces te hebben doorlopen zijn de artikelen zeer grondig gelezen, samengevat en beoordeeld. Op deze manier kon het Level of Evidence bepaald worden aan de hand van de indeling volgens Kuiper en collega's (2012). Zie voor een beschrijving van Level of Evidence volgens Kuiper en collega's (2012) tabel 6 bijlage 4.

Kwaliteitsbeoordeling

Datapreparatie/ Analyse beslissingen

Nadat de artikelen grondig zijn gelezen is per artikel bekeken of het aansluit op de onderzoeksvraag. Vervolgens is van ieder artikel een samenvatting gemaakt. Hierin worden de belangrijkste uitkomsten en informatie vanuit het onderzoek besproken. Dit betrof alleen de artikelen die gebruikt werden voor het schrijven van de Resultaten en Conclusie. Een schema van deze datapreparatie is weergegeven in bijlage 4.

CBO Beoordelingslijsten

Na de datapreparatie is elk artikel apart beoordeeld door middel van de beoordelingslijsten van het CBO. Voor de verschillende soorten onderzoeken werden verschillende beoordelingslijsten gebruikt. Zo werden de Systematic Review's beoordeeld met de beoordelingslijsten voor 'Systematic Review van Randomised Controlled Trials' en de RCT's werden beoordeeld met de beoordelingslijsten voor 'Randomised Controlled Trials'. De uitkomsten staan in bijlage 5 weergegeven, evenals de vragen die onderdeel uitmaken van de beoordelingslijsten.

Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten, van de studies die geïnccludeerd zijn in dit rapport, beschreven. Om antwoord te kunnen geven op de vraagstelling zijn 8 artikelen geïnccludeerd, waarvan 5 Systematic Reviews en 3 Randomized Controlled Trials. Een overzicht van alle geïnccludeerde wetenschappelijke artikelen wordt weergegeven in bijlage 3. De resultaten van deze artikelen worden weergegeven in tabel 1 en tabel 2.

Een Systematic Review is een bundeling van meerdere onderzoeken. Een Randomized Controlled Trial is een op zichzelf staand onderzoek. De vijf geïnccludeerde Systematic Reviews wegen hierdoor zwaarder mee in de conclusie in tegenstelling tot de geïnccludeerde Randomized Controlled Trials.

De deelnemers, de toegepaste therapie, duur van onderzoek, meting en resultaten van de 3 Randomized Controlled Trials worden in onderstaande tabel weergegeven.

Onderzoek	Aantal deel-nemers	Therapie	Duur van onderzoek	Metingen	Resultaten collageenstructuur/ rimpelvermindering
Saedi et al. 2012	20 patiënten (19 ♀ & 1 ♂)	Niet-ablatieve fractionele laser 1440nm Low Energy 4mJ/pulse. Spotsize: 150µm en 500 MTZ's/cm²/pulse.	6 behandelingen met een interval van 2 weken.	7 meetmomenten: foto's voorafgaand elke behandeling. Effect beoordeeld middels de Fitzpatrick Wrinkle Scale (1 t/m 9). Beoordeling van onderzoekers werd genoteerd.	- Wrinkle Scale wees een gemiddelde verbetering uit. - Pore Score: 17% verbetering na 6 behandelingen. - De verbetering in algemene huidtextuur was zeer significant ($p < .002$). - De totale verbetering van collageenstructuren, huidtexturen en huidverjonging 2 weken na de laatste behandeling is 51% -75%. - De significante verbetering op het totaalbeeld (collageenstructuren, huidtexturen en huidverjonging) kwam neer op een $P = .001$.

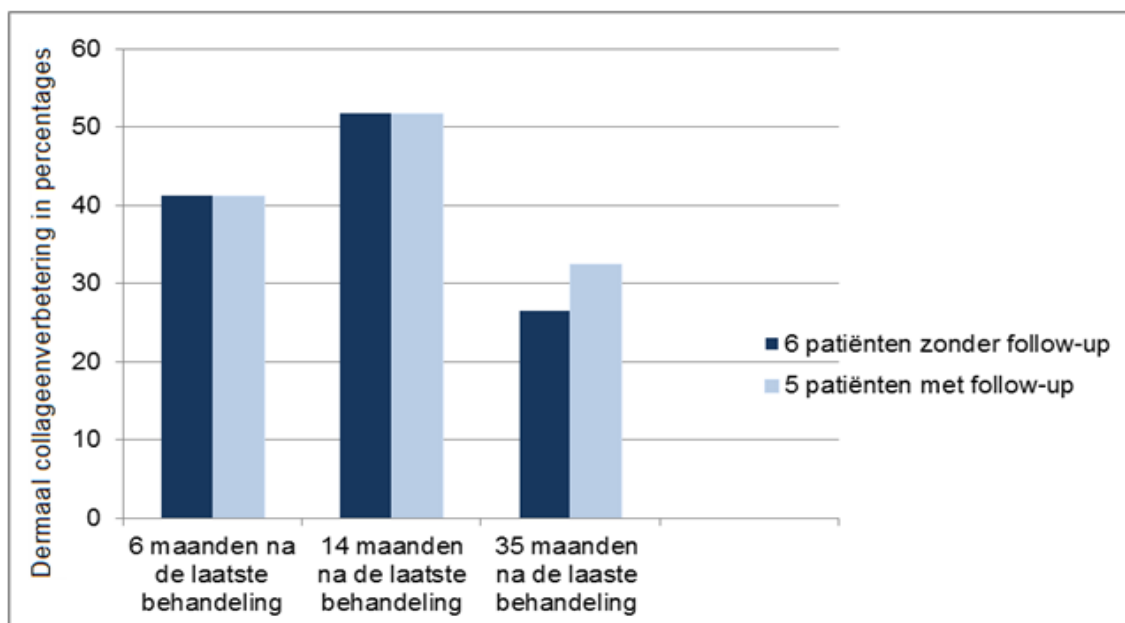
Laubach et al., 2006	12 patiënten	Niet-ablatieve fractionele laser 1500nm 5 mJ, 1.600 MTZ's/ cm².	1 behandeling.	De behandelplek werd getatoeëerd om het te behandelen gebied te herkennen. 1 uur, 1 dag, 3 dagen, 5 dagen, 7 dagen en 3 maanden na de behandeling werden biopten genomen op 4 plekken. Een controlebiopt is genomen na 3 maanden.	- Resultaat na 1 uur: sprake van intact Stratum Corneum, MTZ zone's zichtbaar - Resultaat na 1 dag: dichtheid van collageen zichtbaar. - 3 dagen na de behandeling: dermaal collageen zichtbaar. - 5 dagen: dermaal collageen zichtbaar. - 7 dagen: sprake van toegenomen epidermale dikte, dermaal collageen is gewijzigd. Sprake van toegenomen vasculaire vorming. - 0 tot 3 maanden na de behandeling: significante verbetering in collageenaanmaak. - 3 maanden na de behandeling: geen bewijs meer voor resterende kegels van gewijzigd collageen. De elastische vezels houden hun structuur. Het collageen is volledig vervangen. - P = onbekend
Fournier et al., 2004	11 patiënten	Niet-ablatieve fractionele Er:glass laser 1540nm en 1,54um. 4mm spotsize	5 behandelingen met een interval van 6 weken. 5 gerandomiseerde pt. ondergingen 2 follow-up behandelingen (14 & 20 maanden na de laatste behandeling).	4 rimpels werden gemarkeerd met inkt om telkens dezelfde rimpels te behandelen. Siliconenafdrukken werden genomen voor en na elke behandeling.	- 6 maanden na de laatste behandeling een verbetering van 41,21% (bij alle 11 van de patiënten) - Een verbetering van 51,76% na 14 maanden na de laatste behandeling - Na 35 maanden na de laatste behandeling een verbetering van 29,87% bij alle 11 van de patiënten - De follow-up groep heeft een langer effect na 35 maanden (zie figuur 1) - P = onbekend

Tabel 1 Overzicht van de resultaten van de geïnccludeerde Randomized Controlled Trials

In het onderzoek van Saedi en collega's (2012) werden de patiënten voorafgaand gescreend aan de hand van bepaalde criteria. Alle patiënten hadden zowel periorale als periorbitale rimpels. De bijwerkingen en complicaties werden genoteerd en bijgehouden. De scores kwamen overeen met de resultaten van de onderzoekers als het resultaat weergegeven via de foto's. Na de behandeling werd milde erytheem en oedeem geconstateerd. Twee weken na de laatste behandeling hadden 6 patiënten 30% milde erytheem, 10% had last van een droge huid, 5% van schilfering. Volgens Saedi en collega's (2012) is de niet- ablatieve fractionele laser een effectieve en veilige behandeling voor de vermindering van rimpels en verbetering van de algehele gelaatstextuur.

Laubach en collega's (2006) hebben een onderzoek uitgevoerd op de onderarm. Naast de bipten werd met een bepaalde microscoop gekeken naar de histologie van de huid. De bipten werden blind beoordeeld door twee derma-pathologen. Lichte erytheem op de huid is zichtbaar 3 dagen na de behandeling. Behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser 1500nm zorgt voor weefselherstel in de dermis door de aangerichte thermische schade. De epidermis herstelt binnen 7 dagen.

In het onderzoek van Fournier en collega's (2004) werden patiënten met periorale en periorbitale rimpelvorming en Fitzpatrick huidtype I-VI behandeld. Bijwerkingen en complicaties zoals pigmentstoornissen en littekenvorming werden genummerd en genoteerd voor en na de behandeling. Geen bijwerkingen/ complicaties zijn gemeld. Ter illustratie zijn de uitkomsten van het onderzoek van Fournier en collega's (2004) weergegeven in figuur 1. Volgens Fournier en collega's (2004) is behandeling met de niet- ablatieve Er:Glass 1550nm fractionele laser een effectieve en veilige methode om rimpels te verminderen en collageenstructuren te verbeteren. Hierdoor kan huidverjonging worden gerealiseerd. De effecten houden minimaal 35 maanden aan en nemen geleidelijk af.



Figuur 1. Weergave van collageenverbetering in percentages na 6,14 en 35 maanden opgedeeld in twee groepen: niet follow-up groep en follow-up groep.

Een overzicht van de resultaten van Systematic Reviews worden beschreven in onderstaand tabel.

Onderzoek	Aantal studies in onderzoek	Studies geïnccludeerd (niet- ablatieve fractionele lasers 1440nm – 1550nm) (effect en complicaties)	Resultaten collageenstructuur/ rimpelvermindering
Alexiades-Armenakas et al., 2012	96	4	- 4 van de 4 studies wijzen een significante verbetering in collageenaanmaak uit. - 1 van de 4 studies wijst weinig bijwerkingen zoals infecties en pigmentaties uit. - Zowel milde, gemiddelde als ernstige rimpels kunnen behandeld worden - Verhoogde groei van fibroblasten en stamcel verbetering is waargenomen - Meerdere behandelingen zijn nodig voor een zichtbaar resultaat collageenstructuren, huidtexturen en huidverjonging - P = onbekend
Tierney et al., 2009	42	4	- 4 van de 4 studies wijzen een verbetering uit in collageenaanmaak. - 1 studie wijst een verbetering uit in huidverstrakking. 1 maand na de behandeling: afname van huidverstrakking, 54% zichtbaar effect aangetoond. 3 maanden: huidverstrakking volledig afgenomen, algemene verbetering van 34%. Verbetering van algehele huidtextuur 47%. - 1 van de 4 studies heeft een verbetering van 51% tot 75% na 9 maanden in dichtheid van dermaal collageen geconstateerd ($p < .001$) - Alle studies wijzen een groot voordeel van bijwerkingen/ complicaties uit in tegenstelling tot ablatieve fractionele lasers. - Oppervlakkige periorale rimpels zijn beter behandelbaar dan diepe periorale rimpels. - Onderzoek handen: 25% tot 50% vermindering van huidveroudering na 3 maanden. - Nauwelijks tot niet waargenomen bijwerkingen/ complicaties zoals littekenvorming, erytheem, pigmentstoornissen. - P= onbekend

Peterson & Goldman, 2011	85	9	- 8 van de 9 studies wijzen een toename van collageen uit en blijkt geschikt te zijn voor toepassing van milde tot ernstige huidveroudering (oppervlakkig tot diepe rimpels) - 1 onderzoek wijst minimale kans op bijwerkingen en complicaties uit zoals littekenvorming en pigmentstoornissen. - Bij 1 onderzoek werd bij 82% van de behandelde patiënten erytheem en oedeem geconstateerd, 1/3^{de} toonde pruritus, 26,6% had last van tijdelijke pigmentaties. - Vereiste interval voor zichtbaar effect: om de 4 weken - VAS Score 4,6 - P= Onbekend
Metelitsa & Alster, 2010	42	17	- Alle studies wijzen een minimale kans op bijwerkingen en complicaties zoals littekenvorming, infecties en blijvende pigmentaties uit. - Inherent aan de lage kans op bijwerkingen/ complicaties is het verminderde resultaat - P = onbekend
Allemann & Kaufman, 2009	45	8	- 4 studies wijzen een significante verbetering uit - 1 studie wijst een significante verbetering uit van 25-50% in huidverjonging, een verhoogd aanmaak van dermaal collageen was histologisch zichtbaar 3 maanden na de laatste behandeling - Toepasbaar voor meerdere gebieden dan gelaat (bijv. nek en handen) - Korte termijn bijwerkingen: 100% erytheem, 82% oedeem, 86,6% droge huid, 26,6% tijdelijke verkleuring van de huid. Alle korte termijn complicaties verdwijnen 4 dagen na de laatste behandeling. - Lange termijn bijwerkingen: 1,87% acne, Herpes Simplex Virus 1,77% - P = onbekend

Tabel 2 Overzicht van de resultaten van de geïncludeerde Systematic Reviews

In een review van Alexiades- Armenakas en collega's (2008) wordt een lage incidentie van bijwerkingen en complicaties zoals pigmentstoornissen en littekenvorming aangetoond. De behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser voor huidveroudering wordt steeds populairder.

Volgens Tierney en collega's (2009) is sprake van een verhoogde aanmaak van collageen na behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser. Het is een toepasbare behandeling voor huidverjonging en het verbeteren van de algehele huidtextuur.

De algemene conclusie van Peterson en Goldman (2011) is dat alle huidtypes behandeld kunnen worden en dat meerdere behandelingen vereist zijn voor een positief effect op huidveroudering. Een zichtbare verbetering in collageenveranderingen is uitgewezen.

Volgens Metelitsa en Alster (2010) is een behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser effectief. Het behaalde resultaat met de behandeling door de niet- ablatieve fractionele laser is relatief laag. Een voordeel is dat de incidentie van bijwerkingen en complicaties zoals pigmentvorming, infecties en littekenvorming weinig wordt waargenomen.

Binnen de studie van Alleman en Kaufman (2009) beschreef 1 studie dat een behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser het meest effectief is bij Fitzpatrick Huidtype I- III. De behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser is de veiligste laserbehandeling voor huidveroudering voor Fitzpatrick Huidtype IV, V en VI. 1 onderzoek heeft zich gericht op de aantal interventies met daarbij de juiste interval. Onderzoek wees een positief effect in collageenaanmaak uit na 3 interventies met een interval van 3-4 weken.

Discussie

In dit hoofdstuk worden de onderzoeksresultaten die beschreven staan in het hoofdstuk “Resultaten”, met elkaar vergeleken. Tevens wordt een kritische terugblik gegeven op de gemaakte keuzes in het onderzoeksproces.

Vergelijken van onderzoeksresultaten

Alle Systematic Reviews tonen aan dat de niet- ablatieve fractionele laser zorgt voor huidverbetering in meer of mindere mate (Metelitsa & Alster, 2010; Tierney et al., 2009; Alleman & Kaufman, 2009; Alexiades- Armenakas et al., 2008; Peterson & Goldman, 2011). De geconstateerde verbeteringen in collageenaanmaak varieerden van 25% tot 75% en werden veroorzaakt door een verhoogde werking van fibroblasten ten gevolge van wondgenezing. Gemiddeld werd een verbetering van 50% waargenomen (Seadi et al., 2012; Alleman & Kaufman, 2009; Fournier et al., 2004; Tierney et al., 2009). De overige Randomized Controlled Trials wijzen eveneens een positief effect in collageenaanmaak uit bij huidveroudering (Laubach et al., 2006; Fournier et al., 2004; Saedi et al., 2012).

Binnen de 3 Randomized Controlled Trials zijn een aantal punten naar voren gekomen:

- Het eerst opvallende punt, is dat de onderzoeken op verschillende behandelgebieden zijn uitgevoerd. Fournier en collega's (2004) behandelen de periorale en periorbitale rimpels, Laubach en collega's (2006) hebben de onderarm behandeld. Door deze uiteenlopende behandelgebieden kan moeilijk gezegd worden welk effect de niet- ablatieve fractionele laser heeft op één specifiek gebied; zoals het gelaat.
- De behandelvariabelen binnen de wetenschappelijke studies zijn erg uiteenlopend. De laserinstellingen zoals de nanometers en de mJ waren in alle onderzoeken verschillend. Ook waren het aantal behandelingen, met de daarbij horende intervallen tussen de behandelingen, verschillend. Zo wordt binnen het onderzoek van Saedi en collega's (2012) gewerkt met 1440nm en 4mJ/pulse en hebben 6 behandelingen plaatsgevonden met een interval van 2 weken. Bij het onderzoek van Laubach en collega's (2006) is de instelling 1500nm en 5mJ/pulse en heeft 1 behandeling plaatsgevonden. Bij het onderzoek van Fournier en collega's wordt de behandeling uitgevoerd met 1540nm en 8 mJ/pulse en hebben 5 behandelingen plaatsgevonden met een interval van 6 weken. Hierdoor is niet te concluderen welke behandelvariabelen en laserinstellingen het beste resultaat geven en zo het meest effectief zijn.
- Een ander punt dat naar voren kwam is dat de onderzoeken van Laubach en collega's (2006) en van Fournier en collega's (2004) kleinschalig zijn uitgevoerd. Laubach en collega's behandelden 12 patiënten, Fournier en collega's (2004) behandelden 11 patiënten. Dit maakt de betrouwbaarheid van de uitkomsten van deze onderzoeken discutabel omdat met een kleine patiëntenpopulatie is gewerkt. De uitkomsten zouden kunnen verschillen wanneer een grotere patiëntenpopulatie wordt behandeld. Daarbij komt nog het feit dat deze onderzoeken geen van alle blind zijn uitgevoerd omdat laserbehandelingen niet blind uitgevoerd kunnen worden. Hierdoor kan getwijfeld worden aan de wijze van onderzoek en de beschreven resultaten.
- De resultaten die gemeten werden binnen de drie Randomized Controlled Trials zijn daarnaast moeilijk te vergelijken omdat met verschillende meetmethodes, gewerkt is met foto's en het nemen van biopten.

Alle Systematic Reviews geven een positief effect weer van de behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser op huidveroudering. Een toename van collageen, verbeterde huidverstrakking en huidtextuur werd geconstateerd. Een aantal punten zijn opgevallen:

Het eerste punt is, dat in de Systematic Review geschreven door Peterson en Goldman (2011) een verbetering wordt benoemd in collageenstructuur, huidtextuur en rimpelvermindering. In dit onderzoek is beschreven dat zowel oppervlakkige, gemiddelde en diepe rimpels behandeld kunnen worden. Dit wordt in andere onderzoeken echter niet bevestigd. Doordat alleen Peterson en Goldman (2011) deze uitkomsten beschrijven kan niet eenduidig gezegd worden welk type rimpels de beste indicatie hebben en of de behandeling bij de verschillende type rimpels hetzelfde resultaat oplevert. Daarnaast hebben Peterson en Goldman (2011) zich vooral gericht op het effect van de behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser op de borst, dit in tegenstelling tot Alexiades-Armenakas en collega's (2008), Tierney en collega's (2009), Metelitsa en Alster (2010) en Alleman en Kaufman (2010) die zich vooral op het gelaat richten. Alle studies wijzen een positief effect, uit maar door de verschillende behandelgebieden die beschreven worden, kan niet eenduidig gezegd worden welk effect de behandeling heeft op het gelaat. Om een zichtbaar positief effect te bereiken is het noodzakelijk om te weten hoeveel behandelingen en intervallen vereist zijn. Metelitsa en Alster (2010) en Peterson en Goldman (2011) beschrijven dit beiden, maar alleen Peterson en Goldman (2011) benoemen het vereiste intervalperiode voor het beste resultaat. Metelitsa en Alster (2010) benoemen het belang van meerdere behandelingen, maar benoemen geen cijfers. Hierdoor kan niet geconcludeerd worden hoeveel behandelingen en welke intervallen vereist zijn voor een zichtbaar positief effect.

Veel gevonden artikelen beschreven de behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser voor acne littekens, striae of pigmentatiestoornissen. Sommige artikelen waren niet Full Text verkrijgbaar en was niet altijd duidelijk of gezocht is in MEDline of Embase. In totaal zijn 5 Systematic Reviews en 3 Randomized Controlled Trials gevonden, waarvan 2 verouderd waren (2004 en 2006). Deze artikelen zijn geïnccludeerd vanwege de hoge relevantie voor het onderzoeksrapport. Deze 8 gevonden artikelen voldoen niet geheel aan de CBO beoordelingslijsten, de meeste artikelen zijn dan ook "twijfelachtig" tot "voldoende". Dit heeft vooral te maken met het feit dat vaak geen controlegroep aanwezig was, de onderzoeken niet blind zijn uitgevoerd/ gecontroleerd en de behandelgroepen erg variëren (van 11 tot 20 patiënten). Kijkend naar de Systematic Reviews is de beperking veelal dat de methode van zoeken en beoordelen van de onderzoeken ontbreekt.

Conclusie

In dit hoofdstuk wordt antwoord gegeven op de onderzoeksvraag van dit onderzoeksrapport.

Wat is het effect van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering?

Uit zowel de oudere als nieuwere publicaties blijkt dat de niet- ablatieve fractionele laser een positief effect heeft op huidveroudering (verbeteringen in huidstructuur en collageen-aanmaak) (Metelitsa & Alster, 2010; Laubach et al., 2006; Tierney et al., 2009; Alleman & Kaufman, 2009; Alexiades- Armenakas et al., 2008; Peterson & Goldman, 2011; Fournier et al., 2004; Seadi et al., 2012).

De geconstateerde verbeteringen in collageenaanmaak varieerden van 25% tot 75% en werden veroorzaakt door een verhoogde werking van fibroblasten ten gevolge van wondgenezing. Gemiddeld werd een verbetering van 50% waargenomen (Seadi et al., 2012; Alleman & Kaufman, 2009; Fournier et al., 2004; Tierney et al., 2009).

Zowel oppervlakkige, gemiddelde als diepe rimpels zijn behandelbaar. Gebieden anders dan het gelaat zoals armen, borst en décolleté zijn tevens geschikt voor de behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser (Alexiades- Armenakas et al., 2008; Peterson & Goldman, 2011; Laubach et al., 2006). Uit de literatuur blijkt dat de niet- ablatieve fractionele laser geschikt is voor behandeling van alle Fitzpatrick huidtypes.

Uiteraard zitten ook nadelen aan de behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser. Oedeem en erytheem treden vaak na de behandeling op (100% erytheem, 82% oedeem) (Alleman & Kaufman, 2009).

Om een verhoogd collageenaanmaak te constateren zijn minimaal 3 behandelingen vereist met een interval van 4 weken. Dit betekent dat pas na 12 weken een positief effect bereikt is (Peterson & Goldman, 2011).

Al met al is een behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser voor huidverjonging een goede aanvulling in de huidtherapeutische praktijk.

Aanbeveling

Naar aanleiding van het onderzoek, de discussie en conclusie zijn de volgende aanbevelingen naar voren gekomen.

Onderzoek naar lange termijn resultaten zou moet uitwijzen of het effect van een behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser blijvend is of snel afneemt. Dit omdat een behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser erg kostbaar is en niet wordt vergoed door de zorgverzekeraar.

Daarnaast is het een aanbeveling om onderzoek uit te voeren naar verschillende type rimpels zoals beschreven in de Fitzpatrick Wrinkle Scale lijst. Op deze manier wordt meer duidelijkheid verschaft welke type rimpels het beste behandeld kunnen worden en kan hierdoor (indien nodig) het verwachtingspatroon van de patiënt bijgesteld worden.

Het is van belang om onderzoek uit te voeren naar de effectiviteit van de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering met een grotere patiëntenpopulatie ($n = >50$). Dit om uit te sluiten dat de bewezen effectiviteit berust op toeval en daardoor twijfelachtig is.

Sinds 1 januari 2011 is de huidtherapeut direct toegankelijk (DTH), vandaar dat het noodzakelijk is om als huidtherapeut over kennis van de niet- ablatieve fractionele laser te beschikken. Op deze manier is de huidtherapeut in staat zelf verantwoordelijkheid te nemen en de patiënten goed in te lichten. Hierom is het van belang om binnen de opleiding Huidtherapie meer lesstof te creëren gerelateerd aan de niet- ablatieve fractionele laser. De werking en het effect is binnen de opleiding vrij onbekend. Dit zou aangeboden kunnen worden tijdens de colleges en eventueel binnen de huidtherapeutische stages.

Literatuurlijst

Alexiades-Armenakas, M. R., Dover, J. S., & Arndt, K.A. (2008). The spectrum of laser skin resurfacing: Nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *The American Academy of Dermatology*, 58, 719-37.

Allemand, I. B., & Kaufman, J. (2009). Fractional photothermolysis—an update. *Springer-Verlag London, Lasers Med Sci*, 25, 137–144.

Bijwaard, H., & Stoop, P. (2009). Cosmetische toepassingen van lasers buiten de reguliere gezondheidszorg: Aanbevelingen voor veilig en verantwoord gebruik. *RIVM*.

Bodendorf, M. O., Grunewald, S., Wetzig, T., Simon, J. C., & Paasch, U. (2008). Fractional laser skin therapy. *Journal of the German Society of Dermatology*, 7, 301-308.

Brightman, L. A., Brauer, J. A., Anolik, R., Weiss, E., Karen, J., Chapas, A., Hale, E., Bernstein, L., & Geronemus, R. G. (2009). Ablative and Fractional Ablative Lasers. *Dermatology Clinics*, 27, 479-489.

van Dillen, T., Bijwaard, H., de Waard- Schalkx, I., & Stoop, P. (2011). *Gebruik van lasers binnen ziekenhuizen*. RIVM Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Fournier, N., Lagarde, M. J., Turlier, V., Courrech, L., & Mordon, S. (2004). A 35-month profilometric and clinical evaluation of non-ablative remodeling using a 1540-nm Er:glass laser. *Cosmetic Laser Therapy*, 6, 126–130.

Goel, A., Krupashankar, D. S., Aurangabadkar, S., Nischal, K. C., Omprakash, H. M., & Mysore, V. (2011). Fractional Laser in Dermatology- Current status and recommendations. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 3, 369 – 380.

Graber, E. M., Tanzi, E. L., & Alster, T. S. (2008). Side Effects and Complications of Fractional Laser Photothermolysis: Experience with 961 Treatments. *The American Society for Dermatologic Surgery, Inc.*, 34, 301- 307.

de Groot, A. C., Toonstra, J., & Rijswijk, E. (2007). Huidafwijkingen bij ouderen. *Bijblijven*, 3, 4-13.

Kuiper, C., Verhoef, J., Cov, K., & de Louw D,. Evidence- Based practice voor paramedici. (2012). Den Haag: LEMMA

Laubach, H. J., Tannous, Z., Anderson, R. R., & Manstein, D. (2006). Skin Responses to Fractional Photothermolysis. *Lasers in Surgery and Medicine*, 38, 142-149.

Metelitsa, A. I., & Alster, T. S. (2010). Fractionated Laser Skin Resurfacing Treatment Complications: A Review. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 36, 299–306.

Ming, H. J., & Kimyai- Asadi, A. (2008). Fractional Photothermolysis: A Review and Update. *Semin Cutan Medical Surgery*, 27, 63-71.

Nouveau- Richard, S., Yang, Z., Mac- Mary, S., Li, L., Bastien, P., Tardy, I. et al., (2005). Skin ageing: A comparison between Chinese and European populations: A pilot study. *Journal of Dermatological Science*, 40, 187-193.

Peterson, J. D., & Goldman, P. G. (2011). Rejuvenation of the Aging Chest: A Review and Our Experience. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 37, 555–571.

Rinaldi, F. (2008). Laser: A Review. *Clinics in Dermatology*, 26, 590- 601.

Saedi N., Petrell, K., Arndt, K., & Dover, J. (2012). Evaluating facial pores and skin texture after low-energy nonablative fractional 1440-nm laser treatments. *The American Academy of Dermatology*, 68, 113-8.

Sillevis Smitt, J. H. , van Everdingen, J. J. E. , van der Horst, H. E. , & Starrink, M. (2009). *Dermatovenereologie voor de eerste lijn*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Tannous, Z. (2007). Fractional Resurfacing. *Clinics in Dermatology*, 25, 480-486.

Teirlinck, C. J. P. M., Vaartjes, S. R., & van Ardenne, E.M. (2011). *Laserveiligheid in de gezondheidszorg. Kwaliteitsdocument van de stichting Laserveiligheid in de Gezondheidszorg*. Stichting Laserveiligheid in de Gezondheidszorg.

Tierney, E. P., Kouba, D. J., & Hanke, W. (2009). Review of Fractional Photothermolysis: Treatment Indications and Efficacy. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 35, 1445–1461.

Van Vloten, W. A., Degreef, H. J., Stolz, E., Vermeer, B. J., & Willemze, R. (2000). *Dermatologie en Venereologie*. Maarsen: Elsevier Gezondheidszorg.

Bijlagen

1. Zoekstrategie
2. Flowdiagram
3. Overzicht geïnccludeerde artikelen
4. Datapreperatie
5. CBO Beoordelingslijsten
6. Individuele discussie Thérèse Rietveld
7. Individuele discussie José Boekelmans

Bijlage 1 Zoekstrategie

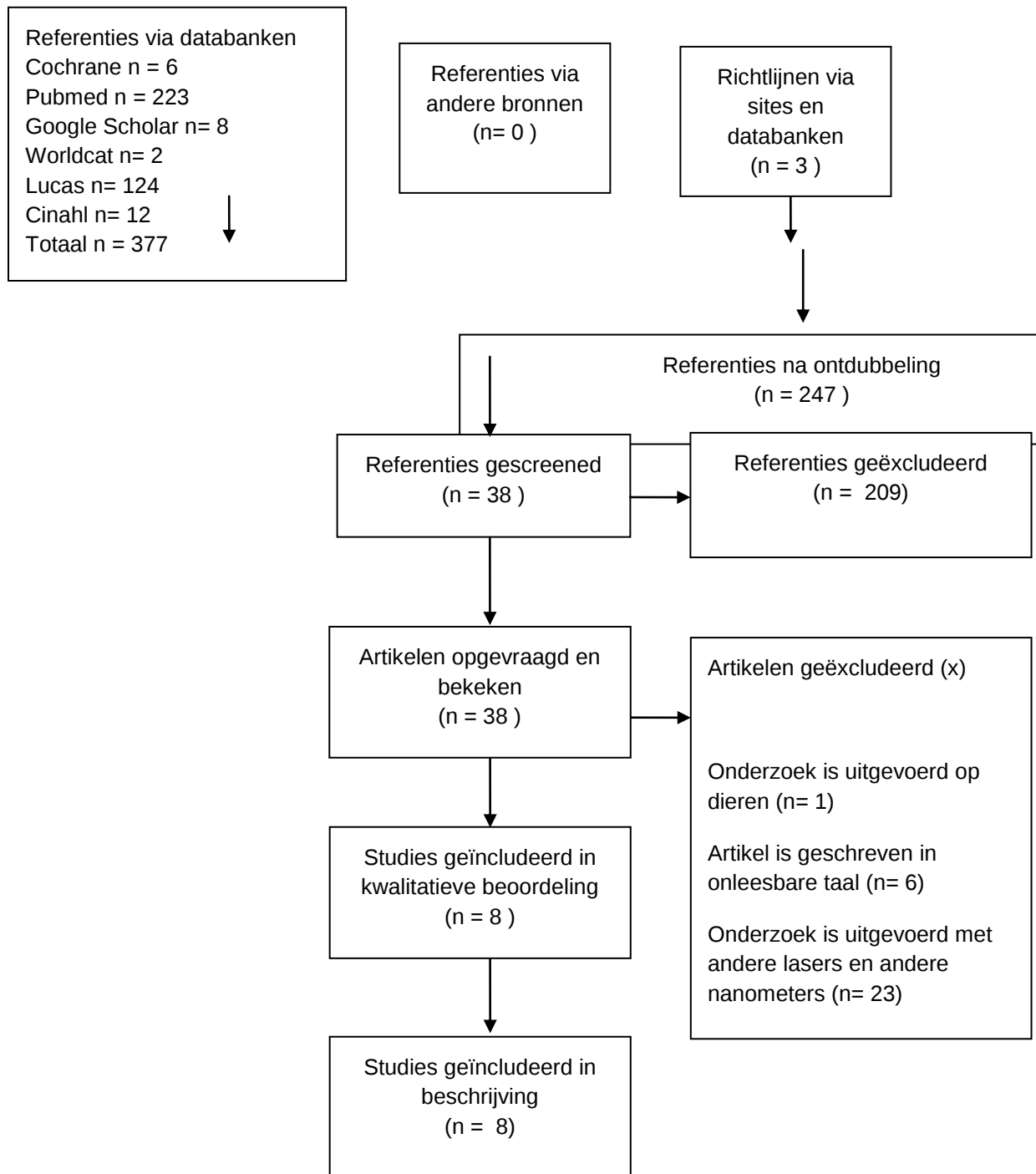
Databank	Zoektermen	Limits	Hits	Aantal na – in- en exclusiecriteria	Artikelnummer en artikelnaam (gerelateerd aan datapreparatie en CBO nummering)	Level Of Evide nce
Pubmed	Skin Rejuvenatio n AND fractional laser	Human >2008	8	0	0	0
	non-ablative AND wrinkles	Human >2008	4	1	Artikel 1: Alexiades- Armenakas et al., 2008.	2
	Fractional AND laser AND skintexture	Human >2008	6	1	Artikel 4: Metelitsa & Alster, 2010.	2
	Non-ablative AND fractional AND laser AND aging skin	Human >2008	0	0	0	0
	Fractional Photothermo lysis AND skin rejuvenation	Human >2005	11	1	Artikel 7: Laubach et al., 2006.	3
	Fractional Photothermo lysis AND skin rejuvenation	Human >2008 Syste- matic Review	3	1	Artikel 2: Tierney et al., 2009.	2
Lucas	Fractional laser AND skin rejuvenation	Human >2008	126	2	Artikel 3: Peterson & Goldman, 2011. Artikel 6: Saedi, Petrell, Arndt & Dover, 2012.	2 3
	Fractional laser AND skin rejuvenation AND 1550 nanometer	Human >2008	40	0	0	0
Worldcat (met UBU-link)	Skin Rejuvenatio n AND ablative And non-ablative	Human >2008	4	0	0	0
	Wrinkles	Human	16	0	0	0

	non-ablative Wrinkles AND laser	>2008 Human >2008	48	0	0	0
	Skin rejuvenation AND non- ablative laser	Human >2000	38	1	Artikel 8: Fournier, Lagarde, Turlier, Courrech & Mordon, 2004.	3
Cinahl (met UBU- Link)	Fractional AND laser	Human >2008	47	0	0	0
Google Scholar	Skin Rejuvenatio n, non- ablative laser	Human >2008	112	1	Artikel 5: Allemann & Kaufman, 2009.	2
Cochrane	Skin Rejuvenatio n AND fractional laser	87	0	0	0	0

Tabel 3 Zoekstrategie

Bijlage 2 Flowdiagram

Bron: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed100009



Bijlage 3 Overzicht geïncorporeerde artikelen

Om antwoord te geven op de onderzoeksvragen zijn 5 Systematic Reviews en 3 Randomized Controlled Trials geïncorporeerd. Een overzicht van deze artikelen wordt weergegeven in tabel 4.

Wetenschappelijke artikelen Resultaten & Conclusie	Niveau
Alexiades-Armenakas, M. R., Dover, J. S., & Arndt, K.A. (2008). The spectrum of laser skin resurfacing: Nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. The American Academy of Dermatology, 58, 719-37.	2
Tierney, E. P., Kouba, D. J., & Hanke, W. (2009). Review of Fractional Photothermolysis: Treatment Indications and Efficacy. The American Society for Dermatologic Surgery, 35, 1445–1461.	2
Peterson, J. D., & Goldman, P. G. (2011). Rejuvenation of the Aging Chest: A Review and Our Experience. The American Society for Dermatologic Surgery, 37, 555–571.	2
Metelitsa, A. I., & Alster, T. S. (2010). Fractionated Laser Skin Resurfacing Treatment Complications: A Review. The American Society for Dermatologic Surgery, 36, 299–306.	2
Allemann, I. B., & Kaufman, J. (2009). Fractional photothermolysis—an update. Springer-Verlag London, Lasers Med Sci, 25, 137–144.	2
Saedi N., Petrell, K., Arndt, K., & Dover, J. (2012). Evaluating facial pores and skin texture after low-energy nonablative fractional 1440-nm laser treatments. The American Academy of Dermatology, 68, 113-8.	3
Laubach, H. J., Tannous, Z., Anderson, R. R., & Manstein, D. (2006). Skin Responses to Fractional Photothermolysis. Lasers in Surgery and Medicine, 38, 142-149.	3
Fournier, N., Lagarde, M. J., Turlier, V., Courrech, L., & Mordon, S. (2004). A 35-month profilometric and clinical evaluation of non-ablative remodeling using a 1540-nm Er:glass laser. Cosmetic Laser Therapy, 6, 126–130.	3

Tabel 4 Weergave geïncorporeerde artikelen voor Resultaten & Conclusie

Daarnaast zijn 12 artikelen ter ondersteuning voor het schrijven van het onderzoeksrapport gebruikt, deze worden beschreven in tabel 5.

Wetenschappelijke artikelen overige informatie	Niveau
Graber, E. M., Tanzi, E. L., & Alster, T. S. (2008). Side Effects and Complications of Fractional Laser Photothermolysis: Experience with 961 Treatments. The American Society for Dermatologic Surgery, Inc., 34, 301- 307.	5
Goel, A., Krupashankar, D. S., Aurangabadkar, S., Nischal, K. C., Omprakash, H. M., & Mysore, V. (2011). Fractional Laser in Dermatology- Current status and recommendations. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology, 3, 369 – 380.	6
Tannous, Z. (2007). Fractional Resurfacing. Clinics in Dermatology, 25, 480-486.	6
van Dillen, T., Bijwaard, H., de Waard- Schalkx, I., & Stoop, P., (2011). Gebruik van lasers binnen ziekenhuizen. RIVM Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.	6
de Groot, A. C., Toonstra, J., & Rijswijk, E. (2007). Huidafwijkingen bij ouderen. Bijblijven, 3, 4-13.	6
Bodendorf, M. O., Grunewald, S., Wetzig, T., Simon, J. C., & Paasch, U. (2008). Fractional laser skin therapy. Journal of the German Society of Dermatology, 7, 301-308.	6
Brightman, L. A., Brauer, J. A., Anolik, R., Weiss, E., Karen, J., Chapas, A., Hale, E., Bernstein, L., & Geronemus, R. G. (2009). Ablative and Fractional Ablative Lasers. Dermatology Clinics, 27, 479-489.	6
Rinaldi, F. (2008). Laser: A Review. Clinics in Dermatology, 26, 590- 601.	
Teirlinck, C. J. P. M., Vaartjes, S. R., & van Ardenne, E.M. (2011). Laserveiligheid in de	6

gezondheidszorg. Kwaliteitsdocument van de stichting Laserveiligheid in de Gezondheidszorg. Stichting Laserveiligheid in de Gezondheidszorg.	
Bijwaard, H., & Stoop, P. (2009). Cosmetische toepassingen van lasers buiten de reguliere gezondheidszorg: Aanbevelingen voor veilig en verantwoord gebruik. RIVM.	6
Ming, H. J, & Kimyai- Asadi, A. (2008). Fractional Photothermolysis: A Review and Update. <i>Semin Cutan Medical Surgery</i> ,27, 63-71.	6
Nouveau- Richard, S., Yang, Z., Mac- Mary, S., Li, L., Bastien, P., Tardy, I. et al., (2005). Skin ageing: A comparison between Chinese and European populations: A pilot study. <i>Journal of Dermatological Science</i> , 40, 187-193.	6

Tabel 5 Weergave geïnccludeerde artikelen voor overige informatie

Bijlage 4 Datapreparatie

In onderstaand tabel wordt de Level of Evidence volgens Kuiper en collega's (2012) weergegeven.

Level of Evidence	
1	Systematische Review met statische pooling (=meta-analyse)
2	Systematische Review
3	Grote gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT)
4	Kleine RCT
5	Gecontroleerde studie
6	Richtlijnen en dergelijke (reviews)
7	Opinie van een geraadpleegde expert

Tabel 6 Indeling Level of Evidence (Kuiper et al., 2012)

*De genummerde artikelen komen overeen met de genummerde artikelen bij de CBO beoordelingslijsten (CBO Beoordelingslijsten, n.d.).

Auteurs	Alexiades-Armenakas et al.,
Titel	Artikel 1 The spectrum of laser skin resurfacing: Nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing.
	2008
Jaartal	
Level of Evidence	2
Design	Systematic Review
Exclusie	X
Meetmethoden	X
Resultaten	X
Conclusie	Niet- ablatieve fractionele laser vereist meer behandelingen bij de verbetering van huidverjonging in tegenstelling tot ablatieve fractionele laser. Door de mindere bijwerkingen en complicaties die optreden bij niet- ablatieve fractionele laser is deze populairder in gebruik.
Discussie	X

Auteurs	Tierney et al.,
Titel	Artikel 2 Review of Fractional Photothermolysis: Treatment Indications and Efficacy
Jaartal	2009
Level of Evidence	2
Design	Systematic Review
Exclusie	Overige databanken dan MEDline Search
Meetmethoden	Literatuurstudie via databank MEDline Search
Resultaten	X
Conclusie	Niet-ablatieve fractionele laser heeft bewezen dat een ontwikkeling van collageenproductie plaatsvindt. Het is een toepasbare behandeling voor huidtextuur verbetering en vermindering van huidveroudering. Een groot voordeel vergeleken met ablatieve fractionele laser is dat weinig bijwerkingen en complicaties optreden en de bijwerkingen die tóch optreden, van tijdelijke aard zijn. Toch geeft de behandeling met de ablatieve fractionele laser een

indrukwekkender resultaat en worden steeds meer vooruitgang geboekt qua complicaties en bijwerkingen.

Discussie X

Auteurs	Peterson & Goldman
Titel	Artikel 3 Rejuvenation of the Aging Chest: A Review and Our Experience
Jaartal	2011
Level of Evidence	2
Design	Systematic Review
Exclusie	Alle overige gebieden dan de borst, jaargetallen voor 1960 en na 2010. Overige databanken dan MEDline Search
Meetmethoden	Een literatuur onderzoek gebaseerd op MEDline Search naar alle soorten behandelmogelijkheden voor huidveroudering.
Resultaten	X
Conclusie	Meerdere onderzoeken worden besproken, waarbij de algemene conclusie is dat door behandelingen middels de niet-ablatieve fractionele laser zorgt voor een toename van collageen. De behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser is goed toepasbaar voor milde tot ernstige huidveroudering. Ook wordt het effect van koeling tijdens de behandeling met de niet-ablatieve fractionele laser besproken. Hieruit komt naar voren dat zodra het koelapparaat aanstaan, minder bijwerkingen en complicaties optreden. De meeste onderzoeken die besproken worden spreken over het 1550nm niet-ablatieve fractionele laser. Ook is gekeken naar de pijn tijdens de behandeling middels de VAS-score. Patiënten moesten hun pijn aangeven in een cijfer van 1 tot en met 10, 10 is het hoogst en 1 is het laagst. Gemiddeld kwam deze VAS-score uit op 4.6. Ook is gekeken naar het aantal vereiste behandelingen voor huidveroudering. Geadviseerd wordt om een interval van 4 weken te hebben, het aantal behandeling wat nodig is voor een goed resultaat wordt niet beschreven. Alle huidtypes zijn geschikt voor de behandeling van huidveroudering middels de niet-ablatieve fractionele laser.
Discussie	X

Auteurs	Metelitsa & Alster
Titel	Artikel 4 Fractionated Laser Skin Resurfacing Treatment Complications: A Review
Jaartal	2010
Level of Evidence	2
Design	Systematic Review
Exclusie	Alle andere talen dan Engels, Lage Level of Evidence
Meetmethoden	Een literatuur studie gebaseerd op MEDline Search tussen 1989 en 2009.
Resultaten	X
Conclusie	CO2 en Ablatieve fractionele laser is een goede behandeling voor veel huidindicaties maar brengt veel bijwerkingen en complicaties

met zich mee. Daarom is niet- ablatieve fractionele laser een goede techniek voor verschillende indicaties, zo ook huidveroudering. In tegenstelling tot CO2 en ablatieve fractionele lasertechniek zijn meer behandelingen nodig voor indrukwekkende resultaten bij huidveroudering bij de niet-ablatieve fractionele laser. Daarentegen zijn de complicaties en bijwerkingen bij niet- ablatieve fractionele laser veel minder.

Discussie	X
------------------	---

Auteurs	Allemann & Kaufman
Titel	Artikel 5 Fractional photothermolysis—an update
Jaartal	2010
Level of Evidence	2
Design	Systematic Review
Exclusie	X
Meetmethoden	X
Resultaten	X
Conclusie	Zowel ablatieve als niet- ablatieve fractionele laser zijn effectief voor huidveroudering. Doch moeten de verschillende effecten tussen niet-ablatieve fractionele laser en de ablatieve fractionele laser nog beter onderzocht worden. Toch is genoeg bewijs dat niet-ablatieve fractionele laser een veilig en effectieve behandelmethode is voor huidveroudering (rimpels).
Discussie	X

Auteurs	Saedi et al.,
Titel	Artikel 6 Evaluating facial pores and skin texture after low-energy nonablative fractional 1440-nm laser treatments
Jaartal	2012
Level of Evidence	3
Design	Grote gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT)
Patiëntenpopulatie	1 Man, 19 vrouwen. Leeftijd 19-50 jaar. Fitzpatrick Huidtype I – VI
Exclusie	Overige leeftijden
Interventie	20 patiënten werden voor de start geselecteerd aan de hand van bepaalde criteria. Alle patiënten hadden zowel periorale als periorbitale rimpels. De patiënten kregen totaal 6 laserbehandelingen met een interval van 2 weken. De behandelingen werden uitgevoerd

met een Low Energy Non-Ablative Fractional 1440 nm 4mJ/pulse. De laser heeft een spotsize van 150um en 500 MTZ's/cm²/pulse.

Meetmethoden

Tijdens de behandelingen zijn de rimpels beoordeeld middels de Fitzpatrick Wrinkle Scale 1-9. Voorafgaand aan elke behandeling werd een foto gemaakt en daarnaast werd het gezicht onderzocht en bekeken door de onderzoekers. Ook werd de pijnsensatie middels de VAS- score (1 = laag, 10 = hoog) genoteerd. Tevens werd een 'Pore-Score' bijgehouden om de grootte van de porie (ter verbetering van de huidtextuur) gemeten. De bijwerkingen en complicaties werden genoteerd en bijgehouden. Twee weken na de laatste behandeling werd de algehele tevredenheid van de behandelde patiënt gemeten middels een evaluatieformulier.

Resultaten

Door het gebruik van de Wrinkle Score werd het resultaat beoordeeld met een gemiddelde verbetering. Door middel van de Pore Score werd 17% verbetering waargenomen na 6 behandelingen. De verschillen tussen voor en 2 weken na de behandelingen waren zeer significant $p < .002$. Studieonderzoekers merkten na elke behandeling een verbetering van huidtextuur. De totale verbetering 2 weken na de laatste behandeling is 51-75%. De scores kwamen overeen met de resultaten van de onderzoekers als het resultaat weergegeven via de foto's. De pijnsensatie werd gescoord op een 4.6. Na de behandeling werd milde erytheem en oedeem geconstateerd. De gemiddelde score voor warmte na de behandeling was 1.8 op een schaal van 1-3. Dit komt overeen met milde tot matige warmte. Twee weken na de laatste behandeling hadden 6 patiënten 30% milde erytheem, 10% had last van een droge huid, 5% van schilfering. Tevredenheid van het evaluatieformulier was zeer hoog (een 4.3 op een schaal van 1-5). De significante verbetering op het totaalbeeld kwam neer op een $P = .001$.

Discussie

De niet-ablatieve fractionele laser is nog niet echt goed getest voor verbetering van de huidtextuur. Onderzoekers zelf beoordelen deze studie matig tot een duidelijke verbetering van de huidtextuur. Een kanttekening die de onderzoekers hierbij maken dat voor zover zij weten dit het enige onderzoek is naar zowel verbetering van de huid poriën als de algehele huidtextuur. Beperkingen van deze studie waren dat maar 20 patiënten deelnamen aan de studie en dat geen controlegroep plaatsvond. Een andere beperking is de korte follow-up (2 weken na de behandeling). De vraag is dan ook: is dit effect tijdelijk of is het een verbetering voor langere duur? Een grotere langere studie met controlegroep zou dit kunnen uitwijzen.

Conclusie

De behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser 1440nm is een veilige en effectieve behandeling in het verbeteren van de huidtextuur en algehele gelaatsuitdrukking.

Auteurs	Laubach et al.,
Titel	Artikel 7 Skin Responses to Fractional Photothermolysis
Jaartal	2006
Level of Evidence	4
Design	Kleine Randomized Controlled Trial
Patiëntenpopulatie	12 patiënten. Fitzpatrick Huidtype II- VI. Leeftijd: 24-64jaar.
Exclusie	Overige leeftijden De afgelopen 6 maanden isotretinoïne ingenomen Keloid Systematische infecties Voorgaande laserbehandelingen en in het zelfde te behandelen gebied
Interventie	12 patiënten kregen ieder 1 behandeling met de non-ablatieve fractional laser 1500nm, 5 mJ, 1.600 MTZ's/ cm ² op de binnenkant van de onderarm. De behandelde plek werd getatoeëerd om het gebied telkens te herkennen. Na de behandelingen werd gekeken met een microscoop. 3 maanden na de laatste behandeling zijn biopsies genomen.
Meetmethoden	Om een goed en duidelijk beeld te krijgen van de reacties en de lange termijn effecten werd gekeken naar de huid na 1 uur, 3.5 uur, 7 dagen en 3 maanden. Iedere keer werden puntbiopten genomen op 4 plekken. Ook een controle biopt (van niet behandelde huid) is genomen voor een goed vergelijkbaar effect na 3 maanden. Naast de biopten werd met een bepaalde microscoop ook naar de histologie van de huid gekeken. Deze biopten werden blind beoordeeld door twee derma-pathologen.
Resultaten	Met een microscoop is naar de histologie van de cellen gekeken en was tijdens de behandeling sprake van afname van dermale reflectie, daarentegen was toename van epidermale reflectie. 1 uur na de behandeling: is sprake van een intacte Stratum Corneum, was sprake van een MTZ zone (epidermale thermische schade). 1 dag na de behandeling: In de MTZ zone is in de dichtheid van collageen een verbetering zichtbaar. Lichte erytheem op de huid is zichtbaar 3 dagen na de behandeling: De dichtheid van collageen in de dermis is nog steeds goed waarneembaar. 5 dagen na de behandeling: De

dichtheid van collageen in de dermis is nog steeds goed waarneembaar. 7 dagen na de behandeling: sprake van toegenomen van epidermale dikte, de dermis onthult nog kegels van thermisch gewijzigd collageen. Rondom de MTZ zone is sprake van vasculaire vorming. 3 maanden na de behandeling: geen bewijs meer voor resterende kegels van gewijzigd collageen. De elastische vezels houden hun structuur.

Discussie

De onderzoekers zijn erg terughoudend om een conclusie te trekken dat de niet- ablatieve fractionele laser goed is voor de aanmaak van collageen. Drie maanden na de behandeling blijkt dat de veroorzaakte thermische schade (MTZ) wel voor gezorgd heeft dat de totale collageen vervangen is. Deze bevindingen suggereert vorming van nieuw collageen. Wel is een verhoging van Hsp70 waarneembaar, wat ontstaat door beschadiging van de fibroblast. Dit leidt vervolgens tot weefselherstel. Deze myofibroblast zou een kracht zijn achter de huidverstrakking. De MTZ zone die wordt veroorzaakt kan leiden tot weefselherstel en vorming van neo-collageen, en zo de toename van dermaal collageen veroorzaken. Let op: 1 behandeling heeft plaatsgevonden en op de onderarm. Dit is een niet uv-belicht gedeelte van het lichaam. Deze studie heeft in ieder geval geen gewenst resultaat voor de aanmaak van elastine en collageenvezels. Maar dit zegt verder weinig volgens de onderzoekers. Zij verwijzen dan ook naar andere studies waar beter onderzoek is uitgevoerd op gebieden van het lichaam die bestraald worden met UV licht.

Conclusie

Behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser 1500nm zorgt voor weefselherstel in de dermis door de aangerichte thermische schade. De epidermis hersteld binnen 7 dagen. Het collageen is volledig vervangen na 3 maanden.

Auteurs

Fournier et al.,

Titel

Artikel 8 A 35-month profilometric and clinical evaluation of non-ablative remodeling using a 1540-nm Er:glass laser

Jaartal

2004

Level of Evidence

4

Design

Kleine Randomized Controlled Trial

Patiëntenpopulatie

11 vrouwen met perioraal en periorbitaal rimpelvorming.
Fitzpatrick huidtype I-VI.

	Leeftijd 35-64jaar
Exclusie	Mannen In het verleden collageen gerelateerde behandelingen De afgelopen twee jaar isotretinoïne ingenomen Keloïd Overige leeftijden Zwangerschap Overige anti- veroudering behandelingen
Interventie	11 vrouwen ondergingen 5 behandelingen met een interval van 6 weken. Behandeld werd met Er:glass 1540nm. De groep werd vervolgens gerandomiseerd in 5 vrouwen en 6 vrouwen. Van deze 11 vrouwen ondergingen 5 vrouwen 2 follow-up behandelingen. De overige 6 vrouwen werden na de 5 ondergaande behandelingen niet meer behandeld. De follow-up behandelingen vonden plaats 14 en 20 maanden na de laatste behandeling.
Meetmethoden	Bij elke patiënt werden 4 rimpels gemarkeerd met inkt om telkens precies de zelfde rimpel te kunnen behandelen. Voor en na de behandeling zijn siliconenafdrukken van de huid gemaakt om het effect te kunnen beoordelen. Daarnaast werd eigen ervaringen van de patiënt gemeten voor subjectieve verslechtering/ verbetering middels een evaluatie/ enquêteformulier. Bijwerkingen en complicaties werden genummerd en genoteerd voor en na de behandeling. (1= geen bijwerkingen, 2= erytheem, 3= oedeem, 4=blaren, 5=hyperpigmentatie, 6= hypopigmentatie, 7= bloeditstoringen, 8=witte verkleuring van de huid, 9= littekens). De pijnervaring bij de patiënt werd genummerd in 1 tot en met 4. (1= geen pijn, 2= minimaal, 3= pijnlijk maar draagbaar, 4= ondraagbaar). Daarnaast werd de hoogte van tevredenheid genummerd en gemeten (1=totaal niet tevreden, 2= minimaal tevreden, 3= tevreden, 4= zeer tevreden).
Resultaten	Bij alle 11 patiënten waren de collageen- structuren 41,21% verbeterd na 6 maanden na de laatste de behandeling, 51,76% na 14 maanden na de laatste behandeling en 29,87% na 35 maanden na de laatste behandeling. Geen bijwerkingen/ complicaties zijn gemeld en patiënt tevredenheid lag hoog (3. na 6 maanden en 2.75 na 35 maanden na de laatste behandeling). Bij de 6 patiënten die niet behandeld zijn met een follow-up werd de tevredenheid met 2.17 beoordeeld na 35 maanden. Bij de follow-up groep werd dit beoordeeld met een 3.33 na 35 maanden. 9 patiënten van 11 zouden de niet- ablatieve fractionele laser voor huidveroudering aanbevelen.

De pijn werd beoordeeld op score 1 (=geen pijn). Bij de follow-up groep bleek dat, door middel van de follow-up behandelingen, een langer effect (verbetering in collageenstructuren en rimpelvermindering) optreed na 35 maanden (26,58% verbetering bij de 6 patiënten die geen follow-up ondergingen, 32,47% verbetering bij de 5 patiënten die 2 follow-up behandelingen ondergingen).

Discussie

Verschillende onderzoeken om huidverjonging te realiseren middels de niet- ablatieve fractionele laser zijn uitgevoerd. Toch is een zeer significante verbetering bij rimpelvermindering zeer gelimiteerd. Toch zijn de patiënten zeer tevreden over de korte en lange termijn effecten, zelfs maanden na de behandeling. De meeste studies presenteren resultaten van 3 en 6 maanden follow-up behandelingen. Weinig studies presenteren resultaten met langere follow-ups (bijvoorbeeld na 1 jaar na de laatste behandeling). Deze studie heeft een follow-up na 35 maanden (2,5 jaar) en presenteert verbetering na 35 maanden na de laatste behandeling, patiënt tevredenheid bleef hoog na 35 maanden na de laatste behandeling en 70% beveelt de behandeling aan. De follow-up groep scoort hoger op de tevredenheid dan de niet- follow-up groep. Toch was geen zeer groot verschil in verbetering zichtbaar in collageenstructuur bij de 2 groepen. Om dit goed te kunnen beoordelen zouden meer follow-ups nodig zijn over een langere periode. Het aantal behandelde patiënten (11) is niet voldoende voor een definitieve conclusie. Onderzoek met een groter aantal patiënten kan een beter beeld van het effect realiseren.

Conclusie

Behandeling met de niet- ablatieve Er:Glass 1550nm fractionele laser is een effectieve en veilige manier om rimpels te verminderen en collageenstructuren te verbeteren. Hierdoor kan huidverjonging worden gerealiseerd. De effecten blijven minimaal 35 maanden aanhouden maar nemen in die 35 maanden geleidelijk af.

Tabel 7 Datapreparatie

Bijlage 5 CBO Beoordelingslijsten

Formulier beoordelen Systematic Review van Randomised Controlled Trials:

Vraag 1: Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?

Vraag 2: Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?

Vraag 3: Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?

Vraag 4: Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?

Vraag 5: Is adequaat beschreven hoe data-extractie heeft plaatsgevonden?

Vraag 6: Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?

Vraag 7: Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de onderzoeken?

Vraag 8: Is statistische pooling op een correcte manier uitgevoerd?

Vraag 9: Zijn de resultaten van de systematische review valide en toepasbaar?

Aanwezige artikelen Systematic Reviews

Artikel 1: Alexiades-Armenakas, M. R., Dover, J. S., & Arndt, K.A., (2008). The spectrum of laser skin resurfacing: Nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *The American Academy of Dermatology*, 58, 719-37.

Artikel 2: Tierney, E. P., Kouba, D. J., & Hanke, W., (2009). Review of Fractional Photothermolysis: Treatment Indications and Efficacy. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 35, 1445–1461.

Artikel 3: Peterson, J. D., & Goldman, P. G., (2011). Rejuvenation of the Aging Chest: A Review and Our Experience. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 37, 555–571.

Artikel 4: Metelitsa, A. I., & Alster, T. S., (2010). Fractionated Laser Skin Resurfacing Treatment Complications: A Review. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 36, 299–306.

Artikel 5: Allemann, I. B., & Kaufman, J., (2009). Fractional photothermolysis—an update. *Springer-Verlag London, Lasers Med Sci*, 25, 137–144.

Vraag	1	2	3	4	5	6	7	8	9: Validiteit
Artikel									
1.	Ja	T.w.i	Ja	T.w.i.	Nee	Ja	Ja	Nee	Twijfelachtig
2.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	Voldoende
3.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	T.w.i	Ja	Voldoende
4.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	Voldoende
5.	Ja	T.w.i.	Ja	T.w.i.	Ja	Ja	Ja	Ja	Twijfelachtig

Tabel 8 Beoordeling Sytematic Reviews middels CBO Beoordelingslijsten

Formulier voor het beoordelen van een Randomised Controlled Trial (RCT)

- Vraag 1: Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?
Vraag 2: Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dit hier het geval?
Vraag 3: Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?
Vraag 4: Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?
Vraag 5: Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?
Vraag 6: Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?
Vraag 7: Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Zo nee, is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?
Vraag 8: Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?
Vraag 9: Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?
Vraag 10: Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

Aanwezige artikelen Randomised Controlled Trials

Artikel 6: Saedi N., Petrell, K., Arndt, K., & Dover, J., (2012). Evaluating facial pores and skin texture after low-energy nonablative fractional 1440-nm laser treatments. *The American Academy of Dermatology*, 68, 113-8.

Artikel 7: Laubach, H. J., Tannous, Z., Anderson, R. R., & Manstein, D., (2006). Skin Responses to Fractional Photothermolysis. *Lasers in Surgery and Medicine*, 38, 142-149.

Artikel 8: Fournier, N., Lagarde, M. J., Turlier, V., Courrech, L., & Mordon, S., (2004). A 35-month profilometric and clinical evaluation of non-ablative remodeling using a 1540-nm Er:glass laser. *Cosmetic Laser Therapy*, 6, 126–130.

Vraag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10: Validiteit
Artikel										
6.	Nee	Nee	n.v.t.*	n.v.t.*	n.v.t.*	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
7.	Nee	Nee	n.v.t.*	n.v.t.*	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
8.	Ja	Ja	n.v.t.*	n.v.t.*	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende

Tabel 9 Beoordeling Randomized Controlled Trials middels CBO Beoordelingslijsten

* Niet van toepassing bij laserbehandelingen. Ondanks dat bij de onderzoeken niet geblindeerd gewerkt werd, hebben we deze artikelen toch voldoende beoordeeld. Dit omdat gewerkt is met de Pearson Correlatie en deze een significante verbetering aangeeft.

Bijlage 6 Individuele discussie

Thérèse Rietveld

In dit hoofdstuk zijn de onderzoeksresultaten uit de verschillende wetenschappelijke studies met elkaar vergeleken. Ook is een kritische terugblik over de gemaakte keuzes in het onderzoeksproces.

Vergelijken van onderzoeksresultaten

Uit de publicaties blijkt dat de niet- ablatieve fractionele laser een positief effect heeft op huidveroudering (verbeteringen in huidstructuur en collageenaanmaak) (Metelitsa & Alster, 2010; Laubach et al., 2006; Tierney et al., 2009; Alleman & Kaufman, 2009; Alexiades-Armenakas et al., 2008; Peterson & Goldman, 2011; Fournier et al., 2004; Seadi et al., 2012). De geconstateerde verbeteringen in collageenaanmaak varieerden van 25% tot 75% en werden veroorzaakt door een verhoogde werking van fibroblasten ten gevolge van wondgenezing. Gemiddeld werd een verbetering van 50% waargenomen (Seadi et al., 2012; Alleman & Kaufman, 2009; Fournier et al., 2004; Tierney et al., 2009).

Binnen de 3 Randomized Controlled Trials zijn echter wel een aantal punten naar voren gekomen:

Het eerste opvallende punt, is dat de onderzoeken op verschillende behandelgebieden zijn uitgevoerd. Kijkend naar het onderscheid wat gemaakt is binnen de behandelingen van het gelaat zijn bij het onderzoek van Fournier en collega's (2004) de perioraal en periorbitaal rimpels behandeld. Daarentegen is bij het onderzoek van Saedi en collega's (2012) het gehele gelaat behandeld. Het onderzoek van Laubach en collega's (2006) richt zich alleen op de behandeling van de onderarm. Door deze uiteenlopende behandelgebieden kan moeilijk gezegd worden welk effect de niet- ablatieve fractionele laser heeft op één specifiek gebied zoals het gelaat.

De behandelvariabelen binnen de wetenschappelijke studies zijn erg uiteenlopend. De laserinstellingen zoals de nanometers en de mJ waren in alle onderzoeken verschillend. Ook waren de aantal behandelingen met de daarbij horende intervallen tussen de behandelingen verschillend. Zo wordt binnen het onderzoek van Saedi en collega's (2012) gewerkt met 1440nm en 4mJ/pulse en hebben 6 behandelingen plaatsgevonden met een interval van 2 weken. Bij het onderzoek van Laubach en collega's (2006) is de instelling 1500nm en 5mJ/pulse en heeft 1 behandeling plaatsgevonden. Bij het onderzoek van Fournier en collega's wordt de behandeling uitgevoerd met 1540nm en 8 mJ/pulse en hebben 5 behandelingen plaatsgevonden met een interval van 6 weken. Hierdoor is niet te concluderen welke behandelvariabelen en laserinstellingen het beste resultaat geven en zo het meest effectief zijn.

Een ander punt dat naar voren kwam is dat de onderzoeken van Laubach en collega's (2006) en van Fournier en collega's (2004) kleinschalig zijn uitgevoerd. Laubach en collega's behandelde 12 patiënten, Fournier en collega's (2004) behandelde 11 patiënten. Dit maakt de betrouwbaarheid van de uitkomsten van deze onderzoeken discutabel en zouden op toeval kunnen berusten. Daarbij komt nog het feit dat deze onderzoeken geen van allen blind zijn uitgevoerd omdat sprake is van een laserbehandeling die niet blind uitgevoerd kan worden. Aan de betrouwbaarheid van de onderzoeken kan daarom getwijfeld worden.

Binnen de wetenschappelijke studies van de Systematic Reviews zijn ook een aantal punten naar voren gekomen.

Het eerste punt dat opvalt is dat verschillende soorten onderzoeken besproken worden met verschillende behandelgebieden. Zo is binnen het onderzoek van Peterson en Goldman (2011) alleen onderzoek gedaan naar effectiviteit van de niet- ablatieve fractionele laser op het borstgebied. Daarentegen richt het onderzoek van Tierney en collega's (2009) zich alleen op de behandeling van het gelaat. Alexiades- Armenakas en collega's (2008) richt zich voornamelijk op het gelaat maar ook andere behandelgebieden worden besproken. Door deze uiteenlopende behandelgebieden kan moeilijk gezegd worden welk effect de niet- ablatieve fractionele laser heeft op één specifiek gebied zoals het gelaat.

Een ander punt dat naar voren kwam is dat veel onderscheid gemaakt werd in de toepassing van de behandeling, denkend hierbij aan het wel of niet toepassen van topicale verdoving zoals Lidocaïne. In het onderzoek van Alexiades- Armenakas en collega's (2008) wordt in het merendeel van de onderzoeken gewerkt met deze topicale verdoving. In het onderzoek van Tierney en collega's (2009) en van Peterson en Goldman (2011) wordt daarentegen niet of nauwelijks gewerkt met de voorbehandeling van een topicale verdoving. De effectiviteit van de niet- ablatieve fractionele laser wordt in alle bovenstaande onderzoeken aangetoond. De percentages wijken deels van elkaar af. Moeilijk is daardoor te concluderen of de topicale verdoving invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser.

Ook wordt een onderscheid gemaakt in het type rimpels en huidtypes. Zo is in het onderzoek van Tierney en collega's (2009) vooral onderzoek gedaan naar de fijne en oppervlakkige rimpels in het gelaat. Peterson en Goldman (2011) hebben zich vooral gericht op oppervlakkige, gemiddelde en diepe rimpels en hierbij het effect aangetoond. Kijkend naar de verschillende huidtypes spreken Allemann en Kaufman (2010) dat bij Fitzpatrick I t/m III het beste resultaat behaald kan worden, daarentegen, wordt in het onderzoek van Peterson en Goldman (2011) alle huidtypes aangehaald voor een effectief resultaat. Moeilijk is daardoor een vergelijking te maken op basis van het resultaat, doordat op verschillende type rimpels en verschillende huidtypes behandeld worden.

Een ander punt is het aantal maanden tussen elke follow- up. Binnen de verschillende Systematic Reviews worden dan ook verschillende onderzoeken aangehaald waarbij de follow- up op verschillende momenten in het behandeltraject plaats vonden. Zo wordt binnen het onderzoek van Tierney en collega's (2009) gewerkt met een follow- up na 9 maanden en bij het onderzoek van Allemann en Kaufman (2009) heeft een follow- up plaatsgevonden na 1 en na 3 maanden.

Totaal zijn 3 Randomized Controlled Trials en 5 Systematic Reviews gevonden met een Level of Evidence van 6 en hoger en niet ouder waren dan 5 jaar.

De 8 gevonden artikelen voldoen niet geheel aan de CBO Beoordelingslijsten, de meeste artikelen zijn daardoor "twijfelachtig" tot "voldoende". Dit heeft vooral te maken met het feit dat vaak geen controlegroep aanwezig was en de onderzoekers en patiënten niet geblindeerd waren. De onderzoeken zijn uitgevoerd bij een kleine patiëntenpopulatie. Kijkend naar de Systematic Reviews is de beperking veelal dat de methode van zoeken en beoordelen van de onderzoeken ontbreekt.

Bijlage 7 Individuele discussie

José Boekelmans

In dit hoofdstuk worden de onderzoeksresultaten die beschreven staan in hoofdstuk Resultaten, met elkaar vergeleken. Tevens wordt een kritische terugblik gegeven over de gemaakte keuzes in het onderzoeksproces.

Vergelijken van onderzoeksresultaten

Alle vijf Systematic Reviews geven een positief effect in collageenaanmaak weer van de behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser op huidveroudering. Toch zijn een aantal punten opgevallen.

Het eerste punt dat opgevallen is, is dat in de Systematic Review geschreven door Peterson en Goldman (2011) een verbetering wordt benoemd in collageenstructuur, huidtextuur en rimpelvermindering. In dit onderzoek wordt beschreven dat zowel oppervlakkige, gemiddelde en diepe rimpels behandeld kunnen worden. Toch wordt dit in andere onderzoeken niet bevestigd. Doordat alleen Peterson en Goldman (2011) deze uitkomsten beschrijven kan niet eenduidig gezegd worden welke type rimpels de beste indicatie hebben en of de behandeling bij de verschillende type rimpels hetzelfde resultaat oplevert. Daarnaast hebben Peterson en Goldman (2011) zich vooral gericht op het effect van de behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser op de borst, dit in tegenstelling tot Alexiades-Armenakas (2008), Tierney en collega's (2009), Metelitsa en Alster (2010) en Alleman en Kaufman (2010) die zich vooral richten op het gezicht. Alle studies wijzen een positief effect uit maar door de verschillende behandelgebieden die beschreven worden, kan niet eenduidig gezegd worden welk effect de behandeling heeft op een specifiek behandelgebied zoals het gelaat. Om een zichtbaar positief effect te bereiken is het noodzakelijk om te weten hoeveel behandelingen en welke intervallen vereist zijn. Metelitsa en Alster (2010) en Peterson en Goldman (2011) beschrijven dit beide, maar alleen Peterson en Goldman (2011) benoemen het vereiste interval periode voor het beste resultaat en een goed herstel van de huid, namelijk 4 weken. Metelitsa en Alster (2010) benoemen het belang van meerdere behandelingen, maar benoemen geen cijfers. Hierdoor kan niet geconcludeerd worden hoeveel behandelingen en welke intervallen vereist zijn voor een zichtbaar positief effect.

Binnen de 3 Randomized Controlled Trials zijn wederom een aantal punten naar voren gekomen.

Seadi en collega's (2012) hebben een groot Randomized Controlled Trial uitgevoerd op 20 patiënten. Alle patiënten kregen totaal 6 laserbehandelingen met een interval van 2 weken. De behandeling werd uitgevoerd met een non-ablative fractional laser 1440nm 4mJ/pulse. In dit onderzoek werd een verbetering in rimpelvermindering/ huidverjonging 2 weken na de laatste behandeling geconstateerd van 51-75%. Zowel Laubach en collega's (2006) als Fournier en collega's (2004) hebben een klein Randomized Controlled Trial uitgevoerd. Laubach en collega's (2006) (12 patiënten) hebben 1 behandeling uitgevoerd met de non-ablative fractional laser 1500nm 5mJ/pulse. Fournier en collega's (2004) (11 patiënten) hebben de groep gerandomiseerd en een follow-upgroep (van 2 follow-up behandelingen) gerealiseerd van 5 patiënten. Alle 11 patiënten ondergingen 5 behandelingen met een interval van 6 weken en de 5 follow-up patiënten ondergingen nog twee follow-up behandelingen. De behandeling werd uitgevoerd met de Er:glass 1540 nm 8mJ/ pulse. Laubach en collega's (2006) benoemen dat sprake is van een positief effect na 1 behandeling maar beschrijven geen percentages. Fournier en collega's (2004) beschrijven een lange termijn effect van 26,58% bij de 6 patiënten die geen follow-up ondergingen, 32,47% verbetering bij 5 follow-up patiënten. Doordat de verschillende patiënten aantallen, behandelantallen en intervallen van deze onderzoeken ver uit elkaar liggen kan niet eenduidig geconcludeerd worden hoeveel behandelantallen en intervallen vereist is voor een zichtbaar positief effect.

Saedi en collega's (2012) en Fournier en collega's (2012) behandelen alleen de perioraal en periorbitale rimpels. Laubach en collega's (2006) heeft de behandeling uitgevoerd op de onderarm. Welk effect de behandeling dan zou hebben op een ander gebied is onduidelijk. Doordat zowel Saedi en collega's (2012), Laubach en collega's (2006) en Fournier en collega's (2004) verschillende type lasers gebruiken met verschillende nanometers en mJ, is niet op te maken welke behandelvariabelen het meest effectief kan zijn.

Veel gevonden artikelen beschreven de behandeling met de niet- ablatieve fractionele laser voor acne littekens, striae of pigmentatiestoornissen. Hierdoor was het moeilijk om over een groot aantal artikelen te beschikken gerelateerd aan de onderzoeksvraag. Ook waren sommige artikelen niet Full Text verkrijgbaar en was niet altijd duidelijk of gezocht is in MEDline of Embase. In totaal zijn 5 Systematic Reviews en 3 Randomized Controlled Trials gevonden, waarvan 2 verouderd waren (2004 en 2006). De artikelen zijn daarnaast van een laag niveau, dit omdat de onderzoeksgroepen klein en verschillend zijn (variërend van 11 tot 20), niet blind behandeld is en geen sprake is controlegroepen. Dit maakt de kwaliteit van de gebruikte literatuur "twijfelachtig" tot "voldoende".

