

Het effect van de Nd:YAG laser 1064 nm bij atrofische acne littekens

Een beschrijvend literatuuronderzoek



<http://www.huidinfo.nl/acnelittekens.html> <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/atxt/AcneVulgaris.htm>

Auteurs

Nathalie Dorlas	1564043
Maaïke van Weezenbeek	1563458

Opleiding

Huidtherapie

Tutor

Anne Bronsveld

Co beoordelaar

Liesbeth van Dongen

© *“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.*

Samenvatting

Probleemstelling

Binnen de huidtherapie bestaat onduidelijkheid over de effectiviteit van de non-ablatieve Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische littekens ten gevolge van acne.

Vraagstelling

Wat is volgens de wetenschappelijke literatuur het effect van de laser op littekens ten gevolge van acne in het gelaat?

Doelstelling

Het doel van dit onderzoeksrapport is te beschrijven wat het effect is van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische littekens ten gevolge van acne. Het onderzoeksrapport heeft tevens als doel informatie te verschaffen aan de beroepsgroep.

Materiaal en Methode

Dit onderzoeksrapport is een beschrijvend literatuuronderzoek, met als basis wetenschappelijke literatuur welke is verkregen via diverse databanken. De literatuur is gezocht aan de hand van specifieke in en exclusie criteria.

Resultaten

De resultaten zijn beschreven aan de hand van 3 randomized controlled trials en 2 controlled trials. De randomized controlled trials maken een vergelijking van de Nd:YAG 1064 nm laser met een ander type laser.

Discussie

De heterogeniteit van de geïnccludeerde studies maakt een vergelijking lastig. Het is niet mogelijk een eenduidig antwoord te geven op de onderzoeksvraag vanwege de mogelijke bias en de aanwezigheid van confounding factoren. Desondanks wijzen de meeste studies in de richting van een positief effect van de Nd:YAG 1064 nm laser, alhoewel het verschil met een andere laser vaak niet significant is aangetoond. Het is noodzakelijk meer onderzoek te doen met een hoge methodologische kwaliteit.

Conclusie

De Nd:YAG 1064nm lijkt effectief bij het behandelen van atrofische acne littekens. De dieper gelegen littekens zoals de icepick lijken minder goed te reageren op de Nd:YAG 1064 nm laser.

Summary

Problem thesis

Within the skin therapy, there is an uncertainty of the effectiveness of the non-ablative Nd:YAG laser at 1064 nanometers on atrophic scars caused by acne.

Research question

What is the effectiveness of laser therapy on facial post- acne scars according to caused scientific literature?

Objective

The purpose of this report is to describe the effect of the Nd:YAG laser at 1064 nm on atrophic scars caused by acne. The research aims to provide information to the profession.

Method of research

This research is a descriptive literature, based on scientific literature which is obtained through various databases. The literature has been selected with specific terms of inclusion and exclusion criteria.

Results

We found 3 relevant randomized controlled trials and 2 controlled trials. The randomized controlled clinical trials compared Nd:YAG 1064 nm with various other lasers.

Discussion

The heterogeneity of the included studies made comparison difficult. It's not possible to give a complete answer to the research question because of the possibility of bias and confounding factors. It is necessary to perform more scientific research with high level of methodology.

Conclusion

Nd:YAG laser 1064 nm seems to be effective on the treatment of atrophic acne scars. The Nd:YAG laser 1064 nm seems to be less effective on the treatment of the more deeper scars like the icepick.

Voorwoord

Dit onderzoeksrapport is geschreven in het kader van het uitvoeren van onderzoek (UVO), opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht.

Gedurende onze studietijd hebben wij ons te allen tijde geïnteresseerd voor de complexiteit van vele huidaandoeningen. In de huidtherapie is er vrijwel nooit een kant en klare oplossing bij het behandelen van de problematiek. Uit ervaring in de praktijk is gebleken dat niet iedere patiënt behandeld kan worden aan de hand van het aanbod van hedendaagse therapieën. Na ervaring op te hebben gedaan in het behandelen van huidziekten hebben wij ons ten doel gesteld het aanbod aan therapieën te willen vergroten. In de huidtherapeutische praktijk is veel vraag naar het behandelen van littekens die veelal ontstaan ten gevolge van Acne. Acne is een veelvoorkomende huidaandoening waar al veel onderzoek naar is gedaan. Met behulp van dit onderzoeksrapport trachten wij een bijdrage te leveren aan innovatie rondom het reduceren van deze littekens.

Onze dank gaat in het bijzonder uit naar Anne Bronsveld, voor de begeleiding in de praktijk.

Nathalie Dorlas en Maaïke van Weezenbeek

Inhoudsopgave

Inleiding	blz. 7
<i>Probleemverkenning, probleemstelling en vraagstelling</i>	blz. 7
<i>Deelvragen/Subvragen</i>	blz. 7
<i>Doelstelling</i>	blz. 8
<i>Relevantie</i>	blz. 8
<i>Definiëring centrale begrippen</i>	blz. 8
<i>Leeswijzer</i>	blz. 9
1. Materiaal en Methode	blz. 10
<i>Onderzoekstype en Design</i>	blz. 10
<i>Zoekstrategie en Methode</i>	blz. 10
<i>Study design</i>	blz. 11
<i>Zoektermen en Databanken</i>	blz. 12
<i>In en exclusie criteria</i>	blz. 12
<i>Selectieprocedure</i>	blz. 13
2. Achtergrondinformatie	blz. 14
3. Resultaten	blz. 18
<i>Data preparatie</i>	blz. 19
<i>Klinische verbetering</i>	blz. 21
<i>Patiënttevredenheid</i>	blz. 24
<i>Histologische veranderingen</i>	blz. 26
<i>Bijwerkingen</i>	blz. 27
4. Discussie en aanbevelingen	blz. 29
5. Conclusie	blz. 43
Bibliografie	blz. 45
<i>Bijlage</i>	blz. 47
1. Uitgebreide achtergrondinformatie	blz. 47
1.1 <i>Acne littekens</i>	blz. 47
1.2 <i>Lasertherapie</i>	blz. 52
1.3 <i>Meetmethoden</i>	blz. 59
2. Zoekstrategie	blz. 61
2.1 <i>Pubmed</i>	blz. 61
2.2 <i>Cochrane</i>	blz. 64
2.3 <i>Cinahl</i>	blz. 66
2.4 <i>Stroomdiagram</i>	blz. 68
3. Data-analyse	blz. 69
4. Beoordelingsformulieren	blz. 70

Inleiding

Probleemverkenning, probleemstelling en vraagstelling

Acne is een huidaandoening die frequent voorkomt in de huidtherapeutische praktijk. De prevalentie van acne (in al zijn vormen) betreft onder adolescenten zo'n 70 tot 90 procent (Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Pastore F, Monfrecola G., 2010). Wanneer sprake is van een rest acne of wanneer de aandoening geheel uitgedoofd is, blijven in veel gevallen littekens bestaan. Dit gebeurt met name bij acne vulgaris en acne conglobata. Het is voor deze patiënten meestal van waarde de littekens te kunnen reduceren (Smeets JGE, Grooten SJJ, Bruinsma M, Jaspar AHJ, Kertzman MGM., 2007).

Op dit moment wordt binnen het huidtherapeutisch domein met name chemische, mechanische en thermische technieken ingezet als therapie om de huidstructuur te verbeteren. Chemische peelings met als stof trichloorazijnzuur, salicylzuur en glycolzuur worden veelal ingezet binnen de huidtherapeutische praktijk. Mechanische technieken zoals microdermabrasie en microneedling zijn tevens bekend. De diepere acne littekens zijn echter lastig te reduceren met deze vormen van therapie (Jacob C.I, Dover J.S, Kaminer M.S. 2001). De hedendaagse ablatieve en non-ablatieve lasers zijn werkzaam op basis van een thermisch werkingsmechanisme in de huid, welke selectieve foto-thermolyse wordt genoemd. Deze vorm van therapie wordt ingezet bij het verbeteren van de huidstructuur en is tevens in staat de diepere littekens bij acne te reduceren. Nadelen van deze therapie zijn echter de vele bijwerkingen (Friedman P.M, Jih M.H, Skover G.R, Payonk G.S., Kimyai-Asadi A, Geronemus R.H., 2004). In de praktijk blijkt nog onduidelijkheid te bestaan over het werkingsmechanisme van de huidige therapieën en welke van deze therapieën bij de verschillende acne littekens kan worden ingezet. Op dit moment kan een indeling worden gemaakt in twee verschillende behandel therapieën. Behandelmethoden gericht op stimulering van de celdeling door een chemische of mechanische werking en behandeling met behulp van een thermische techniek zoals de ablatieve en non-ablatieve lasers (Lee D.H, Choi Y.S, Min S.U, Yoon M.Y, Suh D.H., 2009).

De Nd:YAG laser op 1064 nm is een non-ablatieve laser die tot op heden voornamelijk gebruikt wordt voor definitief ontharen bij de donkere huid en voor het coaguleren van vasculaire indicaties. Op dit moment kent deze laser een nieuwe ontwikkeling bij het behandelen van littekens. Deze laser stimuleert onder andere de productie van collageen en wordt ingezet voor het reorganiseren van littekenweefsel (Lee et al., 2009).

Een interessante vraag is dan ook of behandeling met de laser littekens in het gelaat als gevolg van acne kan reduceren. Aan de hand van wetenschappelijke literatuur wordt getracht de mate van deze reductie vast te stellen.

De vraagstelling die beoogd wordt te beantwoorden met dit rapport is als volgt:

“Wat is volgens de wetenschappelijke literatuur het effect van de 1064 nm. Nd:YAG laser op atrofische littekens ten gevolge van acne in het gelaat?”

Deelvragen

Om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden zijn een aantal deelvragen opgesteld.

- ✓ Welke vormen van acne-littekens zijn bekend binnen de literatuur?
- ✓ Wat is het werkingsmechanisme van de Nd:YAG laser?
- ✓ Wat zegt de literatuur over het effect van de Nd:YAG laser op acne- littekens?

Doelstelling

Met dit onderzoeksrapport wordt getracht een bijdrage te leveren aan de wetenschappelijke inzichten omtrent littekentherapie na acne. De informatie en resultaten welke voortkomen uit dit onderzoeksrapport kunnen een bijdrage leveren aan kennis van toekomstige en hedendaagse huidtherapeuten in het beroepsveld. Hierbij wordt getracht toekomstige patiënten met acne littekens op een adequate en efficiënte manier te behandelen. De doelstelling van dit onderzoek is het vaststellen van de bijdrage van de Nd:YAG laser aan de reductie van littekens in het gelaat.

Theoretische relevantie

De theoretische relevantie van dit onderzoeksrapport is het inzichtelijk maken van de onderzoeksresultaten uit verschillende wetenschappelijke literatuur over de Nd:YAG laser bij het behandelen van atrofische acne littekens. Op deze manier kunnen huidtherapeuten een evidence based beslissing maken over het toepassen van deze therapie in de praktijk. De Nd:YAG laser wordt momenteel frequent toegepast binnen de huidtherapeutische praktijk in het kader van vaatbehandeling en laserontharing bij de donkere huid. Het behandelen van littekens met de Nd:YAG laser is nog niet geheel gebruikelijk binnen het huidtherapeutisch domein.

Praktische relevantie

Door inzichtelijk te maken welk effect de Nd:YAG laser heeft op acne littekens kan het toepassingsgebied van deze laser wellicht uitgebreid worden. Wanneer de Nd:YAG laser effectief blijkt te zijn bij het behandelen van acne littekens kunnen meer patiënten met deze problematiek worden behandeld.

Definiëring van centrale begrippen

Centrale begrippen

Acne	<i>Aandoening van de talgklierfollikel. De ophoping van talg en folliculaire keratinocyten in het talgklierkanaal resulteert in papels, pustels, comedonen en noduli (soms cysten) onder invloed van androgenen. Meestal aanwezig in het gelaat, op de rug en op de borst. Manifesteert zich meestal aan het begin van de pubertijd maar kan ook op latere leeftijd voorkomen (Smeets J.G.E et al., 2007).</i>
Atrofisch litteken	<i>De littekens die als gevolg van acne kunnen ontstaan zijn voornamelijk atrofische littekens welke zodoende voortkomen uit het inflammatoire proces van de aangedane talgklierfollikel. Atofische littekens hebben een dunne, rimpelige huidstructuur en zijn door een vermindering van de hoeveelheid collageen ingetrokken (Smeets J.G.E et al., 2007).</i>
Ablatieve laser	<i>Het werkingsmechanisme van deze lasers berust op ablatie. Ablatie betekent in dit geval verdamping. Het licht van deze lasers wordt specifiek opgenomen door het chromofoor water en zorgt voor vaporisatie tot in de dermis. Op deze manier wordt remodelering van de collageen en elastine vezels in de dermis bewerkstelligd (Fabbrocini et al., 2010).</i>
Non ablatieve lasers	<i>Het werkingsmechanisme van deze lasers berust op selectieve fotothermolyse. Het licht van deze lasers richt zich veelal op hemoglobine. Op deze manier wordt de aanmaak van bindweefsel gestimuleerd en tevens remodelering van de collageen en elastine vezels in de dermis bewerkstelligd zonder necrose van de</i>

Nd:YAG laser	<i>epidermis te veroorzaken (Fabbrocini et al., 2010). Non-ablatieve laser waarbij de aanmaak van collageen en elastine kan worden gestimuleerd op 1064 nm. Het doelchromofoor berust op oxyhemoglobine en methemoglobine binnen het infrarode lichtspectrum (Asilan A, Salimi E, Faghihi G, Deghhani F, Tajmirriahi N, Hosseini S.M., 2011).</i>
---------------------	---

Leeswijzer

In de inleiding zijn reeds de probleemverkenning, doelstelling en vraagstelling beschreven. In het 1^e hoofdstuk wordt ingegaan op materiaal en methode waarin het soort onderzoek en de zoekstrategie wordt beschreven. In hoofdstuk 2 wordt beknopte achtergrondinformatie beschreven welke in bijlage 2 uitgebreider aan bod komt. Vervolgens geeft hoofdstuk 3 'resultaten' de gevonden studies en evaluaties weer. Hoofdstuk 4 bevat de discussie en aanbevelingen. In hoofdstuk 5 wordt de conclusie weergegeven. Tot slot bevinden zich de achtergrondinformatie, zoekstrategie, flowdiagram en datapreparatie in de bijlagen.

1. Materiaal en Methode

Onderzoekstype en Design

Dit onderzoeksrapport betreft een beschrijvend literatuuronderzoek waarin door middel van evidence based onderzoeken antwoord kan worden gegeven op de onderzoeksvraag. Om de hoofdvraag met een grote mate van betrouwbaarheid te kunnen beantwoorden zijn de studies bestudeerd en geanalyseerd op methodologische kwaliteit door middel van de beoordelingsformulieren van Cochrane. Een uitgebreid overzicht van de methodologische kwaliteit wordt weergegeven in bijlage 3.

Zoekstrategie en methode

De artikelen zijn gezocht in de databanken 'Cinahl', 'Cochrane' en 'Pubmed'. Op Clearinghouse is gezocht naar richtlijnen. Tevens is gebruik gemaakt van bestaande informatie uit studieboeken.

In bovenstaande databanken is gezocht naar artikelen met een level of evidence van minimaal C (Niet-vergelijkend onderzoek). De relevante artikelen die antwoord kunnen geven op de onderzoeksvraag zijn middels de beoordelingsformulieren geanalyseerd op methodologische kwaliteit. Geen van de relevante artikelen zijn uiteindelijk geëxcludeerd daar de methodologische kwaliteit van ieder artikel voldoende werd bevonden. Onderstaand classificatiemodel geeft een weergave van het level of evidence welke is toegepast in dit onderzoek.

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

Fig. 1. Indeling 'Level of evidence' (Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO., 2007).

Niveau 1
Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2
1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoek van niveau B
Niveau 3
1 onderzoek van niveau B of C
Niveau 4
Mening van deskundigen

Fig. 2. Niveau van conclusies (Handleiding voor werkgroepleden, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO., 2007).

Study design

De soort studies die zijn geïnccludeerd voor dit onderzoeksrapport betreffen; Gerandomiseerde gecontroleerde studies, gecontroleerde klinische studies of ongecontroleerde studies waarin behandelingen met de Nd:YAG 1064 nm laser werd uitgevoerd voor het reduceren van alle typen atrofische acne littekens, al dan niet vergeleken met een ander type laser. Blinding van deelnemers of behandelaars was geen vereiste.

De volgende PICO is geformuleerd:

- P** Studies met verschillende typen atrofische littekens in het gelaat als gevolg van acne vulgaris met Fitzpatrick huidtype I-V werden opgenomen in dit literatuuronderzoek, ongeacht leeftijd of geslacht. Studies die andere soorten littekens onderzochten zoals hypertrofische of keloïdale littekens werden geëxcludeerd.
- I** Studies met de 1064 nanometer Nd:YAG laser die momenteel beschikbaar is voor het reduceren van atrofische acne littekens in het gelaat werden voor dit literatuuronderzoek geselecteerd. De patiënten ondergingen minimaal 4 behandelingen met een interval van minimaal 2 weken. De Nd:YAG laser met een golflengte van 1064 nm was een vereiste ongeacht joule, pulsduur, spotgrootte en hertz.
- C** Studies die vergelijken met een andere laser waarbij de golflengte niet overeen komt met 1064 nanometer werden geïnccludeerd. Tevens zijn studies zonder controle interventie geïnccludeerd. Traditionele behandelingen zoals glycolzuurpeeling of microdermabrasie werden geëxcludeerd als controle interventie.
- O** De studies moest minimaal de volgende uitkomst bevatten:
- ✓ Vastlegging van litteken reductie op korte en/of lange termijn door een reeks objectieve metingen op het behandelde gebied. Metingen aan de hand van de ECCA schaal, Vancouver scar scale, dermascanner, kleurenmetingen van Minolta en klinische fotografie worden frequent gebruikt als valide meetinstrument.
- Eventueel aangevuld met de onderstaande uitkomsten:
- ✓ Ontstaan van bijwerkingen als gevolg van de laserbehandeling.
 - ✓ Subjectieve waarneming van litteken reductie, pijnsensatie en tevredenheid van de deelnemers aan de hand van foto's of een schaalverdeling. Studies met alleen subjectieve waarnemingen werden geëxcludeerd.

Zoektermen en databanken

Er is gezocht op Mesh en vrije zoektermen. Een overzicht van de zoekstrategie en de zoektermen is te vinden in bijlage 2. De gebruikte terminologie is Engelstalig, waarbij gecombineerd is met AND en OR om zo een specifiekere en relevantere uitkomst te creëren van de wetenschappelijke literatuur die gebruikt kan worden voor dit onderzoek. In het zoekschema is aangegeven hoeveel hits zijn gevonden bij het invoeren van de terminologie. Vervolgens is aangegeven welke artikelen bruikbaar zouden kunnen zijn voor het onderzoek. Het stroomdiagram wordt tevens in bijlage 2 weergegeven. Dit diagram geeft een overzicht van de hoeveelheid gevonden artikelen en welke hiervan zijn geïncludeerd of geëxcludeerd.

Uiteindelijk zijn vijf wetenschappelijke artikelen geïncludeerd voor het beschrijven van de resultaten welke zodoende antwoord kunnen geven op de geformuleerde vraagstelling. In de data analyse worden de specifieke onderzoeksgegevens kort inzichtelijk gemaakt waarna vervolgens in de datapreparatie, per artikel, uitgebreider wordt ingegaan op het uitgevoerde onderzoek. De datapreparatie is terug te vinden in bijlage 3.

In en exclusie criteria

<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
Publicatie van artikel, welke is gebruikt voor het beschrijven van de resultaten, is in de afgelopen 10 jaar (vanaf 2003)	Publicatie van artikel, welke is gebruikt voor het beschrijven van de resultaten, is ouder dan 10 jaar
De onderzoeken zijn op mensen uitgevoerd	Onderzoeken die op dieren zijn uitgevoerd
De artikelen zijn gepubliceerd in Engels, Nederlands of Duits.	
Vastlegging van litteken reductie op korte en/of lange termijn door een reeks objectieve metingen op het behandelde gebied.	Vastlegging van litteken korte en/of lange termijn door enkel subjectieve waarnemingen
Het onderwerp is patiënten met atrofische acne littekens.	Studies met patiënten met hypertrofische of keloïdale littekens.
Onderzoeken uitgevoerd met de 1064 nanometer Nd:YAG laser	Onderzoeken uitgevoerd met de 1320 nanometer Nd:Yag laser of ieder andere golflengte anders dan 1064 nanometer.
Studies uitgevoerd op huidtype 1 t/m 5.	
De studies die worden gebruikt om de onderzoeksvraag te beantwoorden hebben een level of evidence van A t/m C.	De studies met een level of evidence van D. Deze kunnen echter wel toegepast worden voor de achtergrondinformatie.
Studies waarbij werd vergeleken met een ander lasertype	Studies waarbij werd vergeleken met andere traditionele behandelingen zoals glycolzuurpeeling of microdermabrasie
	De Q-switched Nd:YAG laser op 1064 nanometer.

Selectieprocedure

Er kan een antwoord worden gegeven op de onderzoeksvraag met een hoge mate van betrouwbaarheid indien de homogeniteit van de geïnccludeerde studies hoog is. Om de homogeniteit van de studies na te streven heeft een selectieprocedure plaatsgevonden waarbij binnen de onderzoeken enkel de Nd:YAG laser op 1064 nm is ingezet. Onderzoeken met een duidelijke en vergelijkbare resultaatbeschrijving zijn geïnccludeerd. De gemeten resultaten aangaande de mate van verbetering, de aanwezigheid van bijwerkingen en de patiënt tevredenheid zijn hierbij beschreven. Indien er een controle interventie aanwezig is, zijn enkel diegene geïnccludeerd zonder controle groep, of waarbij werd vergeleken met een ander lasertype. Binnen de selectieprocedure vallen vijf artikelen die voldoen aan deze criteria welke zodoende zijn geselecteerd voor de resultaatbeschrijving.

2. Achtergrond informatie

Atrofie van weefsel

Atrofie van weefsel kenmerkt zich door het verlies van de epidermis, dermis en/of subcutane weefsellaag. De huidziekte acne gaat veelal gepaard met inflammatie. Inflammatie staat voor een ontstekingsproces waarbij een afweerreactie van de huid tegen lichaamsvreemde stoffen ontstaat. De volgende kenmerken ontstaan ten gevolge van een Inflammatie proces; dolor, calor, tumor en rubor. De inflammatie wordt veroorzaakt door bacteriën. Deze bacteriën kunnen de wondgenezing negatief beïnvloeden. De bacteriën die zich bevinden in de verstopte en uitgezette talgklieren bij acne zijn de *Propionibacterium acnes* bacteriën. Deze bacteriën produceren stoffen die ontstekingsverschijnselen veroorzaken waarna rode papels kunnen ontstaan (Keller R, Junior W.B, Valente N.Y.S, Rodrigues C.J., 2007), (Min S, Choi Y.S, Lee D.H, Yoon M.Y, Suh D.H., 2009). De papels worden vervolgens geïnfecteerd met de bacterie *staphylococcus aureus* die pustels en abscessen kan veroorzaken (Groot de C, Toonstra J, Lorist J., 2012).

Het wondgenezingsproces kent drie fasen. De inflammatiefase, de proliferatiefase en de rijpingsfase. De littekens die ontstaan ten gevolge van acne bevinden zich in de diepere lagen/structuren van de huid. Met de diepere lagen van de huid wordt de dermis en de subcutis bedoeld (De groot et al., 2012). Dit is een gevolg van de inflammatie die onder de epidermis, in het infrainfundibulum van de talgklier uitvoergang ontstaat. De inflammatie die gepaard gaat bij acne zorgt er tevens voor dat er meer energie wordt geleverd van de macrofagen. De proliferatiefase stagneert waardoor de stimulering van fibroblasten wordt afgeremd. De vorming van collageenfibriellen welke zich bundelen tot collageenvezels type 3, de vorming van proteoglycanen en de vorming van myofibroblasten wordt afgeremd. Dit resulteert in onvoldoende celvernieuwing/celgroei (Morree de J.J., 2008). De ontstekingsmediatoren en de enzymatische activiteit zorgen tevens voor het vernietigen van de diepere huidstructuren (bindweefsel). Het littekenweefsel zorgt voor een leegte die niet kan worden opgevuld met behulp van het omliggende weefsel. De littekens rijpen en contraheren waarna het omliggende weefsel in de diepere lagen van de huid wordt getrokken. Dit tezamen verklaart de totstandkoming van atrofie (De groot et al., 2012).

Van inflammatoire laesie naar littekenweefsel

De inflammatie die een rol speelt bij acne bevindt zich rond de talgklierfollikel. Dit resulteert in een peri-folliculair abces welke door de wand van de talgklierfollikel breekt. Een peri-folliculair abces wordt meestal veroorzaakt door de aanwezigheid van de *staphylococcus aureus* bacterie en kan het omliggende weefsel aantasten. De plaats van de inflammatie plus het doorbreken van de inflammatie door de wand van de talgklier (en daarmee het aantasten van het omliggende weefsel) kunnen oorzaken zijn voor het ontstaan van atrofische acne littekens. Het type litteken dat ontstaat na de inflammatie hangt af van de diepte en de omvang van de acne geïnduceerde inflammatie. De inflammatie kan namelijk oppervlakkig of diep in follikel plaatsvinden (Goodman et al., 2000).

Atrofische littekens zijn geclassificeerd in rolling littekens, boxcar littekens en icepick littekens. Deze 3 subtypen variëren in diepte en breedte en bevinden zich onder het omliggende huidoppervlak. De icepick littekens kenmerken zich door puntvormige, diepe littekens welke aan de oppervlakte breed zijn en in de diepte smal. Het abces breekt bij dit type litteken (via de talgklierfollikel) door naar de omliggende omgeving. Vervolgens passeert het de vasculaire kanalen en zweetklieren, waarna het in de subcutis terechtkomt. Dit resulteert in een grote mate van necrose waarbij subcutaan vet verloren kan gaan. De boxcar littekens zijn breed aan de oppervlakte en breed in de diepte waardoor er een U-vorm ontstaat. Ze komen qua uiterlijk overeen met littekens die als gevolg van waterpokken ontstaan. De rolling littekens hebben een breedte van ongeveer 4 tot 5 mm en hebben een golfachtig uiterlijk (Fabbrocini et al., 2010).

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Aan de hand van onderstaande afbeelding wordt getracht een duidelijker beeld te geven van de 3 typen atrofische littekens.

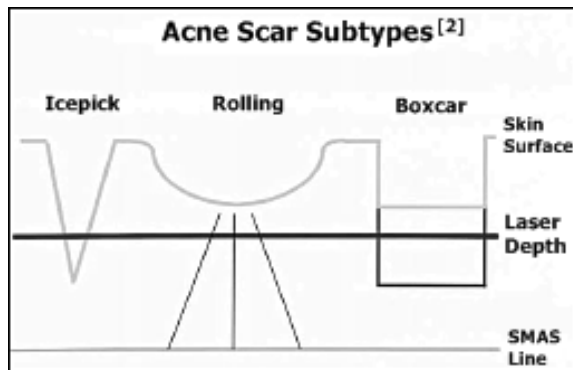


Fig. 3. Subtypen atrofische littekens (<http://www.acnehub.org/acne-scars/get-rid-of-scars/>)

Werkingsmechanisme Nd:YAG laser

De Nd:YAG laser is een *non-ablatieve* laser welke werkzaam is volgens het principe van selectieve fothermolyse. Non-ablatieve lasers stimuleren de neocollagenese zonder daarbij de epidermis te beschadigen. Dit in tegenstelling tot de zogenoemde *ablatieve* lasers, die zowel schade aanrichten aan de epidermis als aan de dermis.

Behandeling met de non-ablatieve laser zorgt ervoor dat de epidermis intact blijft. Hierdoor is de hersteltijd korter en de kans op bijwerkingen kleiner (Asilan et al., 2011).

Het exacte werkingsmechanisme van de non-ablatieve lasers is tot op heden onduidelijk. Volgens Lipper & Perez (2006), Keller et al., (2007) Lee et al., (2008) en Min et al., (2009) wordt verondersteld dat de energie van de laserstraal geabsorbeerd wordt door hemoglobine waarna de dermis specifiek beschadigd wordt. Deze beschadiging zorgt voor een reactie van het wondhelingsproces waarbij de fibroblasten op gang komen. De dermale remodelling en collageenproductie wordt door deze fibroblasten gestimuleerd. Het is echter niet bekend welke specifieke initiële cytotostimulus verantwoordelijk is voor dit proces. Het proces "dermale remodelling" wordt gedefinieerd als het vervangen van beschadigde proteïnen in de huid door nieuwe elastine- en collageen vezels. Dit proces kan er voor zorgen dat littekens worden gereduceerd (Thierens H., 2006).

De Nd:YAG laser met een golflengte van 1064 nm is een laser waarbij licht uit het near-infrarood spectrum wordt ingezet. Infrarode straling bestaat uit een lange golflengte van minimaal 780 nanometer. Deze golflengte kan diep in de huid penetreren.

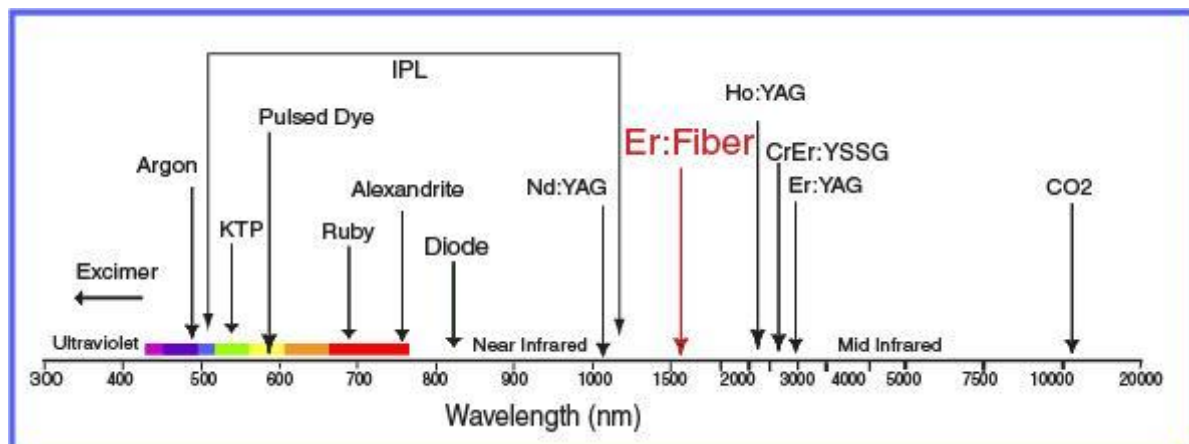


Fig. 4. Absorptie spectra van verschillende lasers. (www.shorelaser.com/Medical_Lasers.html)

Bij een diepe penetratie wordt weinig licht verstrooid waardoor de energiedensiteit hoog blijft. Een hoge mate van verstrooiing zorgt er namelijk voor dat de energiedensiteit minder geabsorbeerd kan worden door het doelchromofoor. Dit kan resulteren in een verminderd effect van de behandeling (Thierens H., 2006).

De verwarring omtrent het doelchromofoor van de Nd:YAG 1064 nm is vermoedelijk ontstaan door het absorptiespectrum. De Nd:YAG laser heeft namelijk het vermogen meerdere chromofooren te bereiken (zie figuur 4). Het chromofoor water heeft het kleinste absorptievermogen bij een golflengte van 1064 nanometer. Wanneer wordt gekeken naar onderstaande afbeelding lijkt melanine de grootste absorptie te hebben. Deze afbeelding geeft echter een vertekend beeld. De korte stijging die bij hemoglobine op 1064 nanometer zichtbaar is, zorgt ervoor dat hemoglobine het grootste absorptievermogen heeft bij een golflengte van 1064 nanometer. Dit is het chromofoor waarop het werkingsmechanisme van de cel vernieuwing berust. De absorptie van collageen ligt namelijk zowel in het infraroodspectrum als in het zichtbare licht. Wat betreft de overige chromofooren zullen deze slechts een klein gedeelte van het laserlicht absorberen. Absorptie van twee chromofooren tegelijkertijd kan tevens plaatsvinden wanneer atrofische acne littekens zich bevinden in een behaard gebied. Het chromofoor melanine kan hierbij een doelchromofoor zijn (R. Paschotta, 2005).

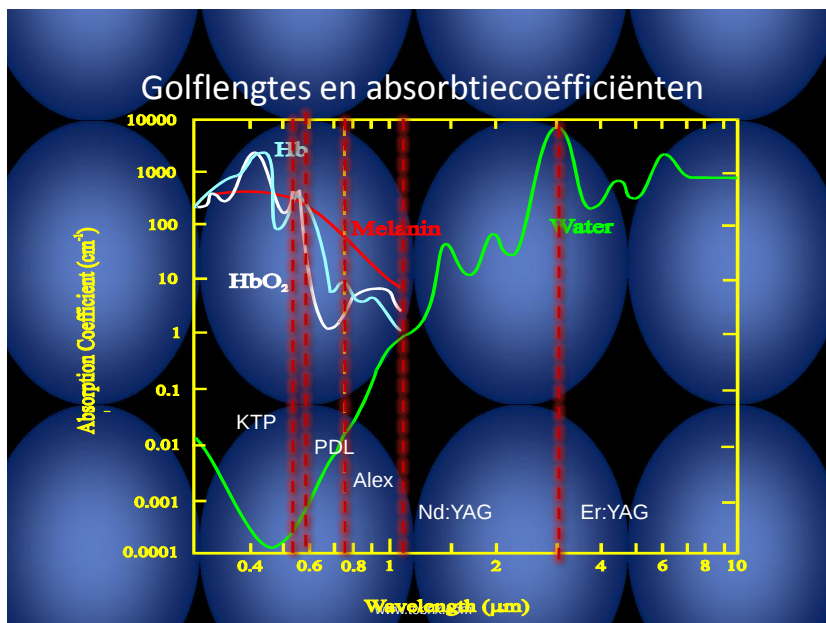


Fig. 5. Absorptie spectra laser en weefsel. (www.bbrk.nl)

Met behulp van het instellen van de spotgrootte van het apparaat kan bepaald worden hoe diep de straling in de huid doordringt. Een grote spotgrootte dringt in tegenstelling tot een kleine spotgrootte, dieper door in het weefsel. Een grote spotgrootte voorziet een groter oppervlakte van energie waardoor de aanvoer hiervan groter moet zijn. In de geïnccludeerde studies wordt voornamelijk spotgrootte 6 en 7 mm toegepast. In de studie van Yaghai D, Garden J.M, Bakus A.D, Massa M.C., (2005) wordt spotgrootte 10 gebruikt. Spotgrootte 10 wordt voornamelijk ingezet bij definitief ontharen daar de laserstraal diep moet penetreren om de haarwortel te kunnen bereiken (licht en lasertherapie, 2004). Het is onbekend waarom de onderzoekers spotgrootte 10 hebben ingezet. In studie van Lipper & Perez (2006) wordt spotgrootte 5 gebruikt. Deze spotgrootte heeft de mogelijkheid hemoglobine te bereiken.

De hoeveelheid Joule die kan worden ingesteld bepaald de hoeveelheid af te geven energie per oppervlakte-eenheid. Het effect van de laser hangt af van de geabsorbeerde energie. De absorptie van de energie hangt echter af van het chromofoor, dat op een golflengte van 1064 nanometer, aanwezig is in de huid. De golflengte is zodoende bepalend voor het te bereiken doelchromofoor. Het chromofoor bij het behandelen van atrofische acne littekens berust vermoedelijk op een specifiek onderdeel van het bloed. Rode bloedcellen in het bloed zijn voor een deel gevuld met hemoglobine. Hemoglobine geeft aan bloed de rode kleur en zorgt voor het transport van zuurstof (O_2) en koolstofdioxide (CO_2). Hemoglobine bindt zich met zuurstof in de longen waarna het zich vormt tot oxyhemoglobine. (O_2HbFe^{2+}). In het weefsel geeft oxyhemoglobine zuurstof af. Het zuurstofarme bloed wat hierna ontstaat vormt zich weer tot hemoglobine (Thierens H., 2006). Hemoglobine waaraan het ijzeratoom Fe^{3+} gebonden is, wordt methemoglobine genoemd ($HbFe^{3+}$). Zuurstof kan zich alleen aan hemoglobine binden als het ijzeratoom een waarde heeft van twee (Fe^{2+}). Als het Fe^{2+} geoxideerd wordt tot Fe^{3+} ontstaat methemoglobine. Dit verklaart waarom methemoglobine een vorm van hemoglobine is die geen zuurstof kan transporteren en binden. Dit wordt direct weer afgebroken tot hemoglobine om zo geen schade te kunnen veroorzaken aan het weefsel (Burgerhout W.G, Mook G.A, Morree de J.J, Zijlstra W.G. (2006).

Het infrarode licht van de Nd:YAG laser dringt dus door tot in de dermis en wordt zodoende geabsorbeerd door oxyhemoglobine (zuurstofrijk bloed). Het oxyhemoglobine wordt door deze laserstraal verhit. Verhitting van oxyhemoglobine resulteert in methemoglobine (zuurstofarm bloed). De verandering van het bloed naar methemoglobine in combinatie met het thermische effect zorgt er voor dat een specifieke dermale wond kan worden gecreëerd. Dit zorgt er vervolgens voor dat synthese van structurele dermale componenten ontstaat en zodoende in celvernieuwing resulteert. De uitgebreide informatie omtrent atrofische acne littekens en het werkingsmechanisme van de Nd:YAG 1064 nm laser zijn beschreven in bijlage 1 op bladzijde 47.

3. Resultaten

In het hoofdstuk resultaten worden de resultaten van de geselecteerde wetenschappelijke literatuur beschreven. In dit hoofdstuk wordt weergegeven in welke mate de Nd:YAG laser op 1064 nm. een verbetering kan bewerkstelligen bij de behandeling van atrofische acne littekens. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de klinische verbetering, de patiënttevredenheid, de bijwerkingen en de histologische veranderingen na behandeling met de Nd:YAG laser op 1064 nm.

Behandelvariabelen

Het effect van de laser is mogelijk afhankelijk van het type litteken dat wordt behandeld. Een diep boxcar litteken reageert volgens Lee et al., (2009) namelijk goed op de Nd:YAG 1064 nm, terwijl icepick littekens in vergelijking tot de Nd:YAG 1064 nm beter reageren op de pulsed dye laser. Zodoende lijkt de mate van verbetering afhankelijk te zijn van twee factoren. Op de eerste plaats is het type litteken dat wordt behandeld van belang en op de tweede plaats het soort laser en de daarbij toegepaste instellingen.

Pulsduur

De Nd:Yag laser bestaat *short* en *long* pulsed. De pulsduur bepaalt met welke snelheid de puls aan de huid wordt afgegeven en bepaalt zodoende met welke snelheid het weefsel wordt verwarmd. De tijdseenheid wordt uitgedrukt in milliseconden. De short pulsed is meer geschikt voor het behandelen van oppervlakkiger weefsel. Een lange pulsduur kan worden ingezet bij het behandelen van atrofische acne littekens. Dieper gelegen littekens hebben een groter bereik. Behandeling van de donkere huid (+III Fitzpatrick) vereist een langere pulsduur om oppervlakkige verbranding van de huid te voorkomen (Barlow R, Hruza G., 2008).

De pulsduur wordt bepaald door de hoeveelheid melanine in de huid. Het melanine in de huid absorbeert de lichtenergie en daarmee indirect warmte. Bij een huid met veel pigment dient de tijdseenheid van de pulsduur lang te zijn en de hoeveelheid joule lager om zo de opbouw van warmte in de oppervlakkige huidlaag te beperken. Indien toch een korte puls wordt gegeven en/of een te hoge hoeveelheid energie kan oppervlakkige verbranding van de huid het gevolg zijn (licht en lasertherapie, 2004).

Joules

Uit de geïncludeerde studies lijken de studies met de instelling 50 tot 70 Joule een optimaal resultaat te behalen waarbij weinig tot geen bijwerkingen optreden en een gemiddelde van 4 behandelingen nodig is. Het gebruik van minder dan 24 Joule lijkt te resulteren in een verminderd behandelresultaat met weinig tot geen bijwerkingen en een verhoogd aantal totaal behandelingen van 8 keer. In het onderzoek van Yaghmai et. Al., (2005) wordt een positief behandelresultaat geboekt met weinig tot geen bijwerkingen en een totaal aan behandelingen van 3 keer. Het gebruik van 120 Joule lijkt te resulteren in een verhoogd aantal bijwerkingen. In het onderzoek van Keller et al., (2007) zijn namelijk bij alle 12 patiënten bijwerkingen opgetreden. Bij één patiënt is in het behandelde gebied een blaas ontstaan. Een te hoge hoeveelheid joules kan leiden tot verbranding van de huid.

Spotgrootte

Afhankelijk van het te bereiken doel kunnen de hoeveelheid joule, het aantal milliseconden en de spotgrootte van elkaar verschillen. Een kleine spotgrootte dringt minder diep door in het weefsel maar de energie is vanwege de kleine spotgrootte wél geconcentreerder waardoor er minder energie nodig is dan bij een grote spotgrootte. Zodoende kan bij het gebruik van een lage joule de spotgrootte compenseren door deze

te verkleinen. Het is tot op heden onduidelijk welke parameters optimaal ingezet kunnen worden om atrofische littekens te behandelen.

Behandelfrequentie en -interval

Het interval tussen het aantal behandelingen evenals het totaal aantal behandelingen in totaal is van invloed op het resultaat. Bij een korte interval moet rekening gehouden worden met overbehandeling. Bij een lange interval moet men rekening houden met een mogelijk verminderd resultaat. Het onderzoek van Lee et. Al., (2009), Lipper & Perez., (2009) en Min et. Al., (2009) maakte gebruik van een interval van 2 weken, terwijl de overige 4 onderzoeken gebruik maakte van een interval van 3 a 6 weken.

Datapreparatie

De vijf geselecteerde wetenschappelijke artikelen bevatten verschillende parameters zoals aantal behandelingen, behandeld huidtype en de instellingen van het laser apparaat. Met behulp van onderstaande datapreparatie tabel wordt inzichtelijk gemaakt welke specifieke behandelvariabelen zijn gebruikt in de geïnccludeerde onderzoeken.

Auteur	Soort studie	Patiënten aantal & huidtype	Soort litteken	Laser	Interval	Beoordeling	Resultaten	Bijwerkingen
Lee et al. 2009	RCT Niveau B Level 2	18 1 - 4	Licht tot matige atrofische acne littekens in het gelaat	1064 Nd:YAG laser & 585 PDL	2 weken	ECCA Histologisch onderzoek middels bipten	ECCA score binnen de groepen Nd:YAG 18,7% verbetering (P=0,011) PDL 18,3% verbetering (P=0,005) Ten opzichte van elkaar niet significant verschillend	Minimaal
Min et al. 2009	RCT Niveau B Level 2	19 4 of 5	Licht tot matige atrofische acne littekens	1064 Nd:YAG laser & 1064 / 585 nm laser	2 weken	ECCA Histologisch onderzoek middels bipten	ECCA score binnen de groepen Nd:YAG 32,3% verbetering (P=<.001) Combinatie laser 27% verbetering (P=<.001) Ten opzichte van elkaar niet significant verschillend	Mild erytheem, mild oedeem en voorbijgaande pijn in het behandelde gebied.
Keller et al. 2007	Prospectieve niet-gecontroleerde trial Niveau C Level 3	12 2 - 4	Licht tot matige atrofische acne littekens	1064 Nd:YAG laser	4 tot 6 weken	Voor en Na Foto's Histologisch onderzoek middels bipten	Milde verbetering bij 50% van de patiënten. Histologisch: Van 21, 269 naar 33,747 (P= <.05) statistisch significant	Mild erytheem, Milde pijn wat getolereerd werd en 2 patiënten met oedeem. 1 patiënt had een blaar
Yaghmai et al. 2005	RCT Niveau B Level 2	12 1 - 3	Matig tot ernstige atrofische acne littekens	1064 Nd:YAG laser & 1,320 ND YAG laser	4 weken	Voor en Na Foto's	Tussen de lasers (P=>0,5) niet significant Er is geen trend zichtbaar	1064 geen 1320 pijn en zwelling
Lipper & Perez 2006	Prospectieve niet-gecontroleerde trial Niveau C Level 3	10 1 - 5	Licht tot matige atrofische acne littekens	1064 Nd:YAG laser	2 weken	Voor en Na Foto's	ECCA score van Nd:YAG 29,36% verbetering (P = .006)	Geen

Fig. 6. Overzicht van de resultaten.

Dosis

De vijf geselecteerde wetenschappelijke onderzoeken kennen binnen de instelling van het laserapparaat verschillende parameters. In onderstaande tabel wordt inzichtelijk gemaakt welk onderzoek welke instelling heeft toegepast.

Auteur	Golflengte	Joule	MS	Spotgrootte	Hertz	Aantal behandelingen
Lee et al. 2009	1064 NM	50 tot 70 J/CM2	50 tot 100 MS	7 MM	X	4
Min et al. 2009	1064 NM	50 tot 70 J/CM2	50 tot 100 MS	7 MM	X	4
Keller et al. 2007	1064 NM	120J/CM2	70 MS	6 MM	X	5
Yaghmai et al. 2005	1064 NM	24J/CM2	40MS	10 MM	X	3
Lipper & Perez 2006	1064 NM	14J/CM2	0,35 Milliseconden	5 MM	7	8

Fig. 7. Overzicht van de gebruikte instellingen.

Klinische verbetering

In alle vijf wetenschappelijke artikelen is de klinische verbetering van de atrofische littekens vastgesteld.

In het onderzoek van Lee et al., (2009) waarbij de Nd:YAG 1064 nm met de PDL 585 nm werd vergeleken op basis van de ECCA schaal werd in de PDL groep een verbetering van 18,3% ($P=.005$) geconstateerd en in de Nd:YAG groep een verbetering van 18,7% ($P=.011$). Deze verbeteringen waren significant, echter niet significant verschillend ten opzichte van elkaar.

Het effect van de laser wordt in het onderzoek van Lee et al.,(2009) tevens onderverdeeld in het type litteken. Zodoende kan worden geconcludeerd bij welk type litteken het beste resultaat kan worden behaald en of de resultaten per type litteken verschillend zijn. Beide groepen toonden een verbetering van >25% op de oppervlakkige rolling en oppervlakkige boxcar littekens waarbij de oppervlakkige boxcar littekens beter reageerden op Nd:YAG. De diepere littekens, waaronder de icepick en boxcar, reageerden slecht op beide lasers. De PDL toonde echter wel in meerdere mate verbetering op de icepick littekens (11,7% versus 9,4%) en de Nd:YAG toonde meer verbetering op de boxcar littekens (15% versus 9,4%). De mate van verbetering was echter niet significant verschillend tussen de twee lasers.

In het onderzoek van Min et al.,(2009) waarbij de Nd:YAG 1064 nm met de gecombineerde 1064nm / 585nm laser werd vergeleken op basis van de ECCA schaal werd in de Nd:YAG groep een verbetering van 27% geconstateerd en in de gecombineerde 1064nm / 585nm laser groep een verbetering van 32,2%. Het effect van de laser wordt tevens in het onderzoek van Min et al.,(2009) onderverdeeld in het type litteken. Zodoende kan worden geconcludeerd bij welk type litteken het beste resultaat kan worden behaald en of de resultaten per type litteken verschillend zijn. Beide lasers toonden een positieve verbetering aan bij oppervlakkige rolling en boxcar littekens. De diepere littekens, waaronder de icepick en boxcar, reageerden slecht op beide lasers. De diepe boxcar littekens werden echter wel effectiever behandeld met de gecombineerde (Nd:YAG in combinatie met PDL) laser groep (26,7% versus 37,5%).

In het ongecontroleerde onderzoek van Keller et al.,(2007) waarbij het effect van de Nd:YAG 1064nm werd gemeten is de klinische verbetering vastgesteld door 3 onafhankelijke dermatologen welke voor en na foto's beoordeelden middels de volgende gewogen schaal; 1 = geen verbetering, 2= geringe verbetering, 3= matige verbetering en 4= uitstekende verbetering. Er werd bij minstens 50% van de patiënten een score gezien van 3 welke een matige verbetering vertegenwoordigt.

In het ongecontroleerde onderzoek van Lipper & Perez.,(2006) waarbij het effect van de Nd:YAG 1064 nm werd gemeten is de klinische verbetering vastgesteld door 3 onafhankelijke dermatologen welke digitale foto's met een hoge resolutie beoordeelden middels de volgende gewogen schaal; 1 punt voor oppervlakkige littekens, 2 punten voor ondiepe littekens en 3 punten voor diepe littekens. De beoordelingsschaal geeft een gemiddelde verbetering weer van 29.36% (P=.006) wat zodoende significant is.

In het onderzoek van Yaghmai et al., (2005), waarbij het effect van de Nd:YAG op 1064 nm met de Nd:YAG op 1320 nm werd vergeleken op basis van beoordelingen van 3 onafhankelijke dermatologen, werd een gemiddelde verbetering waargenomen van 28% in de 1064nm Nd:YAG groep en 22% in de 1320nm Nd:YAG groep. Beide lasers zijn vergelijkbaar in de mate van verbetering en zorgden tevens voor een afname van de diepte van de littekens. Er is echter geen statistisch significant verschil aangetoond tussen de groepen (P=.05).

In onderstaande grafiek wordt de klinische verbetering overzichtelijk weergegeven. In het onderzoek van Keller et al.,(2007) wordt de verbetering niet geregistreerd in percentages. Zodoende kan deze niet in de grafiek worden vermeld.

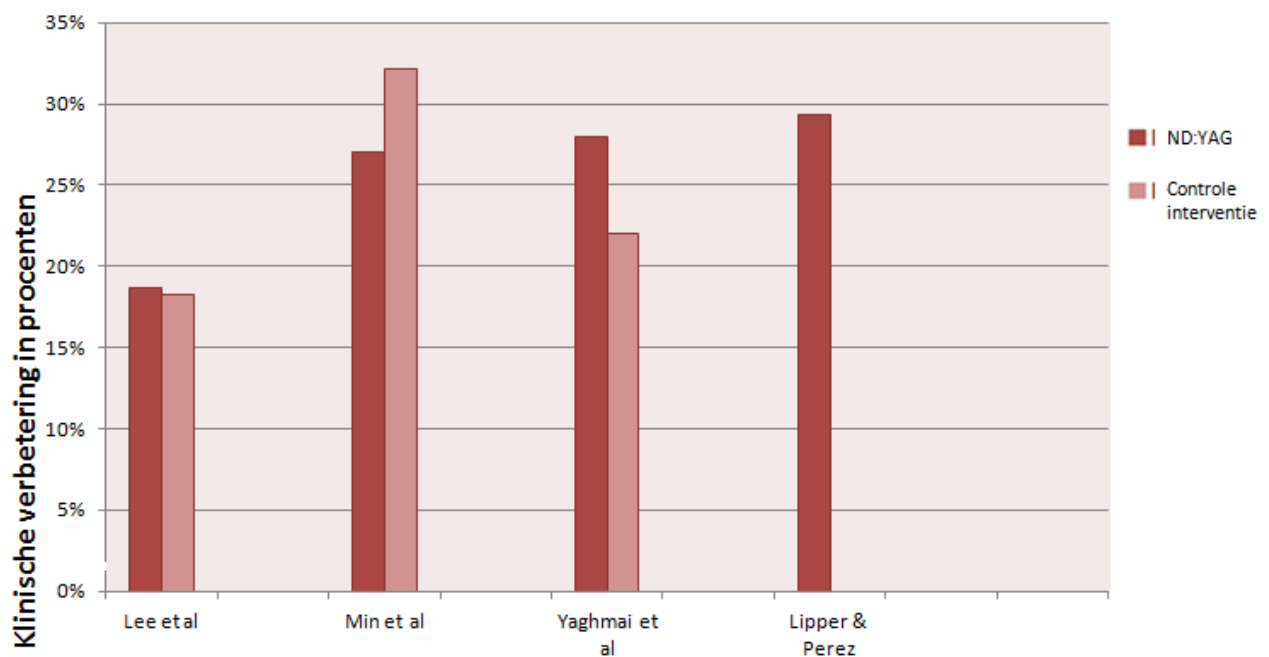


Fig. 8. Klinische verbetering.

Tussenconclusie

De geïnccludeerde studies wijzen in de richting van een positief effect van de Nd:YAG laser op 1064 nm bij atrofische acne littekens. Het verschil met een andere type laser is echter niet significant aangetoond.

Niveau 2	
B	Lee et al., (2009), Min. et. Al., (2009) en Yaghmai et. Al., (2005).
Niveau 3	
C	Keller et. Al., (2007) en Lipper & Perez (2006).

Patiënttevredenheid

In alle vijf wetenschappelijke artikelen is de patiënttevredenheid beschreven. Aan de Y-as van tabel 2 worden de uitkomsten van de mate van tevredenheid weergegeven. Bij iedere behandeling werd onderzoek gedaan naar de mate van tevredenheid aan de hand van 0 (zeer neutraal) tot 10 (zeer tevreden). De getallen aan de linkerkant van de tabel staan voor deze 10 punten schaal.

In het onderzoek van Lee et al., (2009) wordt aangegeven dat de patiënttevredenheid bij de Nd:Yag laser van 0 naar 2,4 naar 4,5 en uiteindelijk naar 5,1 steeg op een schaal van 0 - 10. In de Pulsed dye laser groep steeg deze van 0 naar 2,4 naar 4,2 en uiteindelijk naar 4,5 op een schaal van 0 - 10. Het verschil van 0,6 punten tussen beide lasers bleek niet significant.

In het onderzoek van Min et al. wordt aangegeven dat de patiënttevredenheid bij de Nd:Yag laser van 0 naar 2,6 naar 4,4 en uiteindelijk naar 4,9 steeg op een schaal van 0 – 10. In de gecombineerde laser groep steeg deze van 0 naar 2,7 naar 4,6 en uiteindelijk naar 5,3 op een schaal van 0 – 10. Dit was een niet significant verschil van 0,4.

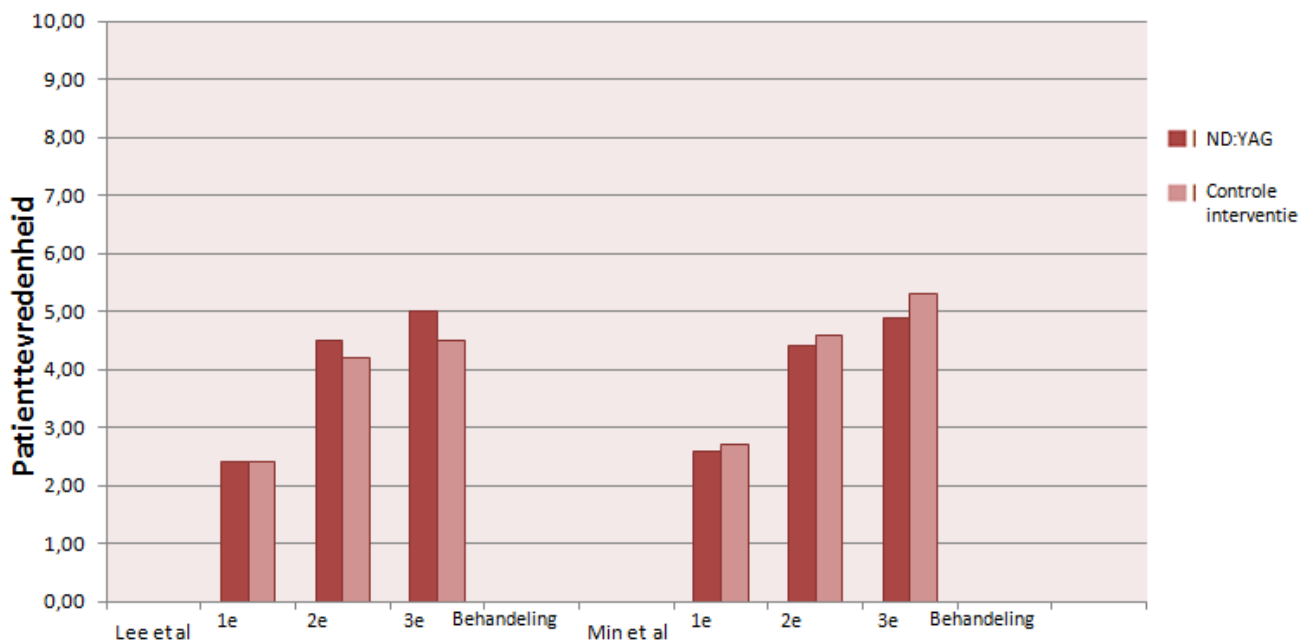


Fig. 9. Patiënt tevredenheid volgens Lee et. Al., en Min. et. Al.

Gedurende het onderzoek van Keller et al. is geconstateerd dat 91,6% van de patiënten, middels een beoordelingsschaal van 0 tot 10, minimaal een 8 of hoger rapporteerde. Deze studie had geen controle interventie.

Het onderzoek van Lipper & Perez rapporteerde de patiënttevredenheid als een 5 puntschaal. 0, geen of weinig verbetering (< 10%) 1, geringe verbetering (11% - 25%) 2, matige verbetering (26% - 50) 3, significante verbetering (51% - 75%) en 4, duidelijke verbetering (> 75%). Een en twee maanden na de behandeling rapporteerden de patiënten een significante litteken reductie waarbij 89% van de patiënten een verbetering tussen de 10% en 50% (score 1 en 2) hadden. Een patiënt gaf aan dat er weinig verbetering was, namelijk minder dan 10% (score 0). De oorzaak hiervan is onbekend. Vijf van de negen patiënten waren beschikbaar voor een follow-up (6/12 maanden). Deze gaven aan dat de verbetering aanhoudend was, echter met een score van 2 (matig).

In het onderzoek Yaghmai et al. rapporteerden de patiënten aan het eind van de studie een verbetering van 37% met de 1064 nm en een verbetering van 39% van het litteken met de 1320 nm Nd:YAG.

Patiënt Tevredenheid	Keller et al	Yaghmai et al	Lipper & Perez
5 Punts Schaal			89% van de patiënten scoort een 1 en 2 1: geringe verbetering 2: matige verbetering
0 tot 10 Schaal	91,6% van de patiënten scoorde minimaal een 8		
Verbetering in percentage		1064 nm scoort een tevredenheid van 37% 1320 nm scoort een tevredenheid van 39%	

Fig. 10. Overzicht van de patiënttevredenheid volgens Keller et. al.,(2007) Yaghmai et. al.,(2005) en Lipper & Perez.,(2006)

Tussenconclusie

De geïnccludeerde studies wijzen in de richting van een positieve patiënttevredenheid met een minimum van 4,9 op een schaal van 1-10 en een matige tot geringe verbetering volgens de overige meetmethoden.

Niveau 2 B	Lee et al., (2009), Min. et. Al., (2009) en Yaghmai et. Al., (2005).
Niveau 3 C	Keller et. Al., (2007) en Lipper & Perez (2006).

Histologische veranderingen

In het onderzoek van Lee et al.,(2009), Min et al.,(2009) en Keller et al.,(2006) zijn histologische veranderingen gemeten.

In de onderzoeken van Lee et al.,(2009) en Min et al.,(2009) zijn voor de behandeling 2 mm punch biopten afgenomen. In het onderzoek van Lee et al.,(2009) hebben 14 van de 18 patiënten zich vrijwillig opgegeven om biopten af te laten nemen. In het onderzoek van Min et al.,(2009) werden bij alle patiënten biopten afgenomen. De biopten zijn bij aanvang en 8 weken na de laatste behandeling afgenomen. In beide onderzoeken werden de biopten gefixeerd in 10% gebufferd formaline en vervolgens ingebed in paraffine. De biopten werden vervolgens gekleurd in H&E, Masson-Trichrome, Type 1 procollageen en Transformerende groeifactor (TGF- β). De uitkomsten van de biopten werden beoordeeld door 2 onafhankelijke dermatologen welke niet op de hoogte waren van de identiteit van het preparaat. Ze gebruikten een 5 puntsschaal om de uitkomsten vast te leggen. In beide onderzoeken werd een overeenkomstig resultaat gevonden.

Het littekenweefsel was na behandeling met beide lasers in de onderzoeken van Lee et al.,(2009) en Min et al.,(2009) gereorganiseerd ten opzichte van geen behandeling. De collageen afzetting was significant verhoogd na iedere laserbehandeling. In het onderzoek van Lee et al.,(2009) bleek dit uit de “type 1 procollageen kleuring” en uit de “massons trichrome kleuring” en in het onderzoek van Min et al.,(2009) bleek dit uit de “H&E” en “massons trichrome kleuring”. De transformerende groeifactor (TGF- β) en procollageen 1 waren tevens verhoogd. In beide onderzoeken was het effect van de laserbehandeling ten opzichte van de controle interventie niet significant verschillend.

In het onderzoek van Keller et al.,(2006) is voor de histologische analyse bij iedere patiënt 3 mm punch biopten afgenomen van niet behandelde littekens. Een tweede biopst was 1 maand na de laatste behandeling afgenomen. Deze was 1 cm naast het eerste biopst afgenomen. Voor de evaluatie werd het weefsel 24 uur in 10% fosfaat gebufferde oplossing ingebed. Uit de histologische evaluatie is gebleken dat het dermale collageen is toegenomen. De mediane hoeveelheid collageene vezels per oppervlakte eenheid nam toe van 21.269 naar 33.747. Deze toename was statistisch significant ($P < 0.05$). Aangaande de elastine vezels werd een geringe toename per oppervlakte eenheid gezien. Deze toename was echter niet significant.

Tussenconclusie

De collageen afzetting was significant verhoogd na behandeling met de Nd:YAG laser op 1064 nm binnen de geïnccludeerde studies. De toename van elastine is echter gering aantoonbaar met een niet significante waarde.

Niveau 2	
B	Lee et al., (2009), Min. et. Al., (2009).
Niveau 3	
C	Keller et. Al., (2007).

Bijwerkingen

Het behandelen van atrofische acne littekens met de non-ablatieve Nd:YAG laser kan enkele bijwerkingen veroorzaken. In onderstaande tabel worden de bijwerkingen beschreven welke zijn voorgekomen in de studies die zijn geïnccludeerd in dit onderzoeksrapport.

Bijwerkingen	Zeldzaam	Gemiddeld	Frequent
Mild Oedeem			X
Milde Pijn			X
Mild Erytheem			X
Brandend gevoel		X	
Petechiën	X		
Post-inflammatoire hyperpigmentatie	X		
Blaren	X		

Fig. 11. Gerapporteerde complicaties binnen de studies

In het onderzoek van Lee et. Al., (2009) zijn in totaal 18 patiënten behandeld, huidtype 1 t/m 4. De precieze bijwerkingen zijn in deze studie onvoldoende gerapporteerd. Er wordt wel aangegeven dat de bijwerkingen minimaal waren. Dit wordt niet verder gespecificeerd.

In het onderzoek van Min. Et. Al., (2009) zijn in totaal 19 patiënten behandeld, huidtype 4 t/m 5. In dit onderzoek wordt aangegeven dat met name de 'rolling' en de 'boxcar' littekens bijwerkingen vertoonden. De bijwerkingen die voorkwamen waren na behandeling van beide lasers mild erytheem (100%), mild oedeem (100%) en milde pijn (100%).

In het onderzoek van Keller et. Al., (2009) zijn in totaal 12 patiënten behandeld, huidtype 2 t/m 4. In dit onderzoek wordt aangegeven dat alle 12 patiënten last hadden van mild erytheem (100%) en milde pijn (100%), tot enkele uren na de behandeling. Twee patiënten hadden tevens last van mild oedeem (16,7%) in het behandelde gebied, tot enkele uren na de behandeling. Een patiënt (8,3%) heeft als bijwerking tevens een blaar opgelopen in het behandelde gebied. Binnen dit onderzoek werd 20 minuten voor de behandeling een verdovende crème aangebracht op de huid. Dit heeft mogelijk een negatieve invloed op de waarneming van bijwerkingen omdat de gevoelswaarneming vermindert bij gebruik van deze crème. Een brandend gevoel zou wellicht frequenter voorkomen indien er geen verdovende crème was toegepast. Een verklaring voor de bijwerkingen kan de hoeveelheid joule zijn. In dit onderzoek is een hoog aantal joule ingezet tijdens de behandeling, namelijk 120 J/cm².

In het onderzoek van Yaghmai et. Al., (2005) zijn in totaal 12 patiënten behandeld, huidtype 1 t/m 3. In dit onderzoek wordt aangegeven dat behandeling met de Nd:YAG op 1064 nm minimale bijwerkingen heeft gegeven. Behandeling met de Nd:YAG op 1320 nm gaf als bijwerkingen pijn en zwelling. Precieze aantallen worden binnen dit onderzoek niet genoemd. Binnen dit onderzoek werd 30 of 90 minuten voor de behandeling een verdovende crème aangebracht op de huid. Dit heeft mogelijk invloed op de bijwerkingen.

In het onderzoek van Lipper & Perez (2006) zijn in totaal 10 patiënten behandeld, huidtype 1 t/m 5. De patiënten zijn tijdens dit onderzoek allemaal behandeld met de Nd:YAG 1064 nm laser. De bijwerkingen worden binnen het onderzoek niet genoemd waardoor het niet mogelijk is een uitspraak hierover te doen.

Tussenconclusie

De geïnccludeerde studies wijzen in de richting van een minimum aan bijwerkingen waarvan een milde pijn, een mild oedeem en een mild erytheem de meest voorkomende bijwerkingen zijn.

Niveau 2	
B	Lee et al., (2009), Min. et. Al., (2009) en Yaghmai et. Al., (2005).
Niveau 3	
C	Keller et. Al., (2007).

4. Discussie en aanbevelingen

Discussie Nathalie Dorlas

Aan de hand van de geïncludeerde studies wordt in deze discussie kritisch gekeken naar de uitkomsten van dit literatuuronderzoek.

Kwaliteit geïncludeerde studies

De onderzoeksresultaten zijn gebaseerd op vijf wetenschappelijke artikelen welke zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit middels het CBO formulier RCT. Er zijn drie randomized controlled clinical trials, waaronder de studies van Lee et al., (2009), Min et al., (2009) en Yaghmai et al., (2005), beoordeeld met een level of evidence van "2" en twee clinical trials, waaronder de studies van Keller et al., (2007) en Lipper & Perez., (2006) zijn beoordeeld met een level of evidence van "3". Na analysering van de beoordeling werden de artikelen voldoende valide en toepasbaar bevonden.

Bias & confounding

Het onderzoek van Lee et al., (2009) is een single blind, randomized, split-face studie. Zodoende zijn de 18 patiënten enerzijds behandeld met de 1064 nm Nd:YAG en anderzijds met de 585 nm PDL waarbij ze gerandomiseerd en geblindeerd zijn. De behandelaars namen geen deel aan de beoordeling van de uitkomsten. De effectbeoordelaars waren geblindeerd wat de kans op bias kleiner maakt. Wat betreft een follow up is deze niet aanwezig voor > 6 maanden maar voor 2 maanden na de laatste behandeling.

Het onderzoek van Min et al., (2009) is tevens een single-blind, randomized, split-face studie. Zodoende zijn de 19 patiënten enerzijds met de 1064 nm Nd:YAG behandeld en anderzijds met de gecombineerde 585 nm PDL en 1064 nm Nd:YAG laser waarbij de patiënten geblindeerd en gerandomiseerd zijn. Er wordt in de studie tevens aangegeven dat een dermatoloog de behandeling heeft uitgevoerd, welke verder geen deelname nam aan de beoordeling van de uitkomsten. De effectbeoordelaars waren twee dermatologen welke beide geblindeerd waren.

Het onderzoek van Keller et al., (2007) bevat geen controle interventie waardoor het een niet-vergelijkend onderzoek is. Indien er geen controlegroep aanwezig is kan er geen betrouwbare vergelijking worden gemaakt en is de waarde van de verkregen resultaten minder betrouwbaar om mee te onderbouwen. De effectbeoordelaars waren overigens geblindeerd. Tot slot wordt er een follow up beschreven welke geschiedt middels een telefonisch gesprek.

Het onderzoek van Lipper & Perez., (2006) bevat geen controle interventie waardoor het een niet-vergelijkend onderzoek is. Er is mogelijk sprake van confounding. Een patiënt is na 2 behandelingen gestopt in verband een conflict, welke niet was gerelateerd aan de behandeling maar gerelateerd aan de programmering. De effectbeoordelaars waren geblindeerd. Voor de follow-up (6/12 maanden) waren vijf van de negen patiënten beschikbaar middels een telefonisch interview. Indien alle negen patiënten beschikbaar zouden zijn voor een follow up, zou de follow up betrouwbaarder zijn.

In het onderzoek van Yaghmai et al., (2005) zijn 12 patiënten behandeld wat inhoudt dat het een kleinschalig onderzoek is. De patiënten zijn gerandomiseerd, echter is niet bekend of de patiënten ook geblindeerd waren, wat tevens geldt voor de behandelaars. De effectbeoordelaars waren wel geblindeerd wat zodoende de kans op selectiebias kleiner maakt.

Aangezien de kans op bias toeneemt vanwege bovenstaande punten kan een vertekend beeld van de uitkomsten worden gegeven en kan de bewijskracht van de resultaten verkleind worden. Toch zijn de studies, welke mogelijk bias vertoonde, geïnccludeerd in dit onderzoeksrapport daar het level of evidence voldoende is bevonden.

In de geïnccludeerde studies is mogelijk kans op bias geweest daar er onvoldoende informatie was over zowel de blinding van de patiënten als blinding van de behandelaars. Indien men het effect van de Nd:YAG laser betrouwbaar wil meten zijn ten eerste grotere patiëntengroepen nodig, ten tweede dient beschreven te worden of er wel of geen blinding heeft plaatsgevonden van patiënten en/of beoordelaars, ten derde dient het effect van de Nd:YAG 1064 nm laser histologisch geanalyseerd te worden vanwege de objectiviteit van deze meetmethode en tot slot dient de dosis van de laser gelijk te zijn.

Aangezien de kans op bias toeneemt vanwege bovenstaande punten kan een vertekend beeld van de uitkomsten worden gegeven en kan de bewijskracht van de resultaten verkleind worden. Toch zijn de studies, welke mogelijk bias vertoonde, geïnccludeerd in dit onderzoeksrapport daar het level of evidence voldoende is bevonden.

Discussiepunten en vermoedens

De heterogeniteit van de geïnccludeerde studies bemoeilijkt het vergelijken van de geïnccludeerde studies. De volgende punten zijn tussen de studies verschillend:

✓ Follow up

In geen van de geïnccludeerde studies wordt ingegaan op de lange termijneffecten waardoor onduidelijk is in welke mate de klinische verbetering blijvend is. De vraag is dan ook of het collageen afbreekt of in staat is om het litteken blijvend opvulling te geven. Tijdens de rijpingsfase van de dermale wond, welke is gecreëerd na behandeling met de laser, wordt er een evenwicht gezocht tussen de afbraak en aanmaak van collageen type 1 en 3. Collageen type 3 speelt enkel een belangrijke rol tijdens de wondgenezing, deze wordt tijdens het wondgenezingsproces omgezet in het definitieve collageen type 1 welke het atrofische litteken blijvend opvulling geeft.

Een lange follow up > 6 maanden zou zodoende de moeite waard zijn aangezien je derhalve kan beoordelen of het effect van de behandeling blijvend is. Om de verbetering op lange termijn te kunnen vaststellen is het aan te raden histologisch onderzoek te verrichten zodat er gekeken kan worden of het totaal aan collageen en elastine vezels hetzelfde is gebleven of is verhoogd na de laatste behandeling. In enkel de studie van Keller et al., (2007) wordt een lange follow up (>6 maanden) aangehouden wat de aanwezigheid van bias logischerwijs verkleint. De follow up in de studie van Keller et al., (2007) geschiedt overigens middels een telefonisch gesprek. Het zou wellicht verstandig zijn de follow up niet per telefoon te laten verlopen aangezien de beoordelaar niet objectief kan beoordelen in welke mate de littekenreductie is verbeterd.

✓ Patiëntenaantal

De geïnccludeerde wetenschappelijke artikelen bestaan voornamelijk uit kleinschalige studies (< 20 patiënten). Indien de onderzoekers meer patiënten zouden includeren zou een significant verschil en een klinisch relevant effect eerder aangetoond worden.

✓ Werkingmechanisme

Het exacte werkingmechanisme van de Nd:YAG laser bij de behandeling van atrofische acne littekens is onvoldoende bekend. Dit maakt de uitkomst van dit literatuuronderzoek logischerwijs moeilijker te onderbouwen. Volgens Lipper en Perez., (2006), Keller et. Al., (2007), Lee et. Al., (2008) en (Min et. Al., 2009) dringt het infrarode licht van de Nd:YAG 1064 nm door tot in de dermis en wordt daar geabsorbeerd door het chromofoor oxyhemoglobine. Door de verhitting van oxyhemoglobine ontstaat methemoglobine (zuurstofarm bloed). Deze verandering in combinatie met het thermische effect van de laser zorgen ervoor dat er een dermale wond wordt gecreëerd. Dit zorgt er vervolgens voor dat synthese van structurele dermale componenten ontstaat en zodoende in celvernieuwing resulteert. De verwarring omtrent het doelchromofoor van de Nd:YAG 1064 nm is vermoedelijk ontstaan door het absorptiespectrum. Naast oxyhemoglobine absorbeert het infrarode licht op 1064 nm tevens water, evenals het chromofoor melanine. Oxyhemoglobine is echter het chromofoor met het hoogste absorptievermogen. Het werkingmechanisme van collageenstimulatie berust op het doel chromofoor oxyhemoglobine. De overige chromoforen zullen slechts een klein gedeelte van het laserlicht absorberen. Het is echter wel aan te raden om verder onderzoek te doen om bepaalde hypothesen uit te sluiten of te bevestigen en het exacte werkingmechanisme nader te kunnen verklaren.

✓ Behandelvariabelen

In de studies wordt verder niet onderbouwd waarom de onderzoekers hebben gekozen voor een bepaalde laserinstelling. Hierdoor is het onduidelijk of ze een vergelijkbaar effect hadden qua penetratie en qua werking op het chromofoor. In het onderzoek van Keller et al., (2007) wordt bijvoorbeeld aanzienlijk meer joule gebruikt dan in de andere studies. Er wordt namelijk behandeld met $120\text{J}/\text{cm}^2$. De reden van deze hoge energiewaarde is onbekend en wordt niet onderbouwd door de auteurs. Het is waarschijnlijk dat deze hoge energiewaarde de verklaring is voor het voorkomen van de blaas als bijwerking. Wat betreft de spotgrootte wordt deze in de meeste studies voornamelijk ingesteld op 6 of 7 mm. De spotgrootte bepaalt de penetratiediepte van de lichtstraal. Een kleine spotgrootte heeft, ten opzichte van een grote spotgrootte, een geconcentreerdere straal waardoor deze minder energie nodig heeft. De straal gaat echter wel minder diep het weefsel in. Dit kan de lage hoeveelheid joule in de studie van Lipper & Perez., (2006) verklaren daar zij spotgrootte 5 gebruiken. In dit onderzoek wordt overigens een aanzienlijk lagere pulsduur gehanteerd, namelijk 0,3 milliseconde. De reden van deze korte pulsduur is onbekend. Bovenstaande punten bemoeilijken het vergelijken van de resultaten van de geïnccludeerde studies. Naar alle waarschijnlijkheid is gekozen voor deze korte pulsduur daar de hoeveelheid joule zeer laag is en gecompenseerd dient te worden. Deze punten bemoeilijken het vergelijken van de resultaten van de geïnccludeerde studies.

✓ Classificatie litteken

De verschillende onderzoeken zijn uitgevoerd op atrofische acne littekens. Echter wordt niet in alle studies het effect van de laser onderverdeeld in het type litteken. Hierdoor kan niet geconcludeerd worden bij welk type litteken de beste resultaten zijn behaald, en of de resultaten per litteken type misschien verschillend zijn. In de studies van Min et al., (2009) en Lee et al., (2009) wordt onderscheid gemaakt in het type litteken. Volgens deze onderzoekers reageerde enkel de oppervlakkige rolling en oppervlakkige boxcar goed op de behandeling. De diepere littekens, zoals de icepick, toonden zeer weinig verbetering. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de icepick littekens te diep liggen. Ze zijn smal en scherp en kunnen reiken tot in de subcutis. Naar alle waarschijnlijkheid heeft zowel de Nd:YAG 1064 nm laser als de pulsed dye laser onvoldoende penetratie waardoor deze de subcutis niet kan bereiken.

✓ Meetinstrumenten

Een discutabele factor is het gehanteerde meetinstrument in de studie van Yaghmai et al., (2005) en Lipper en Perez.,(2006). Er zijn weliswaar gestandaardiseerde foto's genomen om een resultaat vast te stellen er is echter geen histologisch onderzoek verricht. Het is moeilijk te zeggen in hoeverre het beoordelen van gestandaardiseerde foto's werkelijk valide en objectief is. In de studies van Lee et al.,(2009), Min et al.,(2009) en Keller et al.,(2007) wordt histologisch onderzoek gedaan middels biopsie afname. De afgenomen biopsies werden beoordeeld door onafhankelijke dermatologen. Dit betekent dat de dermatologen niet bekend waren met de identiteit van de preparaten. Deze methode meet exact de toename van het aantal collageen en elastine vezels per oppervlakte eenheid op de plek waar het biopsie is afgenomen. Naar alle waarschijnlijkheid is dit het beste meetinstrument van de gebruikte meetinstrumenten daar er objectief én specifiek werd gekeken naar de toename in de hoeveelheid collageen en elastine.

✓ Huidtype

Verder zijn in de geïncludeerde studies patiënten variërend van huidtype 1 t/m 5 behandeld. Geen enkele is daarin vergelijkbaar wat betreft het behandelde huidtype. In het onderzoek van Min et al., (2009) is bijvoorbeeld enkel huidtype 4 en 5 behandeld, in tegenstelling tot het onderzoek van Lipper & Perez.,(2006) waarin huidtype 1 t/m 5 zijn behandeld. Het risico op oppervlakkige verbrandingen bij een donker gepigmenteerde huid is hoger daar de donkere huid meer pigment bevat waardoor er zodoende makkelijker absorptie van melanine in de huid kan plaatsvinden. De Nd:YAG 1064 nm laser heeft echter wel een groot penetratievermogen. Zodoende kan verklaard worden waarom een donker gepigmenteerde huid veilig en effectief behandeld kan worden mits daarbij rekening wordt gehouden met de hoeveelheid joule en het aantal milliseconden.

✓ Bijwerkingen

In de studie van Min et al.,(2009) komen frequent bijwerkingen voor. Een verklaring voor deze frequente bijwerkingen kan het behandelde huidtype zijn. Er worden namelijk patiënten met huidtype 4 en 5 behandeld. De donker gepigmenteerde huid kan sneller oppervlakkige verbrandingen vertonen vanwege het feit dat de laserstraal snel melanine in de oppervlakkige huidlaag absorbeert in tegenstelling tot lichtere huidtypen.

In de studie van Keller et al.,(2007) komen tevens frequent bijwerkingen voor. In tegenstelling tot de andere studies heeft 1 patiënt zelfs een blaas opgelopen in het behandelde gebied. Een verklaring, voor het frequent voorkomen van deze bijwerkingen en het feit dat er een blaas is opgetreden, kan het hoge energiegebruik zijn namelijk 120 joule. Blaasvorming kan volgens de literatuur, als gevolg van het onjuist instellen van de energie, optreden (licht en lasertherapie, 2004).

In de studie van Yaghmai et al.,(2005) geeft de Nd:YAG 1064 nm laser minimale bijwerkingen. Dit wordt verder niet gespecificeerd. De Nd:YAG 1320 nm laser geeft wél bijwerkingen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn de korte pulsduur die wordt gehanteerd, namelijk 350 microseconden (0,35 milliseconden) en de langere golflengte welke zodoende dieper doordringt in het weefsel en wellicht meer schade kan aanrichten.

Evaluatie van eigen proces

Gezien het feit dat er weinig onderzoek is gedaan naar het effect van de Nd:YAG 1064 nm op atrofische acne littekens was het niet mogelijk veel studies te includeren. In eerste instantie is er gezocht naar wetenschappelijke literatuur welke maximaal 5 jaar geleden was gepubliceerd. Aangezien dit in onvoldoende onderzoeken resulteerde hebben we ons aanvankelijke plan moeten wijzigen. Het tijdvak is zodoende verruimd naar een maximale publicatietijd van 10 jaar. Deze verruiming heeft ervoor gezorgd dat wij niet op 2 artikelen maar op 7 artikelen uitkwamen. Vervolgens zijn van deze 7 nog 2 studies geëxcludeerd daar de toegepaste interventie in deze studies de Q-switched Nd:YAG 1064 nm was. Het kan overigens zijn dat enkele relevante onderzoeken zijn gemist daar er gebruikt is gemaakt van limits en in- en exclusie criteria. Aangezien er uiteindelijk maar 5 studies zijn geïnccludeerd kan het zijn dat de conclusie minder betrouwbaar is. Vanuit deze 5 studies zijn tevens weinig krachtige resultaten naar voren komen. Zodoende is verder onderzoek, van voldoende omvang, noodzakelijk om significante verschillen tussen lasers aan te tonen. Het onderzoeksrapport geeft echter wel positieve resultaten waardoor dit rapport een goede aanvulling kan zijn op de al bestaande literatuur.

Discussie Maaïke van Weezenbeek

Naar aanleiding van de resultaten zijn een aantal discussiepunten naar voren gekomen die bepalend zijn voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag.

Kwaliteit geïnccludeerde studies

Binnen dit onderzoeksrapport is gebruik gemaakt van vijf wetenschappelijke artikelen. De artikelen bestaan uit drie randomized controlled clinical trials en twee clinical trials. De artikelen zijn geanalyseerd en hebben een voldoende methodologische kwaliteit. Deze beoordeling op methodologische kwaliteit is uitgevoerd aan de hand van het formulier 'RCT' van het kwaliteitsinstituut CBO.

Bias & confounding

De studie van Lee et al., (2009) maakt gebruik van een follow-up tot 2 maanden na behandeling. Een vervolg follow up na 6 tot 12 maanden zou meer inzicht geven in het behandelresultaat op lange termijn.

De studie van Min et al., (2009) maakt evenals de studie van Lee et al., (2009) en Keller et al., (2007) gebruik van de ECCA schaal en digitale foto's. De ECCA schaal is een minder valide meetinstrument ten opzichte van het afnemen van een biopsie. Dit geldt tevens voor de digitale foto's. In het onderzoek van Lee et al.,(2009), Min et al.,(2009) en Keller et al.,(2006) zijn histologische veranderingen gemeten wat een objectievere meetmethode is. De studies van Min et al., (2009), Lee et al., (2009) en Keller et al., (2007) bevatten mogelijk een vertekend beeld van de uitkomsten wat de bewijskracht van de resultaten kan verkleinen. Hierdoor neemt de kans op bias toe.

De studie van Keller et al., (2007) bevat geen informatie over blinding van de patiënten en behandelaars. De bewijskracht van de uitkomsten zou hierdoor als minder valide kunnen worden beschouwd.

In de studie van Lipper en Perez (2006) en in de studie van Yaghmai et al., (2005) is tevens onbekend of de patiënten geblindeerd waren. Bovendien bevat de onderzoek groep van Yaghmai et al., (2005) slechts 12 personen. Bovenstaande gegevens kunnen tevens een vertekend beeld geven van de resultaten wat zou kunnen resulteren in een verminderde bewijskracht waardoor de kans op bias toeneemt.

De verschillen in onderzoeksvariabelen tussen de geïnccludeerde studies bemoeilijken het beantwoorden van de onderzoeksvraag. Tezamen met het lage 'level of evidence' van de gebruikte literatuur is de bewijskracht van dit rapport niet heel erg sterk.

De gebruikte studies zijn echter geïnccludeerd binnen het onderzoeksrapport aan de hand van het voldoende bevonden 'level of evidence'.

Om antwoord te geven op de onderzoeksvraag bestaat er een noodzaak om nader onderzoek te verrichten. Door het uitvoeren van nader onderzoek ontstaat de mogelijkheid de effecten van de verschillende niet ablatieve lasers op de subtypen atrofische acne littekens beter te onderzoeken.

Discussiepunten en vermoedens

✓ Follow up & effecten op de lange termijn

In geen van de geïnccludeerde studies komt naar voren wat de effecten van de behandelingen zijn op de lange termijn. Er is geen sprake van een follow up langer dan 6 maanden. Dit geeft onduidelijkheid over het voortbestaan van de remodelering van het collageen. Tijdens de remodeleringsfase vindt tegelijkertijd aanmaak en afbraak van collageen plaats. Hierbij wordt collageen type 3 omgezet naar collageen type 1. Verder nemen de collageenvezels toe. Op basis van dit gegeven kan verondersteld worden dat het uiteindelijke collageen type 1 permanent zal zijn en gelijktijdig zal degenereren met het omliggende weefsel.

Het onderzoek van Lee et. Al., (2009), Lipper & Perez (2009) en Min et. Al., (2009) maakte gebruik van een interval van 2 weken, terwijl de overige 4 onderzoeken gebruik maakte van een interval van 3 a 6 weken. Gedurende de proliferatiefase wordt de migratie van cellen bevorderd. Hierbij zorgt de fibroblast voor het produceren van proteoglycanen en uiteindelijk collageen. De fibroblast staat in voor de verdere vorming van de wondgenezing. Tijdens de remodeleringsfase vindt tegelijkertijd aanmaak en afbraak van collageen plaats waarbij collageen type 3 omgezet wordt naar collageen type 1. Een biologische onderbouwing voor de lengte van de interval bij het behandelen van atrofische acne littekens is vermoedelijk +/- 4 weken. De proliferatiefase loopt hierin over in de maturatiefase. Een behandeling met deze interval zal zorgen voor stimulatie van de collageensynthese. Binnen dit onderzoeksrapport is echter op basis van de geïnccludeerde artikelen geen direct verband te leggen tussen het gebruik van een bepaald interval en het daarbij horende behandelresultaat/bijwerkingen. Dit zou verder onderzocht moeten worden.

✓ Patiënten aantal

De geïnccludeerde studies werkten met een zeer kleine onderzoekspopulatie van slechts tien tot maximaal 19 personen. Bij een grotere onderzoekspopulatie kunnen de resultaten misschien anders liggen. Bij een grotere onderzoekspopulatie is het mogelijk om meer resultaten met elkaar te vergelijken, zowel binnen als tussen de onderzoeksgroepen. Het vermogen een uitspraak te doen over de resultaten zou op deze manier kunnen worden vergroot. Het vaststellen van mogelijke verschillen tussen de lasers en analyse van subgroepen op verschillende typen atrofische littekens kan op deze manier mogelijk worden.

✓ Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van de Nd:YAG laser op 1064 nm. bij het behandelen van atrofische acne littekens is tot op heden niet geheel voldoende onderbouwd. Dit gegeven maakt het lastig de uitkomsten van de geïnccludeerde studies te interpreteren. Binnen de studies van Lipper en Perez., (2006), Keller et. Al., (2007), Lee et. Al., (2008) en (Min et. Al., 2009) wordt een overeenkomstig werkingsmechanisme omschreven. Het infrarode licht wordt geabsorbeerd door het doelchromofoor oxyhemoglobine. Wanneer dit chromofoor opwarmt wordt het omgezet in methemoglobine. Dit is een proces was bekend is binnen de scheikunde. Hierna volgen een aantal chemische en thermische reacties waarbij fibroblasten vrijkomen de collageensynthese wordt gestimuleerd. Tot op heden lijkt het beschreven werkingsmechanisme uit de geïnccludeerde studies aannemelijk.

✓ Behandelvariabelen

Het hoeveelheid Fluence, het aantal milliseconden en de grootte van de spot zijn verschillend binnen de geïnccludeerde studies. Dit gegeven maakt het lastig te bepalen of er een vergelijkbaar effect is met betrekking tot de penetratiediepte en de

werking op het doelchromofoor. In de geïnccludeerde studies wordt voornamelijk spotgrootte 6 en 7 mm toegepast. De studie van Yaghmai et al., (2005) gebruikt 10 mm spotgrootte en de studie van Lipper & Perez (2006) gebruikt 5 mm spotgrootte. De spotgrootte bepaalt de penetratiediepte van de lichtstraal. Een kleine spotgrootte heeft een geconcentreerdere straal waardoor deze minder energie nodig heeft. Een verklaring voor de lage hoeveelheid Joule in de studie van Lipper & Perez., (2006) ligt mogelijk in het gebruik van een kleine spotgrootte. Tezamen met een lage pulsduur, lijken deze instellingen met elkaar te compenseren. De kleine spotgrootte zou mogelijk het effect van de laser kunnen vergroten door de hoeveelheid Joule geconcentreerd in het weefsel te schieten.

Binnen dit onderzoeksrapport is geen sprake van een trend wat betreft de doseringsvariabelen. Er valt bij de vergelijking van studies op basis van de dosering niet te concluderen dat een hogere hoeveelheid joules ook een beter behandelresultaat geeft.

✓ **Classificatie litteken**

Het effect van de laser is mogelijk afhankelijk van het type litteken dat wordt behandeld. Een diep boxcar litteken reageert volgens Lee et al.,(2009) namelijk goed op de Nd:YAG 1064 nm terwijl icepick littekens in vergelijking tot de Nd:YAG 1064 nm beter reageren op de pulsed dye laser. Icepick littekens zijn smal, diep en scherp. Deze littekens reiken tot diep in de subcutis. Boxcar littekens zijn u-vormig en kunnen diep en oppervlakkig zijn. Lee et. Al., (2009) stellen dat er een matige verbetering is van atrofische littekens na behandeling met een PDL of een Nd:YAG laser op 1064 nm. In deze studie suggereert men dat de resultaten optimaal zouden zijn wanneer er rekening zou worden gehouden met de verschillende typen atrofische littekens. Binnen de geïnccludeerde studies is geen rekening gehouden met het mogelijkerwijs aanpassen van de laser instellingen met betrekking tot het subtype litteken. Hierdoor kan niet geconcludeerd worden bij welk type litteken de beste resultaten zijn behaald, en of de resultaten per litteken type verschillend zijn. Een veronderstelling kan zijn dat de diepe boxcar en icepick littekens niet effectief kunnen worden behandeld met de Nd:YAG laser op 1064 nm. omdat deze littekens te diep in de huid liggen.

✓ **Meetinstrumenten**

In alle vijf wetenschappelijke artikelen is een klinische verbetering vastgesteld. In de onderzoeken van Lee et al., (2009) en Min et al., (2009) is gebruik gemaakt van de ECCA schaal om de verbetering vast te stellen. In de onderzoeken van Yaghmai et al., (2005) is de klinische verbetering vastgesteld met behulp van gestandaardiseerde digitale foto's. Er is gebruik gemaakt van een driedimensionaal foto systeem. Tot op heden is er geen specifiek meetinstrument ontworpen om atrofische littekens te scoren. Bovengenoemde meetinstrumenten worden veelal gebruikt voor het vastleggen van hypertrofische littekens. Dit gegeven zorgt voor een minder valide meetinstrument. Om vast te stellen wat de mate van verbetering is na behandeling is het van belang een valide meetinstrument te kunnen gebruiken waarbij de diepte van een litteken in de huid tot in millimeters kan worden gemeten. Daarnaast scoorden zowel de patiënten als dermatologen de littekens, waarbij het scoren van de dermatologen een meerwaarde heeft boven het scoren van de patiënten. Het is voor een patiënt lastig om het beeld objectief waar te nemen. Binnen drie van de vijf geïnccludeerde studies is gebruik gemaakt van biopten. Deze manier van meten wordt als valide beschouwt. Op deze manier kan de mate van collageen afzetting specifiek worden bepaald. Bij het verrichten van nader onderzoek is het gebruiken van biopten noodzakelijk om de kwaliteit van de uitkomsten te waarborgen.

✓ Huidtypen

Het onderzoek van Min et. Al., (2009) en Lipper & Perez (2006) werd uitgevoerd op patiënten met een donker huidtype (+ III Fitzpatrick). Het verschil in huidtypen binnen de studies zorgt ervoor dat de studies minder goed met elkaar vergeleken kunnen worden. Bij het instellen van de milliseconden dient rekening gehouden te worden met de hoeveelheid melanine in de huid. Het melanine in de huid absorbeert de lichtenergie en daarmee indirect warmte. Bij een huid met veel pigment dient de tijdseenheid van de pulsduur lang te zijn om de straling diep het weefsel in te schieten. Het risico op oppervlakkige verbranding van de huid wordt op deze manier verkleind. Behandelt littekenweefsel van een donker huidtype is niet goed te vergelijken met behandelt littekenweefsel van een licht huidtype. Binnen de geïnccludeerde studies worden de verschillende huidtypen door elkaar heen gebruikt. De Nd: YAG laser op 1064 nm. heeft een groot penetratievermogen, mede door de van de infrarode straling. Dit gegeven kan tevens verklaren waarom personen met een donkerder huidtype vooralsnog positieve resultaten behalen. Een veronderstelling kan zijn dat het risico op complicaties laag is, mits daarbij rekening wordt gehouden met het aantal milliseconden, welke bij een donkere huid hoger dient te zijn. Patiënten met een huidtype Fitzpatrick III of hoger met atrofische littekens kunnen veilig en effectief behandeld worden met dit type laser.

✓ Bijwerkingen

Een precieze uitkomst met betrekking tot de bijwerkingen kan niet worden gegeven op basis van de gegevens uit de onderzoeken. Een veronderstelling kan zijn dat de Nd:YAG op 1064 nm. milde bijwerkingen met zich mee brengt. De meest voorkomende bijwerkingen zijn een mild erytheem, een mild oedeem en een milde pijn in het behandelde gebied, tot enkele uren na de behandeling. In de studie van Min et al., (2009) worden patiënten met huidtype 4 en 5 behandeld met een lager aantal milliseconden wat een verklaring zou kunnen zijn voor het verhoogde aantal bijwerkingen. In de studie van Keller et al., werden patiënten met huidtype 1 t/m 3 behandeld op 120 Joule. 1 patiënt heeft als bijwerking een blaas opgelopen in het behandelde gebied. Een verklaring voor het verhoogde aantal bijwerkingen binnen deze studie kan het teveel aan Joules zijn. In de studies waarbij tevens een andere laser wordt ingezet is het echter een opvallend gegeven dat de bijwerkingen bij alternatieve lasers ernstiger zijn. Dit betreft de PDL en de 1,320 Nd:YAG laser. De 1320 nm Nd:YAG heeft een langere golflengte waardoor de doordringdiepte van deze laser hoger is. In combinatie met een lage pulsduur is dit mogelijk een verklaring voor het verhoogd aantal bijwerkingen.

Evaluatie van eigen proces

Gedurende het schrijven van het onderzoeksrapport is gebleken dat het aantal gepubliceerde studies met betrekking tot de Nd:YAG laser 1064 nm en atrofische littekens beperkt is. Studies met betrekking tot ander soortige littekens zijn geëxcludeerd met behulp van het instellen van limits en inclusie en exclusie criteria. Tijdens het proces is naar voren gekomen dat er veel literatuur bekend is over de Nd:YAG laser op 1320 nm en de Nd:YAG Q-switched laser op 1064 nm Deze studies zijn geëxcludeerd vanwege het afwijkende werkingsmechanisme. De meeste studies vallen onder een tijdvak ruimer dan vijf jaar. Binnen het limiet van vijf jaar waren er te weinig relevante artikelen gepubliceerd. De studies die zijn geïnccludeerd blijken door de afwijkende behandelvariabelen lastig met elkaar te vergelijken. De studies bevatten tevens resultaten die niet erg krachtig zijn. Het verbreden van de limits, in en exclusiecriteria zou er mogelijk voor kunnen zorgen dat er meer bruikbare studies kunnen worden geïnccludeerd. Nader onderzoek is van belang om te bepalen bij welk type litteken de beste resultaten kunnen worden behaald, en of de resultaten per litteken type verschillend zijn.

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Discussie

Kwaliteit geïnccludeerde studies

De onderzoeksresultaten van dit literatuuronderzoek zijn gebaseerd op vijf wetenschappelijke artikelen. De studies van Lee et al., (2009), Min et al., (2009) en Yaghmai et al., (2005) zijn randomized controlled clinical trials welke zijn beoordeeld met een level of evidence van twee. De studies van Keller et al., (2007) en Lipper en Perez., (2006) zijn clinical trials welke zijn beoordeeld met een level of evidence van drie. De studies zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit en werden na analysering voldoende valide en toepasbaar bevonden. De beoordeling is toegepast volgens de beoordelingsformulieren van het CBO.

Bias & confounding

Het onderzoek van Lee et al., (2009) bevat een follow up 2 maanden na de laatste behandeling. Deze follow up is niet aanwezig voor een periode langer dan 6 maanden. Een vervolg follow up na 6 tot 12 maanden zou meer inzicht geven in behoud van het behandelresultaat op lange termijn.

Het onderzoek van Min et al., (2009) is een single-blind, randomized, split-face studie waarbij de patiënten geblindeerd en gerandomiseerd zijn. In de studie wordt aangegeven dat de dermatoloog die de behandeling heeft uitgevoerd verder geen deelname nam aan de beoordeling van de resultaten. De twee effectbeoordelaars waren twee dermatologen, welke geblindeerd waren. Bovenstaande gegevens geven een hoge mate van bewijskracht van de resultaten wat zodoende de kans op bias kleiner maakt.

De studie van Min et al., (2009) maakt evenals de studie van Lee et al., (2009) en Keller et al., (2007) gebruik van de ECCA schaal en digitale foto's. De ECCA schaal is een minder valide meetinstrument in vergelijking met het afnemen van een biopt. Dit geldt tevens voor de digitale foto's. In het onderzoek van Lee et al., (2009), Min et al., (2009) en Keller et al., (2006) zijn histologische veranderingen gemeten wat een objectievere meetmethode is. De studies van Min et al., (2009), Lee et al., (2009) en Keller et al., (2007) bevatten mogelijk een vertekend beeld van de uitkomsten wat de bewijskracht van de resultaten kan verkleinen. Hierdoor neemt de kans op bias toe.

Het onderzoek van Keller et al., (2007) bevat geen controle interventie. Indien er geen controlegroep aanwezig is kan er geen optimale vergelijking worden gemaakt. De bewijskracht van de uitkomsten zou hierdoor als minder valide kunnen worden beschouwd. In de geïnccludeerde studies is mogelijk kans op bias geweest daar er onvoldoende informatie aanwezig was over zowel de blinding van de patiënten als blinding van de behandelaars.

In de studie van Lipper en Perez (2006) en in de studie van Yaghmai et al., (2005) is onbekend of de patiënten geblindeerd waren. In het onderzoek van Yaghmai et al., (2005) zijn 12 patiënten behandeld wat inhoudt dat het een kleinschalig onderzoek is. Bovenstaande gegevens kunnen tevens een vertekend beeld geven van de resultaten wat zou kunnen resulteren in een verminderde bewijskracht waardoor de kans op bias toeneemt. De effectbeoordelaars waren wel geblindeerd wat zodoende de kans op selectiebias kleiner maakt.

Het beantwoorden van de onderzoeksvraag wordt bemoeilijkt door het gebruik van verschillende onderzoeksvariabelen tussen de geïnccludeerde studies. De gebruikte literatuur bevat tevens een relatief laag 'level of evidence'. De bewijskracht van het onderzoeksrapport is daarom niet erg sterk. Het verrichten van nader onderzoek is noodzakelijk om kennis te verzamelen omtrent de effecten van de verschillende niet ablatieve lasers op de subtypen atrofische acne littekens.

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Discussiepunten en vermoedens

✓ Follow up & effecten op de lange termijn

Op basis van de geïnccludeerde artikelen binnen dit onderzoeksrapport is geen direct verband te leggen tussen de behandelresultaten en bijwerkingen in vergelijking met het gebruik van een bepaald interval. Nader onderzoek naar dit onderwerp is gewenst. Een biologische onderbouwing voor de lengte van de interval bij het behandelen van atrofische acne littekens is vermoedelijk +/- 4 weken. De proliferatiefase loopt hierin over in de maturatiefase. Gedurende de proliferatiefase wordt de migratie van cellen bevorderd. Hierbij zorgt de fibroblast voor het produceren van proteoglycanen en uiteindelijk collageen. De fibroblast zorgt voor verdere vorming van de wondgenezing. Tijdens de remodeleringsfase vindt aanmaak en afbraak van collageen plaats. Dit proces vindt gelijktijdig plaats. Tijdens dit proces wordt collageen type 3 omgezet naar collageen type 1. De collageenvezels nemen tevens toe. De studies van Lee et. Al., (2009), Lipper & Perez (2009) en Min et. Al., (2009) maakte gebruik van een interval van 2 weken en de overige onderzoeken maakte gebruik van een interval van 3 a 6 weken. Een veronderstelling is dat behandeling met een interval van +/- 4 weken zal zorgen voor stimulatie van de collageensynthese.

Binnen de geïnccludeerde studies is het onduidelijk wat de effecten van behandeling zijn op de lange termijn. Bovendien is er binnen de studies geen follow up die langer dan 6 maanden heeft plaatsgevonden. Tijdens de remodeleringsfase vindt tegelijkertijd aanmaak en afbraak van collageen plaats waarbij collageen type 3 omgezet wordt naar collageen type 1. Op basis van dit gegeven kan verondersteld worden dat het collageen type 1 permanent zal zijn en het atrofische littekens blijvend opvulling zal geven.

✓ Patiënten aantal

De geïnccludeerde wetenschappelijke artikelen bestaan met name uit kleinschalige studies. De studies werkten met een onderzoekspopulatie tot maximaal 19 patiënten. Bij het includeren van een grotere patiëntengroep zou een significant verschil en een klinisch relevant effect eerder aangetoond kunnen worden. Bij een grotere onderzoekspopulatie is het tevens mogelijk om meer resultaten met elkaar te vergelijken, zowel binnen als tussen de onderzoeksgroepen. Bovendien kan men op deze manier vaststellen of er mogelijke verschillen zijn tussen de lasers en analyse uitvoeren van de subgroepen op verschillende typen atrofische littekens.

✓ Werkingsmechanisme

Het precieze werkingsmechanisme van de Nd:YAG laser bij de behandeling van atrofische acne littekens is tot op heden onvoldoende bekend. Dit maakt de uitkomst van dit literatuuronderzoek logischerwijs moeilijker te onderbouwen. Naar alle waarschijnlijkheid is het werkingsmechanisme zoals wordt beschreven in de studies van Lipper en Perez., (2006), Keller et. Al., (2007), Lee et. Al., (2008) en (Min et. Al.,2009). Volgens bovenstaande studies dringt het infrarode licht van de Nd:YAG 1064 nm door tot in de dermis en wordt daar geabsorbeerd door het chromofoor oxyhemoglobine. Hierna volgt een reeks chemische en thermische effecten waardoor een dermale wond wordt gecreëerd. De fibroblasten die hierbij vrij komen activeren de collageensynthese waarna het atrofische litteken van onderuit wordt opgevuld. Tot nu toe lijkt het aannemelijk dat het werkingsmechanisme van de Nd:YAG laser op 1064 nm. berust op de theorie uit de geïnccludeerde artikelen.

✓ Behandelvariabelen

Een precieze conclusie kan niet worden gegeven op basis van de gegevens uit de onderzoeken. De hoeveelheid Fluence, het aantal milliseconden en de grootte van de spot verschillen binnen de geïncludeerde studies. De verschillende behandelvariabelen zorgen ervoor dat het lastig is om te bepalen of er sprake is van een vergelijkbaar effect met betrekking tot de werking op het doelchromofoor en de penetratiediepte. In de geïncludeerde studies wordt voornamelijk spotgrootte 6 en 7 mm toegepast. De studie van Yaghmai et al., (2005) gebruikt 10 mm spotgrootte en de studie van Lipper & Perez (2006) gebruikt 5 mm spotgrootte. De spotgrootte bepaalt de penetratiediepte van de lichtstraal. Een kleine spotgrootte heeft een geconcentreerdere straal waardoor deze minder energie nodig heeft. In de studie van Lipper & Perez., (2006) wordt een opvallend lage pulsduur gebruikt. Een verklaring voor deze lage pulsduur is mogelijk de compensatie met een lage hoeveelheid joule. Een kleine sportgrootte (spotgrootte 5) zorgt voor een geconcentreerde laserstraal, waardoor de hoeveelheid joule lager kan worden ingesteld. Binnen dit onderzoeksrapport is geen sprake van een trend wat betreft de doseringsvariabelen. Bij vergelijking van de studies is gebleken dat een hogere hoeveelheid joule niet hoeft te betekenen dat het behandelresultaat beter is.

✓ Classificatie litteken

Binnen de geïncludeerde studies wordt onderzoek verricht op verschillende typen littekens. In de studies van Yaghmai et al.,(2005), Keller et al.,(2007) en Lipper & Perez.,(2006) is geen rekening gehouden met de subtypen atrofische littekens. De resultaten per litteken zouden echter wel verschillend kunnen zijn. Deze theorie lijkt gestaafd te worden in de studie van Lee et al.,(2009) en Min et al.,(2009). De oppervlakkige rolling en boxcar littekens reageren goed op de laserbehandeling. Dit in tegenstelling tot de diepe icepick littekens welke weinig verbetering toonden na de laserbehandeling. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de icepick littekens te diep liggen. Icepick littekens reiken tot in de subcutis. Binnen de geïncludeerde studies is geen rekening gehouden met het subtype litteken en daarbij het mogelijkerwijs aanpassen van de laser instellingen. Hierdoor kan niet geconcludeerd worden bij welk type litteken de beste resultaten zijn behaald, en of de resultaten per litteken type verschillend zijn. Naar alle waarschijnlijkheid heeft zowel de Nd:YAG 1064 nm laser als de pulsed dye laser onvoldoende vermogen om door te dringen tot in de subcutis om zo de diepe littekens te stimuleren.

✓ Meetinstrumenten

Tot op heden is er geen specifiek meetinstrument ontworpen om atrofische littekens te scoren. De ECCA schaal en gestandaardiseerde foto's worden binnen de geïncludeerde studies gebruikt om een dergelijk resultaat vast te stellen. Voor meer accurate resultaten zijn er meer objectieve meetinstrumenten en scores nodig voor de specifieke parameters. Om vast te stellen wat de mate van verbetering is na behandeling is het van belang een valide meetinstrument te kunnen gebruiken waarbij de diepte van een litteken in de huid kan worden gemeten. In de onderzoeken van Lee et al., (2009), Min et al.,(2009) en Keller et al.,(2007) worden histologische veranderingen gemeten aan de hand van bipten. De synthese van collagene en elastische vezels kan op deze manier heel precies worden gemeten. Het inzetten van bipten als meetinstrument wordt als valide beschouwt. Bij het verrichten van nader onderzoek is het gebruiken van bipten noodzakelijk om de kwaliteit van de resultaten te waarborgen.

✓ Huidtypen

Binnen de geïnccludeerde studies wordt in het onderzoek van Min et. Al., (2009) en Lipper & Perez (2006) behandeld op patiënten met een donker huidtype (+ III Fitzpatrick). Het vergelijken van de resultaten is lastig door het verschil in huidtypen binnen de studies. De Nd:YAG 1064 nm laser heeft een groot penetratievermogen. Dit komt door de infrarode straling. De hoeveelheid melanine in de huid is bepalend voor het instellen van de milliseconden. De lichtenergie en daarmee de warmte van de laserstraal worden geabsorbeerd door de hoeveelheid melanine in de huid. Bij een donkere huid dient de pulsduur lang te zijn. Op deze manier schiet de straling diep in het weefsel, waarbij het risico op oppervlakkige verbranding van de huid wordt voorkomen. Dit betekent dat patiënten met een donker huidtype veilig en effectief behandeld zouden kunnen worden. Behandeling van een donkere huid vereist een andere instelling van de laser waardoor de resultaten van een behandelde donkere en lichte huid niet met elkaar vergeleken zouden kunnen worden. Behandelt littekenweefsel van een donker huidtype is dus niet precies te vergelijken met behandelt littekenweefsel van een licht huidtype. Dit gegeven maakt het interpreteren van het resultaat lastig.

Bovenstaande gegevens kunnen zouden echter kunnen verklaren waarom personen met een donkerder huidtype vooralsnog positieve resultaten behalen binnen de geïnccludeerde studies. Een veronderstelling kan zijn dat de kans op complicaties klein is mits daarbij rekening wordt gehouden met een verhoogt aantal milliseconden. Hierdoor kunnen patiënten huidtype Fitzpatrick III of hoger met atrofische littekens veilig en effectief behandeld worden met de Nd:YAG laser op 1064 nm.

✓ Bijwerkingen

Uit de geïnccludeerde studies blijkt dat de bijwerkingen over het algemeen mild zijn. De meest voorkomende bijwerkingen zijn erytheem, een milde pijn en een mild oedeem. Een veronderstelling kan zijn dat de Nd:YAG op 1064 nm. milde bijwerkingen met zich mee brengt. Het lijkt erop dat het gebruik tot ongeveer 70 joule resulteert in een positief behandelresultaat waarbij de bijwerkingen minimaal zijn. Een vermoeden is dat het voorkomen van de blaar bij een patiënt in de studie van Keller et al.,(2007), te maken heeft met het hoge aantal joule wat is gebruikt. Blaarvorming kan volgens de literatuur optreden wanneer de hoeveelheid Joule te hoog is ingesteld. In de studie van Yaghmai et al.,(2005) geeft de De Nd:YAG 1320 nm laser een aantal bijwerkingen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn de korte pulsduur die wordt gehanteerd (0,35 milliseconden) en de langere golflengte welke zodoende dieper doordringt in het weefsel en daarmee meer schade zou kunnen aanrichten. In de studie van Min et al., (2009) worden patiënten met huidtype 4 en 5 behandeld met een lager aantal milliseconden. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het verhoogde aantal bijwerkingen.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van het literatuuronderzoek is gebleken dat er aanvullend onderzoek uitgevoerd dient te worden om het werkingsmechanisme van de Nd:YAG laser op 1064 nm. op atrofische acne littekens te kunnen vastleggen. Hierbij is het streven de homogeniteit binnen toekomstige onderzoeken te bevorderen.

In de geïncludeerde studies zijn patiënten variërend van huidtype I t/m V behandeld. Zodoende is er onvoldoende bekend over de werking en het effect van de Nd:YAG 1064 nm op één specifiek huidtype. De verschillende huidtypen dienen in een volgend onderzoek afzonderlijk van elkaar geanalyseerd te worden zodat er een objectief oordeel kan worden gegeven over het effect van de Nd:YAG 1064 nm laser per huidtype. Op deze manier kan derhalve worden beoordeeld welk huidtype het beste resultaat geeft bij dit type laser.

In de geïncludeerde studies is weinig onderscheid gemaakt in het type atrofische litteken. Enkel in de studies van Min et al., (2009) en Lee et al., (2009) worden de littekens verdeeld in subcategorieën (rolling, boxcar en icepick). Het effect van de Nd:YAG 1064 nm laser wordt in deze studies specifiek omschreven op het type litteken wat is behandeld. In een volgend onderzoek zal zodoende onderscheid gemaakt moeten worden in het type atrofische litteken waardoor een conclusie kan worden getrokken per type litteken.

De vastlegging van litteken reductie op korte termijn dient middels een reeks objectieve metingen aan de hand van klinische fotografie te worden gedaan. De vastlegging van littekenreductie op korte én lange termijn (>6 maanden) dient middels histologisch onderzoek te worden gedaan. De histologische analyse meet exact de toename van het aantal collageen vezels per oppervlakte eenheid op de plek waar het biopt is afgenomen. Uit de geïncludeerde studies is gebleken dat bovenstaand meetinstrument noodzakelijk is om een betrouwbaar resultaat vast te kunnen stellen. Tevens is het van belang een beoordelingsschaal te gebruiken welke een verdeling maakt tussen rolling, boxcar en icepick littekens. Tot op heden is echter geen meetinstrument beschikbaar welke dit onderscheid maakt. Zodoende wordt aanbevolen hier onderzoek naar te verrichten.

Uit de geïncludeerde studies blijkt het verband tussen de verschillende laser parameters onvoldoende te worden verantwoord en beredeneerd. Zodoende is het noodzakelijk om in een volgend onderzoek een duidelijke verantwoording te geven van de behandelvariabelen zodat de vergelijkbaarheid tussen onderzoeken en de methodologische kwaliteit kan worden vergroot. Voor een volgend onderzoek adviseren wij een vergelijking, van voldoende omvang, met de Nd:YAG 1320 nm waarbij de deelnemers gemiddeld 5 behandelingen ondergaan. Deze lasers toonden wat betreft het behandelresultaat veel overeenkomsten. Tot slot is blinding en randomisering aan te raden aangezien de bewijskracht van de onderzoeken op die manier wordt vergroot.

5. Conclusie

Op basis van de onderzoeksresultaten uit het literatuuronderzoek zal antwoord worden gegeven op de onderzoeksvraag.

Wat is volgens de wetenschappelijke literatuur het effect van de 1064 nm Nd:YAG laser op atrofische littekens ten gevolge van acne in het gelaat?

Aan de hand van dit onderzoeksrapport kan geconcludeerd worden dat de Nd:YAG laser op 1064 nm een **positief** effect heeft op de behandeling van atrofische acne littekens. De bijwerkingen zijn daarbij mild en voornamelijk tijdelijk van aard.

Klinische verbetering

Uit de geïnccludeerde studies is een positieve verbetering van de atrofische littekens vastgesteld met een minimum van 18,7% en een maximum van 29,36%, van zowel milde als ernstige littekens na behandeling met de 1064 nm Nd:YAG. Deze verbeteringen waren allen significant. Indien sprake was van een controlebehandeling waren de verbeteringen echter niet significant verschillend ten opzichte van elkaar.

Concluderend blijkt uit de resultaten van de studies van Lee et al.,(2009) en Min et al.,(2009) dat de oppervlakkige rolling en boxcar littekens goed reageerden op zowel de Nd:YAG 1064 nm, de PDL 585 nm laser en de gecombineerde Nd:YAG 1064/PDL 585 nm laser. De diepere littekens, zoals de icepick, reageerden daarentegen slecht op deze lasers. Op de eerste plaats is derhalve gebleken dat het type atrofische litteken dat wordt behandeld van belang is en op de tweede plaats het soort laser en de daarbij toegepaste instellingen. Wanneer hier rekening mee wordt gehouden kan het behandelplan specifiek worden afgestemd op de patiënt.

Behandelvariabelen

De heterogeniteit van de geïnccludeerde studies bemoeilijkt het beantwoorden van de onderzoeksvraag. De behandelvariabelen die van elkaar verschillen binnen de wetenschappelijke literatuur zijn het aantal patiënten, huidtype, aantal joule, spotgrootte, aantal milliseconden en het type atrofische litteken. Deze verschillende behandelvariabelen zorgen dat een vergelijking van de artikelen bijna onmogelijk is.

Het gebruik van een korte pulsduur resulteert in het effectief, efficiënt en veilig behandelen van atrofische acne littekens. Uit de geïnccludeerde studies lijken de studies met 50 tot 70 joule een optimaal resultaat te behalen, wat inhoudt dat er sprake is van een klinische verbetering, weinig tot geen bijwerkingen en een gemiddelde van 4 behandelingen in totaal. Het gebruik van minder dan 24 joule lijkt te resulteren in een verminderd behandelresultaat met weinig tot geen bijwerkingen en een verhoogd aantal totaal behandelingen van 8 keer. In het onderzoek van Yaghmai et. Al., (2005) wordt een positief behandelresultaat geboekt met weinig tot geen bijwerkingen en een totaal aan behandelingen van 3 keer.

Patiënttevredenheid

In de onderzoeken van Lee et al.,(2009) en Min et al.,(2009) beschrijven de auteurs voor beide lasers een stijging van de patiënttevredenheid ten opzichte van het nulpunt. Deze stijgingen geven echter geen significant verschil aan tussen de beide lasers. Keller et al., (2006) beschrijft de mate van tevredenheid met behulp van een beoordelingsschaal van 0 tot 10. 91,6% van de patiënten rapporteerde een 8 of hoger wat aangeeft dat de patiënten een hoge mate van tevredenheid hebben ervaren.

Yaghmai et al. rapporteerde aan het einde van de studie een patiënttevredenheid van 37% met de 1064 nm en 39% met de 1320 nm Nd:YAG. Dit gaf een verschil van 2%. Vanwege de grote hoeveelheid bijwerkingen die de Nd:YAG 1320 nm met zich meebrengt plus het feit dat de Nd:YAG 1320 nm minder effectief is gebleken (22% vs. 28%) kan geconcludeerd worden dat de Nd:YAG laser op 1320 nm geen meerwaarde toont ten opzichte van de Nd:YAG laser op 1064 nm.

In het onderzoek van Lipper & Perez.,(2006) beschreven alle patiënten tevreden te zijn met het behandelresultaat en waren bereid de behandeling opnieuw te ondergaan indien nodig.

Histologische veranderingen

Uit de histologische analyse van de studie van Lee et al.,(2009) en Min et al.,(2009) bleek een reorganisatie van het littekenweefsel na behandeling met beide lasers. De collageen afzetting was tevens significant verhoogd na iedere laserbehandeling. Er was echter geen significant verschil ten opzichte van elkaar.

Uit de histologische evaluatie van de studie van Keller et al.,(2007) is gebleken dat het dermale collageen is toegenomen. De mediane hoeveelheid collageen vezels per oppervlakte eenheid nam toe van 21.269 naar 33.747. Deze toename was statistisch significant ($P < 0.05$). Aangaande de elastine vezels werd geen significant resultaat bereikt.

Concluderend is gebleken dat bij de drie onderzoeken die een histologische analyse hebben gemeten, een significante verandering is opgetreden in het collageen. Deze significante verandering was echter niet significant ten opzichte van elkaar. Het is zodoende irrelevant door welke laser de patiënt behandeld zou worden.

Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn enkel in de studies van Min et al., (2009), Keller et al., (2007) en Yaghmai et al., (2005) beschreven. Het effect van de laser heeft tevens alleen gezorgd voor bijwerkingen van tijdelijke aard. In de onderzoeken van Lee et al., (2009) en Lipper & Perez (2006) zijn de bijwerkingen onvoldoende gerapporteerd waardoor er geen conclusie kan worden getrokken.

Een groot voordeel van de Nd:YAG laser op 1064 nm is zodoende het minimum aan bijwerkingen en het positieve patiënten comfort. De vraag die hierbij opgeroepen wordt is of het doel het streven van een optimaal behandelresultaat met een verhoogde kans op risico's is, of mogelijk een lager behandelresultaat en een verminderd risico op bijwerkingen.

Tevens kan geconcludeerd worden dat het toepassingsgebied van deze laser uitgebreid kan worden binnen het huidtherapeutisch domein voor behandeling van patiënten met atrofische acne littekens. Daarbij is het van belang dat studenten Huidtherapie meer inzicht krijgen in de pathofysiologie van de verschillende soorten littekens en het werkingsmechanisme van de lasers die bij het reduceren van de littekens een rol spelen. Op deze manier kan een objectieve keuze gemaakt worden bij het behandelen van patiënten met deze problematiek.

Bibliografie

Asilian A, Salimi E, Faghihi G, Deghhani F, Tajmirriahi N, Hosseini S.M., (2011) Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd:YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. *Journal of Research in Medical Sciences*.

Barlow R, Hruza G. (2008) Lasers and Light Tissue Interactions. *Procedures in Cosmetic Dermatology Series: Lasers and Lights, Elsevier*, Volume 1.

Baryza MJ, Baryza GA. (1995) The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interater reliability. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 16, 535-538

Burgerhout W.G, Mook G.A, Morree de J.J, Zijlstra W.G. (2006) Fysiologie.

Burn, J. (2008). Quantitative Measurement of Hypertrophic Scar: Intrarater Reliability, Sensitivity, and Specificity. *Care Res Journal*.

Degnan J.J. (1995) Optimalisatie van passief Q-switched lasers, IEEE J. *Quantum elektron*. 31.

Fabbrocini G,* M. C. Annunziata, V. D'Arco, V. De Vita, G. Lodi, M. C. Mauriello, F. Pastore, and G. Monfrecola. (2010) Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. *Dermatol Res Pract*.

Friedman P.M, Jih M.H, Skover G.R, Payonk G.S., Kimyai-Asadi A, Geronemus R.H., (2004) Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser. *Archives of dermatology*, 140,1337-1341

Frith M. & Harmon C., (2006) Acne Scarring: Current treatment options. *Dermatology Nursing*,18, 2

Green, A. & Martin, M. & McKenzie, G. et al. (1991) Computer image analysis of pigmented skin lesions University of technology Brisbane. *Melanoma research*,1, 231 – 236.

Goodman G.J. MBBS & FACD (2003) Post acne scarring: a review. *Cosmetic and laser therapy*, Volume 5, 77-91.

Goodman G.J, MBBS & FACD (2000) Post acne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol surgery*. Volume 26, 857-871.

Groot de C, Toonstra J, Lorist J. (2012) *Dermatologie voor huidtherapeuten*.

Jacob C.I, Dover J.S, Kaminer M.S. (2001) Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J AM ACAD Dermatol*, 45, 1.

Keller R, Junior W.B, Valente N.Y.S, Rodrigues C.J. (2007) Nonablative 1,064-nm Nd:YAG laser for treating Atrophic Facial Acne Scars: Histologic and Clinical Analysis. *Dermatol surgery*, 33:1470-1476

Kukizo, M. & Hirotsugu, T. & Hillebrand, G. (2002) Development of a digital imaging system for objective measurement of hyperpigmented spots on the face. *Skin Journal*.

- Lipper & Perez. (2006) Nonablative scar reduction after a series of treatments with a Short-Pulsed 1064-nm Neodymium:YAG laser. *Dermatol surgery*, 32:998-1006
- Lee D.H, Choi Y.S, Min S.U, Yoon M.Y, Suh D.H., (2008) Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. *Journal American Academy of Dermatology*
- Min S, Choi Y.S, Lee D.H, Yoon M.Y, Suh D.H., (2009) Comparison of a Long-Pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1064-nm Laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. *Dermatol surgery*, 35:1720-1727
- Morree de J.J. (2008) Dynamiek van het menselijk bindweefsel.
- Orringer JS, Voorhees JJ, Hamilton T, Hammerberg C, Kang S, Johnson TM, et al. (2005) Dermal matrix remodeling after nonablative laser therapy. *J Am Acad Dermatol*, 53, 775-82.
- Paula Casserly, MRCSI, MCh; Rachel Kirby, MRCSI; Conrad Timon. (2010) Outcome Measures and Scar Aesthetics in Minimally Invasive Video-Assisted. *Parathyroidectomy Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 3, 260-264.
- Paschotta. R. (2005) Intensieve licht pulsen, afgestemd op uw behoefte. *SPIE Press, Bellingham*, 14
- Paschotta R. (2007) Field Guide to Laser Pulse generatie, *SPIE Press, Bellingham*, 15
- Piérard, G. E. (1998) EEMCO guidance for the assessment of skin colour1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 10, 1-11.
- Piérard, G. E. (2003) Petit G. E. *International Journal of cosmetic science*, 25, 169 – 181 .
- Smeets JGE, Grooten SJJ, Bruinsma M, Jaspar AHJ, Kertzman MGM. (2007). NHG-Standaard Acne (Tweede herziening). *Huisarts Wet*. Volume 6, 259-68.
- Thierens H. Fysica. (2006) De Cel I: Organische Chemie, Algemene Chemie en Fysica. *Fysica Journal*.
- Weyrich, T. & Matusik, W. & Pfister, H. et al. (2006) Analysis of human faces using a measurement-based skin reflectance model. *Dermatol surgery*, 41
- Yaghmai D, Garden J.M, Bakus A.D, Massa M.C., (2005) Comparison of a 1,065 nm Laser and a 1,320 nm laser for the Nonablative treatment of acne scars. *Dermatol surgery*, 31, 903-909
- Handleiding voor werkgroepleden. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2007).
- Richtlijn Laserbehandeling en Flitslamptherapie (2004).
- Richtlijn Acne (2004).

Bijlage 1 Achtergrondinformatie

In deze bijlage wordt de classificatie van acne littekens beschreven en het werkingsmechanisme van de Nd-YAG laser.

1.1 Acne littekens

De factoren die een rol spelen bij acne:

- Verhoogde talgproductie
- Verstopping van de talgklieruitgang
- Verhoogd aantal bacteriën op de huid
- Ontsteking van de talgklierfollikel

Acne is een aandoening van de talgklierfollikel. De ophoping van talg en folliculaire keratinocyten in het talgklierkanaal resulteert in papels, pustels, comedonen en noduli (soms cysten) onder invloed van androgenen. Meestal aanwezig in het gelaat, op de rug en op de borst. Acne manifesteert zich meestal aan het begin van de pubertijd maar kan ook op latere leeftijd voorkomen. Een van de voornaamste behandeldoelen bij acne is het voorkomen van littekenweefsel. Met name atrofische littekens kunnen een gevolg zijn van acne wanneer deze genezen is. Acne is een frequent voorkomende, inflammatoire, huidaandoening die psychische en sociale problemen kan veroorzaken (Smeets J.G.E et al., 2007).

Een veel voorkomend gevolg van acne is littekenvorming. Om te begrijpen hoe deze littekens ontstaan is het van belang het verloop van de wondgenezing te kennen. De wondgenezing bestaat uit drie fasen welke in elkaar over lopen.

- ✓ *Ontstekingsfase, duur: 1 tot 4 dagen.*

Vasculaire reactie: Er ontstaat direct een kortdurende vaatvernauwing zodat uit de beschadigde vaten geen bloed verloren kan gaan. Vervolgens zorgt bradykinine ervoor dat vasodilatatie van de intacte bloedvaten optreedt waardoor er een verhoogd bloeddorstrooming ontstaat. Er ontstaat tevens een verandering in de vaatwand waardoor de permeabiliteit van de wand verhoogd wordt.

Cellulaire reactie: Door de vasculaire processen (vasodilatatie) is het mogelijk dat cellen zoals leukocyten (voornamelijk neutrofiele granulocyten), lymfocyten, macrofagen en mastocyten vanuit de bloedbaan naar het wondgebied kunnen migreren. Dit is van belang voor opruimen van cel en weefselresten. Tegelijkertijd vindt hemostase plaats wat de vorming van fibrine stimuleert. Fibrine zorgt ervoor dat de wond verkleind wordt doordat deze cellen zich hechten aan de wondranden.

De granulocyten kunnen de reparatiewerkzaamheden niet alleen uitvoeren waardoor cytokines de macrofagen oproepen welke zodoende de opruimreacties afmaken die de granulocyten zijn begonnen. Door tevens het overtollig weefselmateriaal uit het wondgebied te verwijderen kunnen de fibroblasten direct starten met de productie van littekenweefsel (Morree de., 2008).

- ✓ *Proliferatiefase/regeneratiefase, duur: 4 tot 21 dagen.*

In de proliferatiefase spelen twee processen tegelijkertijd een belangrijke rol:

1. Opbouw van nieuw weefsel door fibroblasten

Macrofagen stimuleren de fibroblasten om het wondgebied in te gaan. De fibroblasten vermenigvuldigen zich in de wond waarna ze zorgen voor de vorming van

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

collageenfibrillen welke zich bundelen tot collageenvezels type 3, vorming van proteoglycanen en de vorming van myofibroblasten. Collageen wordt tevens gestimuleerd door TGF (transforming growth factor)- β (De groot et al., 2012). Hyaluronan heeft sterk waterbindende eigenschappen waardoor het een gel kan leveren die grote ruimte kan vullen. De fibroblasten beginnen in deze gelatineuze matrix met de synthese van fibronectine en collageen.

2. Angiogenese, vorming van nieuwe capillairen

De macrofagen zijn in staat tot nieuwvorming van capillairen. Nieuwgevormde capillairen zijn noodzakelijk voor de fibroblasten aangezien ze anders geen reparatie kunnen uitvoeren. Macrofagen scheiden tevens cytokines uit die de groei, differentiatie en functie van lichaamseigen cellen regelt wat zodoende weer de wondgenezing stimuleert. Er vindt een herstel van continuïteit en stevigheid plaats (Morree de., 2008).

✓ *Rijpsingsfase, Start na de regeneratiefase en duurt soms een jaar of langer.*

Er ontstaat een ordening van myofibroblasten welke zich in de proliferatiefase hebben ontwikkeld. De myofibroblasten zijn ontwikkeld uit fibroblasten en tonen een gelijkenis met een gladde spiercel. Ze hebben het vermogen zich te contraheren waardoor zodoende de wondranden naar elkaar toe gebracht worden. Tevens zorgen ze voor een versterking van het bindweefsel.

Gedurende de rijpsingsfase ontstaat er evenwicht tussen de aanmaak en afbraak van collageenvezels type 1 en 3. De mechanische trek op de fibroblasten zorgt voor het ontstaan van een litteken. Het uiteindelijke litteken voelt overigens stug aan doordat de productie van elastine tijdens het genezingsproces laag is. Zweetklieren en haarfollikels worden bij de vorming van een litteken niet meer vervangen (Morree de., 2008).

Wanneer de wondgenezing wordt verstoord door bijvoorbeeld een infectie ontstaan er littekens. Afhankelijk van de duur en diepte van de wond kunnen verschillende soorten littekens ontstaan. Diepere wonden hebben overigens frequent de neiging abnormaal te genezen. Abnormale littekens kunnen ontstaan doordat in de eerste weken of maanden van de wondgenezing problemen ontstaan. Deze problemen openbaren zich in een toenemende roodheid of verdikking van het litteken.

Er worden drie soorten abnormale littekens onderscheiden, namelijk atrofische littekens, hypertrofische littekens en keloïdale littekens. Aτροφische littekens hebben een dunne, rimpelige huidstructuur en zijn door een vermindering van de hoeveelheid collageen ingetrokken. Collageen is een bestanddeel van het losmazige bindweefsel welke zich in de dermis bevindt. Het is verantwoordelijk voor de stevigheid en elasticiteit van de huid. Type 1 en 3 komen voor in de huid waarbij collageen type 3 een belangrijke rol speelt in de wondgenezing.

Atrofie van weefsel

Atrofie van weefsel kenmerkt zich door het verlies van de epidermis, dermis en/of subcutane weefsellaag. De huidziekte acne gaat veelal gepaard met inflammatie. Inflammatie staat voor een ontstekingsproces waarbij een afweerreactie van de huid tegen lichaamsvreemde stoffen ontstaat. De volgende kenmerken ontstaan ten gevolge van een Inflammatie proces; dolor, calor, tumor en rubor. De inflammatie wordt veroorzaakt door bacteriën. Deze bacteriën kunnen de wondgenezing negatief beïnvloeden. De bacteriën die zich bevinden in de verstopte en uitgezette talgklieren bij acne zijn de *Propionibacterium acnes* bacteriën. Deze bacteriën produceren stoffen die ontstekingsverschijnselen veroorzaken waarna rode

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

papels kunnen ontstaan (Keller et al., 2007), (Min et al., 2009). De papels worden vervolgens geïnfecteerd met de bacterie staphylococcus aureus die pustels en abcessen kan veroorzaken (Groot de C, Toonstra J, Lorist J., 2012).

Het wondgenezingsproces kent drie fasen. De inflammatiefase, de proliferatiefase en de rijpingsfase. De littekens die ontstaan ten gevolge van acne bevinden zich in de diepere lagen/structuren van de huid. Met de diepere lagen van de huid wordt de dermis en de subcutis bedoeld (De groot et al., 2012). Dit is een gevolg van de inflammatie die onder de epidermis, in het infrainfundibulum van de talgklier uitvoergang ontstaat. De inflammatie die gepaard gaat bij acne zorgt er tevens voor dat er meer energie wordt geleverd van de macrofagen. De proliferatiefase stagneert waardoor de stimulering van fibroblasten wordt afgeremd. De vorming van collageenfibrillen welke zich bundelen tot collageenvezels type 3, de vorming van proteoglycanen en de vorming van myofibroblasten wordt afgeremd. Dit resulteert in onvoldoende celvernieuwing/celgroei (Morree de J.J., 2008).

De ontstekingsmediatoren en de enzymatische activiteit zorgen tevens voor het vernietigen van de diepere huidstructuren (bindweefsel). Het littekenweefsel zorgt voor een leegte die niet kan worden opgevuld met behulp van het omliggende weefsel. De littekens rijpen en contraheren waarna het omliggende weefsel in de diepere lagen van de huid wordt getrokken. Dit tezamen verklaart de totstandkoming van atrofie (De groot et al., 2012).

Van inflammatoire laesie naar littekenweefsel

De inflammatie die een rol speelt bij acne bevindt zich rond de talgklierfollikel. Dit resulteert in een peri-folliculair abces welke door de wand van de talgklierfollikel breekt. Een peri-folliculair abces wordt meestal veroorzaakt door de aanwezigheid van de staphylococcus aureus bacterie en kan het omliggende weefsel aantasten. De plaats van de inflammatie plus het doorbreken van de inflammatie door de wand van de talgklier (en daarmee het aantasten van het omliggende weefsel) kunnen oorzaken zijn voor het ontstaan van atrofische acne littekens. Het type litteken dat ontstaat na de inflammatie hangt af van de diepte en de omvang van de acne geïnduceerde inflammatie. De inflammatie kan namelijk oppervlakkig of diep in follikel plaatsvinden (Goodman et al., 2000).

Atrofische littekens zijn geclassificeerd in rolling littekens, boxcar littekens en icepick littekens. Deze 3 subtypen variëren in diepte en breedte en bevinden zich onder het omliggende huidoppervlak. De icepick littekens kenmerken zich door puntvormige, diepe littekens welke aan de oppervlakte breed zijn en in de diepte smal. Het abces breekt bij dit type litteken (via de talgklierfollikel) door naar de omliggende omgeving. Vervolgens passeert het de vasculaire kanalen en zweetklieren, waarna het in de subcutis terechtkomt. Dit resulteert in een grote mate van necrose waarbij subcutaan vet verloren kan gaan. De boxcar littekens zijn breed aan de oppervlakte en breed in de diepte waardoor er een U-vorm ontstaat. De rolling littekens hebben een breedte van ongeveer 4 tot 5 mm en hebben een golfachtig uiterlijk (Fabbrocini et al., 2010).

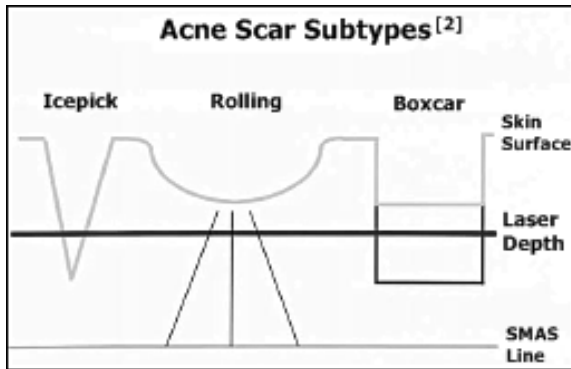


Fig. 1. Verschillende atrofische littekens (<http://www.acnehub.org/acne-scars/get-rid-of-scars/>)

Bovenstaande typen kunnen gecombineerd aanwezig zijn bij 1 patiënt. Dit maakt behandeling van de littekens logischerwijs lastiger aangezien niet ieder type litteken even effectief reageert op een en dezelfde behandelmethode. De icepick littekens worden vaak behandeld middels punch excisie of punch grafts. Het volledige litteken wordt verwijderd en gehecht. Bij een punch graft wordt een groot huidoppervlakte verwijderd waardoor een huidtransplantaat noodzakelijk is (Frith & Harmon 2006). De rolling littekens worden behandeld door subcision, radio frequente ablatie, non ablatieve lasers, fillers of dermale grafting (Lipper & Perez), (Frith & Harmon 2006). “Subcision” is een techniek waarbij een kleine naald wordt ingebracht in het litteken welke de wondgenezing op gang brengt. Chemische peelings, ablatieve lasers, (micro)dermabrasie en punch elevatie zijn technieken die voornamelijk worden ingezet voor de behandeling van boxcar littekens (Frith & Harmon 2006).

Classificatie atrofische acne littekens

Rolling littekens	Prevalentie:15%- 25% Littekens die 4 mm tot 5 mm breed zijn. Ze geven een rollend of heuvelachtig uiterlijk.
Boxcar littekens	Prevalentie:20%-30% Ronde of ovale littekens waarbij de verticale randen zichtbaar tot uiting komen. Ze hebben een U-vormig uiterlijk en kunnen diep of oppervlakkig zijn.
Icepick littekens	Prevalentie:60% tot 70% V-vormig taps toelopend uiterlijk. Zijn smal, diep en scherp. Reiken tot diep in de dermis-subcutis.

Fig.12. Classificatie atrofische acne littekens. (Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment (2010))

Behandeling atrofische littekens

Atrofische littekens die als gevolg van acne ontstaan kunnen met verschillende technieken behandeld worden. Camouflagetherapie is een niet operatieve methode waarmee de littekens gecamoufleerd kunnen worden. Aangezien de huidranden bij atrofische littekens niet aan elkaar verbonden zijn kan het camoufleren van de littekens geen optimaal effect geven. Kleine, diepe atrofische littekens kunnen chirurgisch verwijderd worden. Operatief wordt een nieuw wondgenezingsproces op gang gebracht waardoor het atrofisch litteken wordt vervangen. Deze operatieve methoden brengt echter risico's met zich mee. Binnen de huidtherapeutische praktijk worden onderstaande technieken veelvuldig toegepast.

I. Microdermabrasie

Met behulp van microkristallen wordt een laagje van de huid afgeschaafd. Microdermabrasie kent verschillende niveaus van behandelen. Er wordt een vacuüm gecreëerd waarbij de microkristallen over de huid heen blazen en meteen weer worden opgenomen in het handstuk. Het apparaat kent verschillende standen, afhankelijk van de indicatie en het huidtype. De huid wordt gladder en raakt beter doorbloed. De fibroblasten activeren de aanmaak van collageen en elastine vezels waardoor het weefsel strakker en steviger wordt (Goodman., 2011). De verschillende behandel niveaus:

Niveau I: Verwijdering van oppervlakkige dode huidcellen.

Niveau II: Diepe behandeling van de opperhuid.

Niveau III: Diepe behandeling tot de lederhuid.

II. Chemische peeling

Bij een chemische peeling wordt een laagje van de epidermis opgelost waardoor zodoende oppervlakkige littekens behandeld kunnen worden. Het risico van een chemische peeling is echter hyperpigmentatie. Deze bijwerking kan definitief zijn. Stoffen die gebruikt worden voor een chemische peeling zijn salicylzuur, glycolzuur of trichloorazijnzuur. Trichloorazijnzuur kan dieper doordringen tot de huid waardoor deze toegepast kan worden bij diepere littekens. TCA brengt echter meer discomfort en risico's met zich mee in vergelijking tot glycolzuur of salicylzuur (Goodman., 2011).

III. Microneedling

Met behulp van kleine naaldjes worden gaatjes in de dermis gecreëerd. De dermis herstelt zich vervolgens door de productie van collageen. Dit zorgt aansluitend voor een verbetering van de atrofische littekens doordat het collageen de onderliggende huidlagen opvult (Goodman., 2011).

I. Microdermabrasie	<i>Mechanische peeling waarbij op epidermaal of dermaal niveau de huid wordt verwijderd door middel van een vacuüm en kristallen (Goodman., 2011).</i>
II. Microneedling	<i>Therapie waarbij de collageen productie van de huid wordt gestimuleerd door middel van naaldtechniek in de dermis (Goodman., 2011).</i>
III. TCA peeling	<i>Chemische peeling waarbij de huid tot dermaal niveau kan worden verwijderd (Goodman., 2011).</i>

Fig. 13. Overzicht van de huidige therapieën bij atrofische littekens.

Resumerend zorgen bovenstaande methoden voor een vernieuwing van de dermis doordat de productie van collageen gestimuleerd wordt. Zodoende kan het litteken van onderuit opgevuld worden en zullen de huidranden, die bij atrofische littekens niet met elkaar verbonden zijn, naar elkaar groeien. Dit zorgt er vervolgens voor dat het huidoppervlak egaal wordt en de littekens minder goed te zien zijn. Bovenstaande technieken zijn volgens Frith & Harmon voornamelijk effectief bij de behandeling van boxcar littekens.

Zie bijlage 1.2 voor informatie omtrent lasertherapie bij atrofische acne littekens.

1.2 Lasertherapie

In deze bijlage wordt het werkingsmechanisme van verschillende lasertechnieken besproken.

Het woord laser is een afkorting van de engelse benaming 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation'. Deze benaming betekent letterlijk 'Lichtversterking door een gestimuleerde emissie van straling'. Het licht van de laser is monochromatisch en coherent, waarmee sprake is van één krachtige lichtbundel (Asilan A et. Al., 2011). De afgelopen 40 jaar is er veel veranderd op het gebied van lasertechniek. Er zijn verschillende modellen lasers op de markt gebracht. Voor de behandeling van acne littekens bestaan 'ablatieve' lasers en 'non-ablatieve' lasers. Momenteel is een ontwikkeling gaande wat betreft de non ablatieve lasers aangezien de ablatieve lasers voor veel complicaties kunnen zorgen (Asilan A et. Al., 2011).

Licht moet geabsorbeerd worden door het weefsel om een klinisch effect te bereiken (wet van Grotthus Draper). De *fluence* is de geabsorbeerde energie. Dit wordt uitgedrukt in Joules / J, per cm² (richtlijn LILA., 2004). Chromoforen zijn licht absorberende stoffen binnen het weefsel. Deze licht absorberende stoffen zijn het gedeelte van een molecuul wat licht absorbeert op een bepaalde golflengte. De hoeveelheid energie die geabsorbeerd wordt is afhankelijk van het aanwezige chromofoor. Belangrijke chromoforen in het lichaam zijn hemoglobine (bloed), melanine (pigment, haar) en water (cellen). Het spectrum waarin het licht wordt geabsorbeerd wordt uitgedrukt in nanometers (nm). De golflengte die wordt gebruikt bij een laser behandeling moet overeenstemmen met de absorptie eigenschap van een chromofoor. De verschillende soorten lasers zijn werkzaam volgens een specifieke golflengte waarmee een of meerdere chromoforen kunnen worden bereikt. Dit werkingsmechanisme wordt selectieve fotothermolyse genoemd (richtlijn LILA., 2004). Dit principe vernietigt doelgericht chromoforen zonder thermale schade aan te richten aan het omliggende weefsel. Om aan het principe van selectieve fotothermolyse te voldoen zijn drie eigenschappen van belang met betrekking tot het licht van de laser, namelijk de golflengte, puls duur en energiedensiteit (Groot. C et al., 2012).

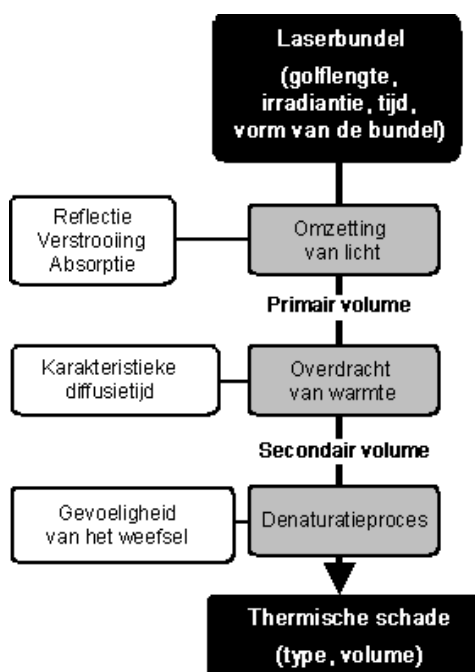


Fig. 14. De drie verschillende fenomenen die een rol spelen bij thermische effecten. (www3.univ-lille2.fr)

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Selectieve fotothermolyse

Het schieten van lange of korte pulsen heeft invloed op de intensiteit van het laserlicht. Wanneer bijvoorbeeld hemoglobine of melanine opwarmt wordt deze warmte afgegeven aan het weefsel. Het schieten van korte pulsen zorgt voor een tussentijdse periode van afkoeling waardoor het omliggende weefsel minder opwarmt en een specifieke stof kan worden behandeld. Het schieten van langere pulsen kan worden ingezet bij het behandelen van grotere structuren. Het kiezen van een type laser is dus afhankelijk van de te behandelen chromofoor en het daarbij horende lightspectrum (Barlow R, Hruza G., 2008).

Het chromofoor melanine heeft een absorptiespectrum wat ultraviolet licht (UV) en zichtbaar licht absorbeert. Onder invloed van infrarood licht neemt dit chromofoor af. Het chromofoor hemoglobine heeft een absorptiespectrum met een maximale absorptie van UV A, blauw licht (400 nm), groen licht (541 nm) en geel licht (577 nm). Het chromofoor water heeft een absorptiespectrum wat infraroodstraling absorbeert. Het infrarode licht kent een minimale verstrooiing in de epidermis. In de dermis neemt de verstrooiing van het licht toe door de aanwezige collageenvezels. De absorptie van collageen ligt in het infraroodspectrum en in het zichtbare licht (Thierens H., 2006).

Ablatieve lasers

Traditionele behandelingsmethodes zoals een chemische peeling, dermabrasie of behandeling met een ablatieve laser zijn gebaseerd op het beschadigen en/of afschaven van de epidermis. Deze ablatieve methodes zijn klinisch effectief, maar kennen een lange periode van herstel om de groei van nieuw epitheel en oppervlakkige te vormen (Barlow R, Hruza G., 2008).

Tot de ablatieve lasers behoren de fractional, CO₂-laser en de Er: YAG laser. De moderne ablatieve lasers schieten zeer kleine cilindervormige laesies tot in de dermis. Deze cilindervormige laesies worden ook wel 'microthermische zones' genoemd. Het werkingsmechanisme van deze lasers berust op ablatie. *Ablatie* betekent in dit geval *verdamping*. Het licht van deze lasers wordt specifiek opgenomen door water en zorgt voor vaporisatie tot in de dermis. Deze vaporisatie zorgt voor thermale schade, ofwel necrose van de microthermische zones. Het intacte weefsel dat om de behandelde microthermische zones ligt zorgt ervoor dat een genezingsproces in gang wordt gezet. Op deze manier wordt remodellering van de collageene en elastine vezels in de dermis bewerkstelligd. Veel voorkomende bijwerkingen van fractional/CO₂ lasers zijn zwelling, roodheid, hypo of hyper pigmentatie, infecties en littekens. De Er: YAG laser geeft minder van deze bijwerkingen dan de fractional en CO₂ laser (Fabbrocini et al., 2010).

Non-ablatieve lasers

De afgelopen jaren zijn er verschillende non-ablatieve lasers ontwikkeld. Tot de non-ablatieve lasers behoren de Nd:YAG lasers, diode lasers en pulsed dye lasers. Het werkingsmechanisme van deze lasers berust op selectieve fotothermolyse (Barlow R, Hruza G., 2008).

Met de non-ablatieve lasers wordt getracht de neocollagenese in de dermis te stimuleren. Non-ablatieve lasers geven geen necrose van microthermische zones, zoals ablatieve lasers. De epidermis blijft dus intact waardoor de hersteltijd korter is en de kans op bijwerkingen kleiner is ten opzichte van ablatieve lasers (Asilan A et. Al., 2011). Het precieze werkingsmechanisme van de non-ablatieve lasertechniek is nog niet bekend. Men veronderstelt dat de non-ablatieve laser de dermis specifiek beschadigt met behulp van de geabsorbeerde energie. Deze beschadiging zorgt voor microscopische thermale schade aan de dermis. Kleine bloedvaatjes worden kapot geschoten. Hierdoor wordt de reguliere wondgenezing in werking gezet, waardoor de fibroblasten rondom de wond worden gestimuleerd en de collageen aanmaak bevordert wordt.

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Deze methode van laseren werkt alleen in op het doelweefsel, waardoor het weefsel rondom wordt gespaard. De diepte en breedte van de laserstraal is op deze manier gecontroleerd (Thierens H., 2006).

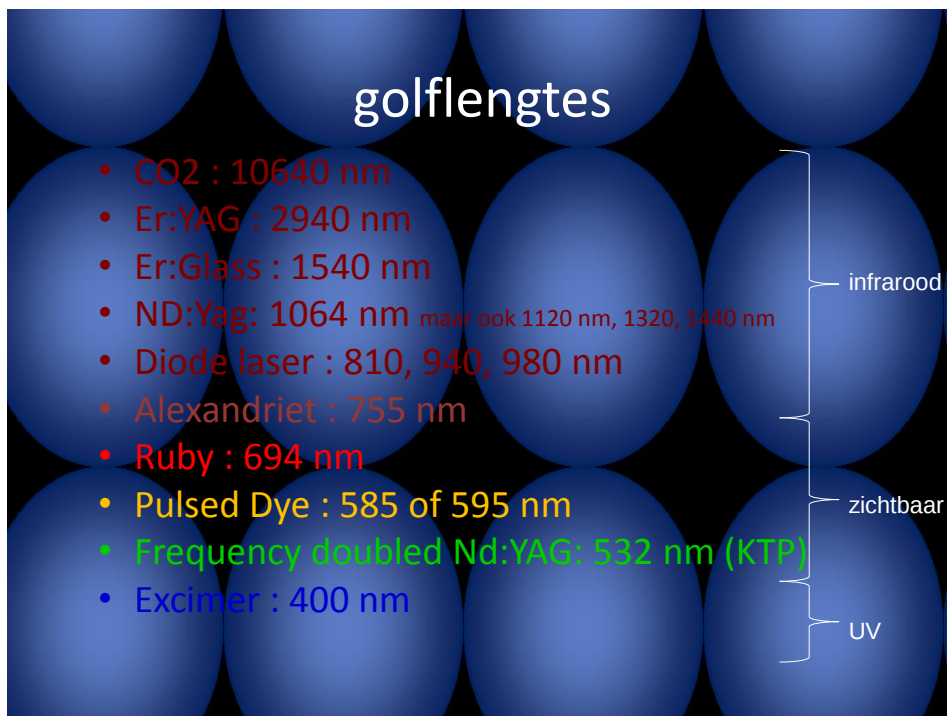


Fig.. De verschillende golflengtes per lasertype. (www.bbrk.nl)

Werkingsmechanisme Nd:YAG laser op 1064 nm.

Nd:YAG is een benaming voor "neodymium-gedoteerd YAG-kristal". Hierbij staat het woord YAG voor yttrium-aluminium-granaat. Dit is een scheikundige verbinding die wordt gebruikt als lasermedium voor vastestof-lasers. De Nd: YAG laser is een non-ablatieve laser waarbij een pulsduur wordt gehanteerd die varieert tussen 5 en 100 nanoseconden met een golflengte >780 nm. Er bestaan Nd: YAG lasers met een golflengte van 1064 nm. Tevens bestaan er type op 940, 1120, 1320 en 1440 nanometer. In dit rapport staat de Nd: YAG laser op 1064 nm centraal. Hierbij is de Nd:YAG laser op 1064 nm Q-switched geëxcludeerd (Asilan A et. Al., 2011).

De Nd:Yag laser bestaat short en long pulsed. De meest gebruikte is de long pulsed 1064, die vooral gebruikt wordt voor de ontharing van de donkere huid en voor het coaguleren van vasculaire indicaties. Hoe langer de golflengte, hoe dieper en constanter de puls. De short pulsed is geschikt voor het behandelen van oppervlakkiger weefsel. Het werkingsmechanisme van deze laser berust op selectieve fothermolyse. Het doelchromofoor wat hierbij gebruikt wordt is oxyhemoglobine (Barlow R, Hruza G., 2008). Het exacte werkingsmechanisme van de non-ablatieve lasers is tot op heden onduidelijk. Volgens Lipper & Perez (2006), Keller et al., (2007) Lee et al., (2008) en Min et al., (2009) wordt veronderstelt dat de energie van de laserstraal geabsorbeerd wordt door hemoglobine waarna de dermis specifiek beschadigd wordt. Daaropvolgend ontstaat een beschadiging welke een wondhelingsproces op gang brengt. De dermale remodelling en collageenproductie wordt geïnduceerd (wordt op gang gebracht). Het is echter niet bekend welke initiële cytotostimulus verantwoordelijk is voor dit proces. Het proces "dermale remodelling" wordt gedefinieerd als het vervangen van beschadigde proteïnen in de huid door nieuwe elastine- en collageen vezels. Dit proces kan er zodoende voor zorgen dat littekens vervagen en rimpels verminderen.

De Nd:YAG laser met een golflengte van 1064 nm is een laser waarbij licht uit het near-infrarood spectrum wordt ingezet. Infrarode straling bestaat uit een lange golflengte, van minimaal 780 nanometer, waardoor deze diep in de huid kan penetreren. Bij een diepe penetratie wordt weinig licht verstrooid waardoor de energiedensiteit hoog blijft. Een hoge mate van verstrooiing zorgt er namelijk voor dat de energiedensiteit minder geabsorbeerd kan worden door het doelchromofoor.

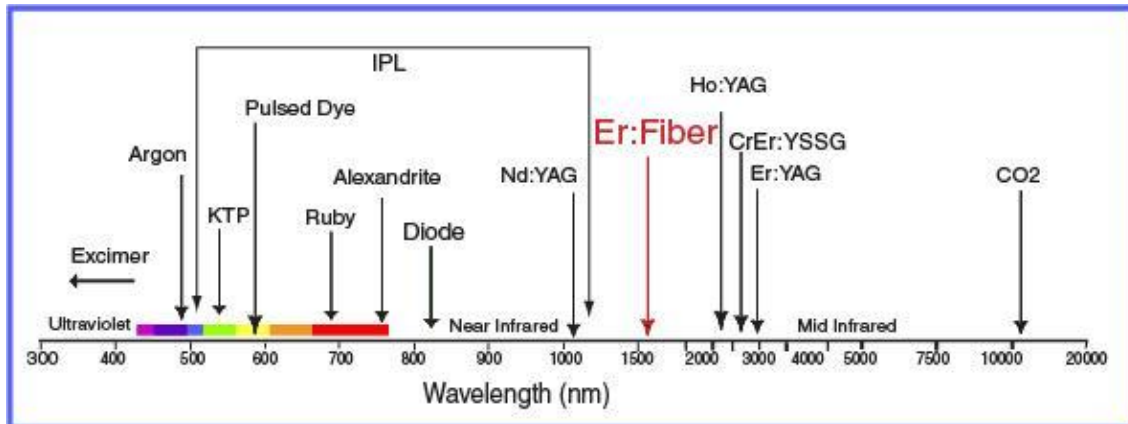


Fig. 3. Absorptie spectra van verschillende lasers. (www.shorelaser.com/Medical_Lasers.html)

De verwarring omtrent het doelchromofoor van de Nd:YAG 1064 nm is vermoedelijk ontstaan door het absorptiespectrum. De Nd:YAG laser heeft namelijk het vermogen meerdere chromofoeren te bereiken (zie figuur 4).

Het chromofoor Water heeft het kleinste absorptievermogen bij een golflengte van 1064 nanometer. Wanneer wordt gekeken naar onderstaande afbeelding lijkt melanine de grootste absorptie te hebben. Deze afbeelding geeft echter een vertekend beeld. De korte stijging die bij hemoglobine op 1064 nanometer zichtbaar is, zorgt ervoor dat hemoglobine het grootste absorptievermogen heeft bij een golflengte van 1064 nanometer. Dit is het chromofoor waarop het werkingsmechanisme van de cel vernieuwing berust. De absorptie van collageen ligt namelijk zowel in het infraroodspectrum als in het zichtbare licht. Wat betreft de overige chromofoeren zullen deze slechts een klein gedeelte van het laserlicht absorberen. Absorptie van twee chromofoeren tegelijkertijd kan tevens plaatsvinden wanneer atrofische acne littekens zich bevinden in een behaard gebied. Het chromofoor melanine kan hierbij een doelchromofoor zijn (R. Paschotta, 2005).

Met behulp van het instellen van de spotgrootte van het apparaat kan bepaald worden hoe diep de straling in de huid doordringt. Een grote spotgrootte dringt in tegenstelling tot een kleine spotgrootte, dieper door in het weefsel. Een grote spotgrootte voorziet een groter oppervlakte van energie waardoor de aanvoer hiervan groter moet zijn.

In de geïnccludeerde studies wordt voornamelijk spotgrootte 6 en 7 mm toegepast. In de studie van Yaghmai D, Garden J.M, Bakus A.D, Massa M.C., (2005) wordt spotgrootte 10 gebruikt. Spotgrootte 10 wordt voornamelijk ingezet bij definitief ontharen daar de laserstraal diep moet penetreren om de haarwortel te kunnen bereiken (licht en lasertherapie, 2004). Het is onbekend waarom de onderzoekers spotgrootte 10 hebben ingezet. In studie van Lipper & Perez (2006) wordt spotgrootte 5 gebruikt. Deze spotgrootte heeft de mogelijkheid hemoglobine te bereiken.

De hoeveelheid Joule die kan worden ingesteld bepaald de hoeveelheid af te geven energie per oppervlakte-eenheid. Het effect van de laser hangt af van de geabsorbeerde energie. De absorptie van de energie hangt af van het chromofoor. De golflengte is op deze manier bepalend voor het te bereiken doelchromofoor. Het chromofoor bij het behandelen van atrofische acne littekens berust vermoedelijk op een specifiek onderdeel van het bloed. Rode

bloedcellen in het bloed zijn voor een deel gevuld met hemoglobine. Hemoglobine geeft aan bloed de rode kleur en zorgt voor het transport van zuurstof (O_2) en koolstofdioxide (CO_2). Hemoglobine bindt zich met zuurstof in de longen waarna het zich vormt tot oxyhemoglobine (O_2HbFe^{2+}). In het weefsel geeft oxyhemoglobine zuurstof af. Het zuurstofarme bloed wat hierna ontstaat vormt zich weer tot hemoglobine (Thierens H., 2006). Hemoglobine waaraan het ijzeratoom Fe^{3+} gebonden is, wordt methemoglobine genoemd ($HbFe^{3+}$). Zuurstof kan zich alleen aan hemoglobine binden als het ijzeratoom een waarde heeft van twee (Fe^{2+}). Als het Fe^{2+} geoxideerd wordt tot Fe^{3+} ontstaat methemoglobine. Dit verklaart waarom methemoglobine een vorm van hemoglobine is die geen zuurstof kan transporteren en binden. Dit wordt direct weer afgebroken tot hemoglobine om zo geen schade te kunnen veroorzaken aan het weefsel (Burgerhout W.G, Mook G.A, Morree de J.J, Zijlstra W.G. (2006).

De Nd:YAG laser wordt op 1064 NM. tevens ingezet bij definitief ontharen en het verwijderen van tatoeages. Hierbij is het chromofoor melanine van belang. Dit chromofoor kent een absorptievermogen van 400 tot 1100 NM. Dit betekent dat de Nd:YAG laser op 1064 nm. tevens het pigment kan reduceren. Bij de behandeling van littekens met de Nd:YAG laser, wel of niet Q-switched, moet dus rekening worden gehouden met het feit dat deze laser wordt geabsorbeerd door meerdere chromoforen. Het chromofoor hemoglobine, ofwel oxyhemoglobine bij de Nd:YAG laser, is het doelchromofoor. Dit is het chromofoor waarop het werkingsmechanisme van de cel vernieuwing berust. Dit betekent dat de overige chromoforen slechts een klein gedeelte van het laserlicht zullen absorberen (Thierens H., 2006).

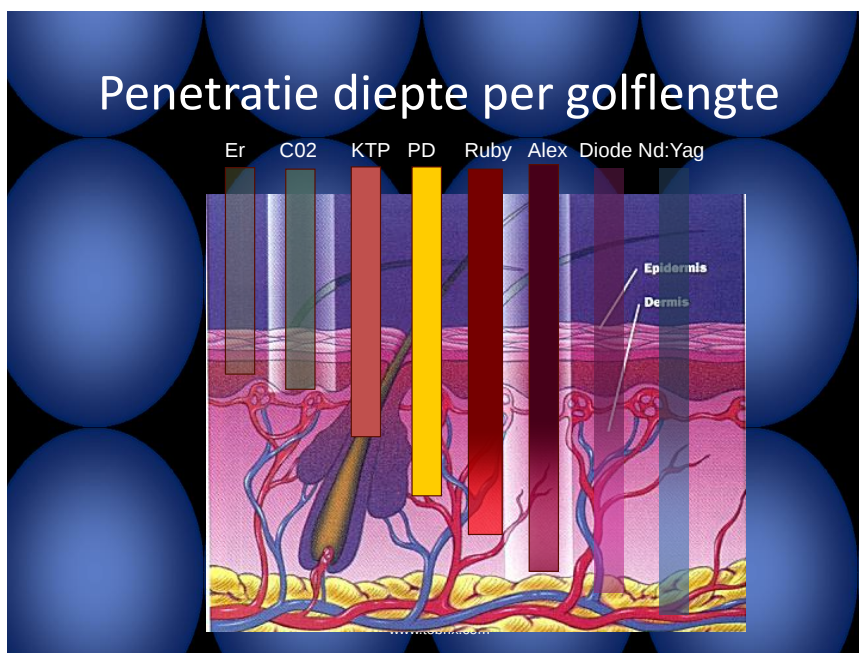


Fig. 15. De penetratiediepte per golflengte. (www.bbrk.nl)

Atrofische acne littekens omvatten resumerend een verlies van collageen en fibroblasten. Deze littekens kunnen worden verbeterd met behulp van laserbehandeling aangezien de productie van collageen vezels wordt gestimuleerd en een remodellering van de dermis optreedt (Keller et al., 2007).

Mogelijke complicaties

De- of hyperpigmentatie van de huid, zwelling en erytheem.

Het precieze werkingsmechanisme van deze lasertechniek is nog niet bekend. Tot op heden worden er een aantal mechanismen verondersteld:

- ✓ Verwarming van de doelchromoforen wat een activering teweegbrengt van fibroblasten en pre-collageen
- ✓ Vasculaire activatie wat leidt tot productie van cytokines door endotheelcellen die de wondgenezing stimuleren in de dermis
- ✓ Een verbetering van epidermale en dermale parameters door de afgifte van warmte tot de dermis.
- ✓ De Nd: YAG laser op 1064 nm. heeft een groter penetratievermogen (door de infrarode straling), wat resulteert in een specifiekere dermale beschadiging met een diepte van 5 tot 10 mm (Yaghmai et al., 2005).

Q-switched Nd:YAG laser op 1064 nm.

Q-switch is een term om aan te duiden dat van een continue wave (CW) grote en korte pulsen kunnen worden gemaakt. De energie wordt opgeslagen in het reservoir van de laser. Hierna wordt de waarde van de energie verhoogt in de modulator (binnen de spiegels.) Vervolgens komt de opgeslagen energie vrij in een korte puls. De Q-switch wordt veel gezien bij de Nd:YAG laser (J. J. Degnan, 1995). Een Q-switched laser werkt dus volgens een korte puls duur. De Q-switched lasers bereiken over het algemeen het beste resultaat. Q-switched betekent dat de laser heel snel pulseert waardoor er sprake is van een hoge energie met een hoog piekvermogen (R. Paschotta, 2005).

Een Q-switched YAG maakt op 1064 NM. infrarood licht en kan naar een andere modus geschakeld worden om groen licht te maken op 532nm. (R. Paschotta, 2007). De Q schakelaar van de Nd:YAG laser is voorzien van een absorber. Deze absorber is een verzadigbaar materiaal. Wanneer de lichtintensiteit boven een bepaald niveau komt neemt de transmissie toe. Bekend materiaal van de Q-switched Nd:YAG laser is YAG:Cr. YAG:Cr is een kristalachtig gedoteerd ion (passieve halfgeleider). Wanneer het vermogen van de laser toeneemt, verzadigt de absorber. Hierdoor vermindert het verlies van energie in de resonator en kan de energie snel verhoogd worden. Momenteel worden Q-switched YAG-lasers ingezet bij het verwijderen van tatoeages. (R. Paschotta, 2005). Het vermogen, de pulsduur, lengte tussen de pulsen en het aantal pulsen per tijdseenheid verschilt per indicatie. Deze kunnen apart ingesteld worden, afhankelijk van het te bereiken effect. De Q-switched laser heeft een korte pulsduur waarbij veel energie vrij komt. Tot op heden is onduidelijk welk type laser het beste resultaat geeft bij het reduceren van atrofische acne littekens. Verondersteld wordt dat de Q-switched laser grotere verschillen geeft in de mate van effect vanwege het hoge piek vermogen (Groot. C et al., 2012).

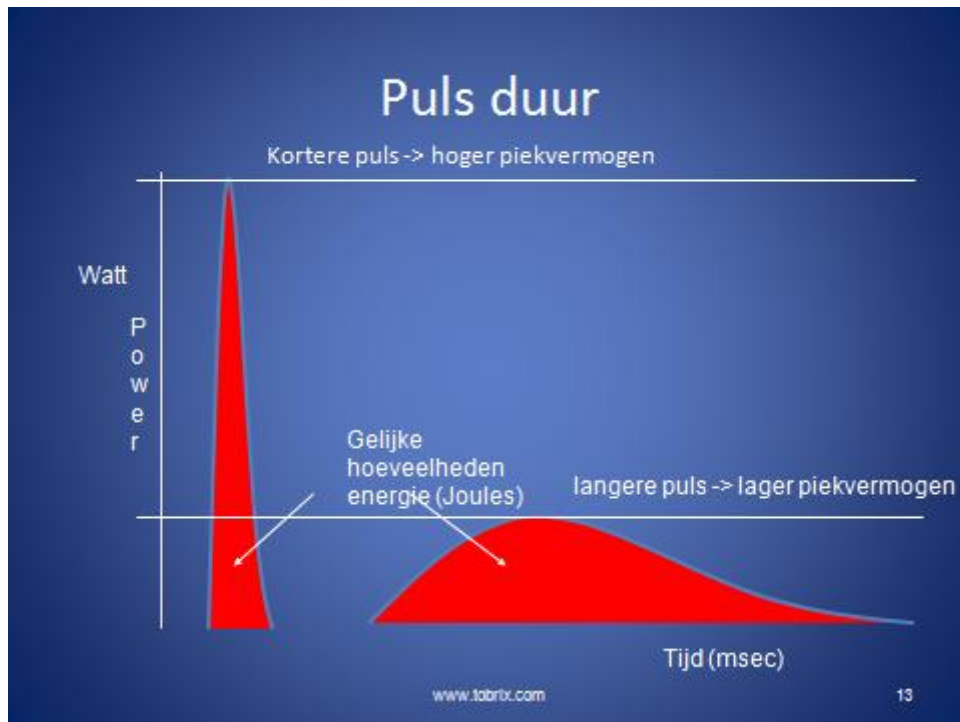


Fig.16. De pulsduur. (www.bbrk.nl)

1.3 Meetinstrumenten bij acne littekens

Om te kunnen meten of de littekens na behandeling met de laser verbeterd zijn is het van belang een valide meetinstrument te gebruiken. Tot op heden zijn er geen meetinstrumenten beschikbaar die geheel nauwkeurig de verhevenheid en kleur van een litteken kunnen meten.

Bij atrofische littekens is het vooral van belang te kunnen meten of de omvang en diepte zijn verandert. Uit de literatuur is gebleken dat de kleurenmeter van Minolta en de 'Dermascanner'® van Cortex twee betrouwbare instrumenten zijn in de evaluatie van de huid en littekens (Burn. J, 2008). Tot op heden is er nog geen specifiek meetinstrument ontwikkeld gericht op het meten van atrofische littekens. Bovenstaande meetinstrumenten zijn met name gericht op met meten van hypertrofische littekens. Vooralsnog worden deze meetinstrumenten ingezet bij het meten van atrofische littekens binnen de studies. Om de klinische effecten van therapie vast te leggen is het van belang deze op een zelfde manier te kunnen 'scoren'. Om deze reden is een score lijst opgesteld om de verschillende domeinen van een litteken te kunnen beoordelen. In de gebruikte studies wordt veelal de 'Vancouver scar scale' gebruikt.

De Vancouver scare scale is een opgesteld schema dat wordt ingezet bij de beoordeling van littekens voor behandelaren en patiënten. Over de validiteit van dit meetinstrument zijn nog onduidelijkheden, gezien het feit dat de scorelijst wordt ingevuld aan de hand van optische waarnemingen (Baryza M.J. e.a. 1995). Uit een onderzoek naar meetinstrumenten bij littekens in 2008 is gebleken dat alle meetinstrumenten hypertrofische en normale littekens onderscheidt. De Cutometer®, de Mexameter®, en de DermaScan C® blijken objectieve meetinstrumenten te zijn bij het meten van de omvang en diepte van het litteken. Een groot nadeel van de huidige meetinstrumenten is dat het niet altijd mogelijk is de diepte te meten die bij atrofische littekens ontstaat, maar slechts de hoogte, die bij hypertrofische littekens ontstaat (Burn. J, 2008).

Pliability	0	Normal
	1	Supple
	2	Yielding
	3	Firm
	4	Adherent
Height	0	Normal
	1	1-2 mm
	2	3-4 mm
	3	5-6 mm
	4	>6 mm
Vascularity	0	Normal
	1	Pink
	2	Red
	3	Purple
Pigmentation	0	Normal
	1	Slightly ☐ / ☐
	2	Moderately ☐ / ☐
	3	Severely ☐ / ☐

Fig. 17. Scare scale . (Cassery.P, et al.

2010)

Huid analyse apparatuur en klinische fotografie

De structuur van de huid kan tevens worden vastgelegd met behulp van klinische fotografie. In de gebruikte studies is naast de Vancouver scar scale tevens gebruik gemaakt van klinische fotografie en/of computersoftware. De afgelopen jaren is tevens computersoftware ontwikkeld om bepaalde metingen vast te leggen wat betreft de huidstructuur. Digitale spectrumanalyzers zorgen ervoor dat de computer met behulp van een microchip een frequentiespectrum kan berekenen en dit kan weergeven (Piérard,1998). De digitale afbeeldingen kunnen naar een computersysteem worden gestuurd. In het computersysteem worden de foto's geanalyseerd aan de hand van kleur en reliëf. Sommige van deze computersystemen zijn onderling verbonden door een database zoals 'Baseline'. Op deze manier is het mogelijk de vergelijking uit te breiden (Cassery.P, et al. 2010).

De basis van deze apparatuur is meestal een camera-eenheid die opnamen naar een computer stuurt. Deze camera-eenheid bevat verschillende soorten licht waaronder infrarood licht, ultrasone geluidsgolven en ultraviolet. De computer berekent percentages aan de hand van de informatie die binnenkomt (Kukizo, Hirotsugu, Hillebrand, 2002).

In de loop der jaren zijn er verschillende soorten huidanalyse apparatuur uitgevonden onder verschillende merknamen (Hirakawa, et al, 2008). Een nadeel van gebruik van dit meetinstrument in onderzoeken is dat er weinig evidence-based onderzoeken mee verricht zijn. Er zal nog meer onderzoek gedaan moeten worden naar dit soort apparatuur maar een aantal studies laat zien dat er positieve resultaten worden behaald met dergelijke apparatuur (Weyrich, et al, 2006).

Voordelen

- ✓ een overzicht in foto en grafiekvorm.
- ✓ meerdere indicaties kunnen worden gemeten.
- ✓ het computersysteem vergelijkt de gegevens van de patiënt met andere gegevens in een grote database.



Fig. 18. Sony camera.
(www.sony.nl)



Fig. 19. DermalScanner van Cortex. (www.cortex.dk)

Bijlage 2 Zoekstrategie

2.1 Pubmed

Builder

All Fields

Show index list

AND

All Fields

Show index list

Search

 or [Add to history](#)

History

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

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#74	Add	Search (((#55) OR #56) OR #60) AND #61 Filters: published in the last 10 years	108	10:36:38
#68	Add	Search ((#51) OR #66) AND #61 Filters: published in the last 10 years	125	10:20:11
#67	Add	Search ((#51) OR #66) AND #61	245	10:06:25
#66	Add	Search (#55) OR #56	47416	10:05:24
#63	Add	Search (#51) AND #61	56	09:57:03
#62	Add	Search (#55) OR #60	28496	09:50:16
#61	Add	Search (#52) OR #53	9823	09:50:00
#60	Add	Search acne scar	656	09:48:34
#56	Add	Search scar	47416	09:48:11
#55	Add	Search "Cicatrix"[Mesh]	28439	09:47:57
#54	Add	Search (#49) OR #52	11147	09:47:08
#53	Add	Search nd yag laser	9823	09:45:05
#52	Add	Search "Lasers, Solid-State"[Mesh]	2146	09:44:51
#51	Add	Search (#49) OR #50	9596	09:44:06
#50	Add	Search acne vulgaris	9596	09:42:09
#49	Add	Search "Acne Vulgaris"[Mesh]	9036	09:41:14

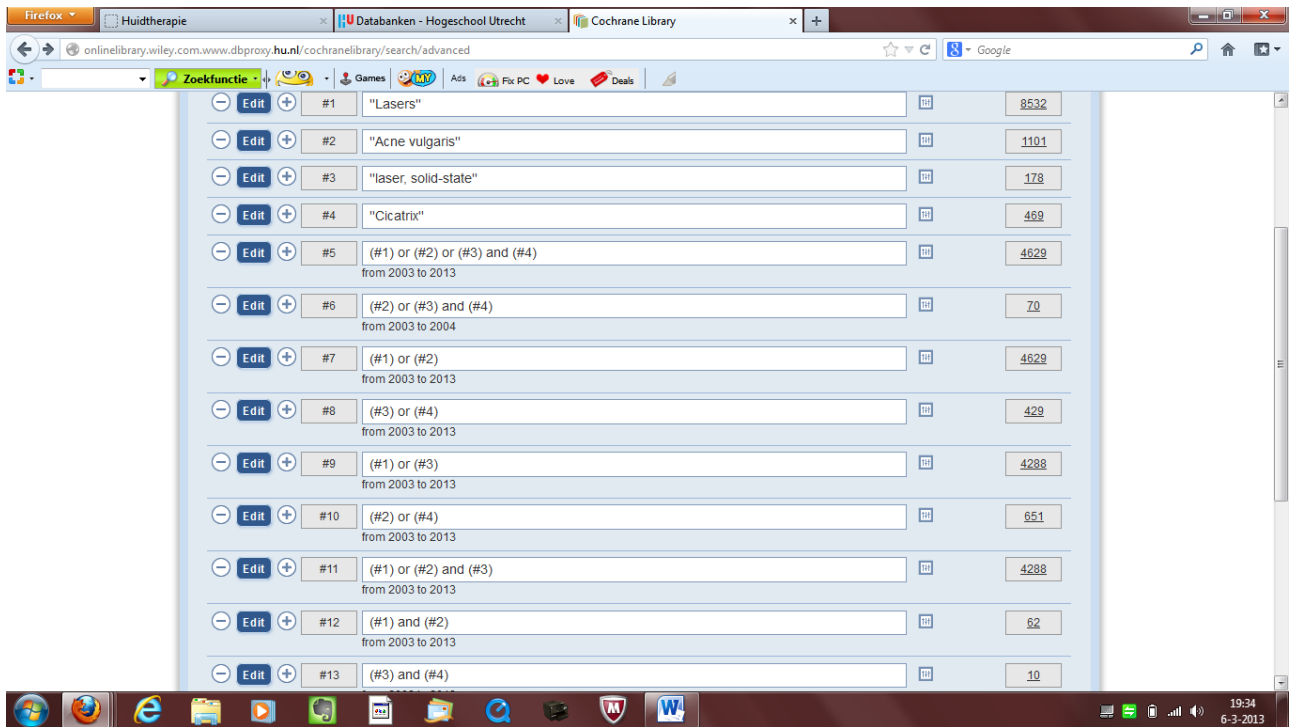
Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Mesh Termen	Hits	Bruikbare artikelen:
"Acne Vulgaris"[Mesh] OR acne vulgaris AND "Lasers, Solid-State"[Mesh] OR nd yag laser (#51) AND #61	56	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2. Treatment of atrophic facial scars of acne vulgaris by Q-Switched Nd:YAG (Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet) laser 1064 nm wavelength 3. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. Niet full text 4. Therapy of acne scars 2010 Niet full text 5. Nonablative 1,064-nm Nd:YAG laser for treating atrophic facial acne scars: histologic and clinical analysis. 6. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 7. Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium:YAG laser. 8. Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: six-month follow-up study 9. Comparison of a 1,064 nm Laser and a 1,320 nm Laser for the Nonablative Treatment of Acne Scars
"Acne Vulgaris"[Mesh] OR acne vulgaris OR "Cicatrix"[Mesh] OR scar AND "Lasers, Solid-State"[Mesh] OR nd yag laser ((#51) OR #66) AND #61 Filters: published in the last 10 years	125	1. Nonablative fractional laser resurfacing. Niet full text 2. Standard guidelines of care for acne surgery. 3. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 4. Treatment of atrophic facial scars of acne vulgaris by Q-Switched Nd:YAG (Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet) laser 1064 nm wavelength 5. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. 2012 Niet full text 6. Therapy of acne scars 2010 Niet full text 7. Nonablative 1,064-nm Nd:YAG laser for treating atrophic facial acne scars: histologic and clinical analysis. 2007 8. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 2009 9. Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium:YAG laser. 10. Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: six-month

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

		follow-up study 11. Comparison of a 1,064 nm Laser and a 1,320 nm Laser for the Nonablative Treatment of Acne Scars
acne scar OR "Cicatrix"[Mesh] OR scar AND "Lasers, Solid-State"[Mesh] OR nd yag laser ((#55) OR #56) OR #60) AND #61 Filters: published in the last 10 years	108	1. Nonablative fractional laser resurfacing. Niet full text 2. Standard guidelines of care for acne surgery. 3. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 4. Treatment of atrophic facial scars of acne vulgaris by Q-Switched Nd:YAG (Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet) laser 1064 nm wavelength. 5. Therapy of acne scars 2010 Niet full text 6. Nonablative 1,064-nm Nd:YAG laser for treating atrophic facial acne scars: histologic and clinical analysis.2007 7. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 8. Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium:YAG laser. 9. Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: six-month follow-up study 10. Comparison of a 1,064 nm Laser and a 1,320 nm Laser for the Nonablative Treatment of Acne Scars

2.2 Cochrane



Mesh Termen	Hits	Bruikbare artikelen:
"Acne Vulgaris"[Mesh] OR "Lasers, Solid-State"[Mesh] AND "Cicatrix"[Mesh] (#2) OR (#3) AND (#4) published in the last 10 years	70	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 2. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 2009 3. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin. 2009 4. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. 2009 5. Light therapies for acne, 2009
"Lasers, Solid-State"[Mesh] AND "Cicatrix"[Mesh] (#3) AND (#4) published in the last 10 years	10	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 2. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
 N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

		scars: A randomized split-face clinical study. 2009 3. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin. 2009 4. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. 2009
"Lasers, Solid-State"[Mesh] OR "Cicatrix"[Mesh] (#3) OR (#4) published in the last 10 years	429	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 2. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 2009 3. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin. 2009 4. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. 2009 5. Light therapies for acne, 2009
"Lasers, Solid-State"[Mesh]	178	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 2. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 2009 3. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin. 2009 4. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. 2009 5. Light therapies for acne, 2009
"Cicatrix"[Mesh] AND "Acne Vulgaris"[Mesh] (#1) AND (#2) published in the last 10 years	62	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 2. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 2009 3. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin. 2009 4. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with

		variable square pulse erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. 2009 5. Light therapies for acne, 2009
"Cicatrix"[Mesh]	469	1. Comparison of a long-pulse Nd:YAG laser and a combined 585/1,064-nm laser for the treatment of acne scars: a randomized split-face clinical study. 2009 2. Laser resurfacing for acne scars, 2010 niet full tekst

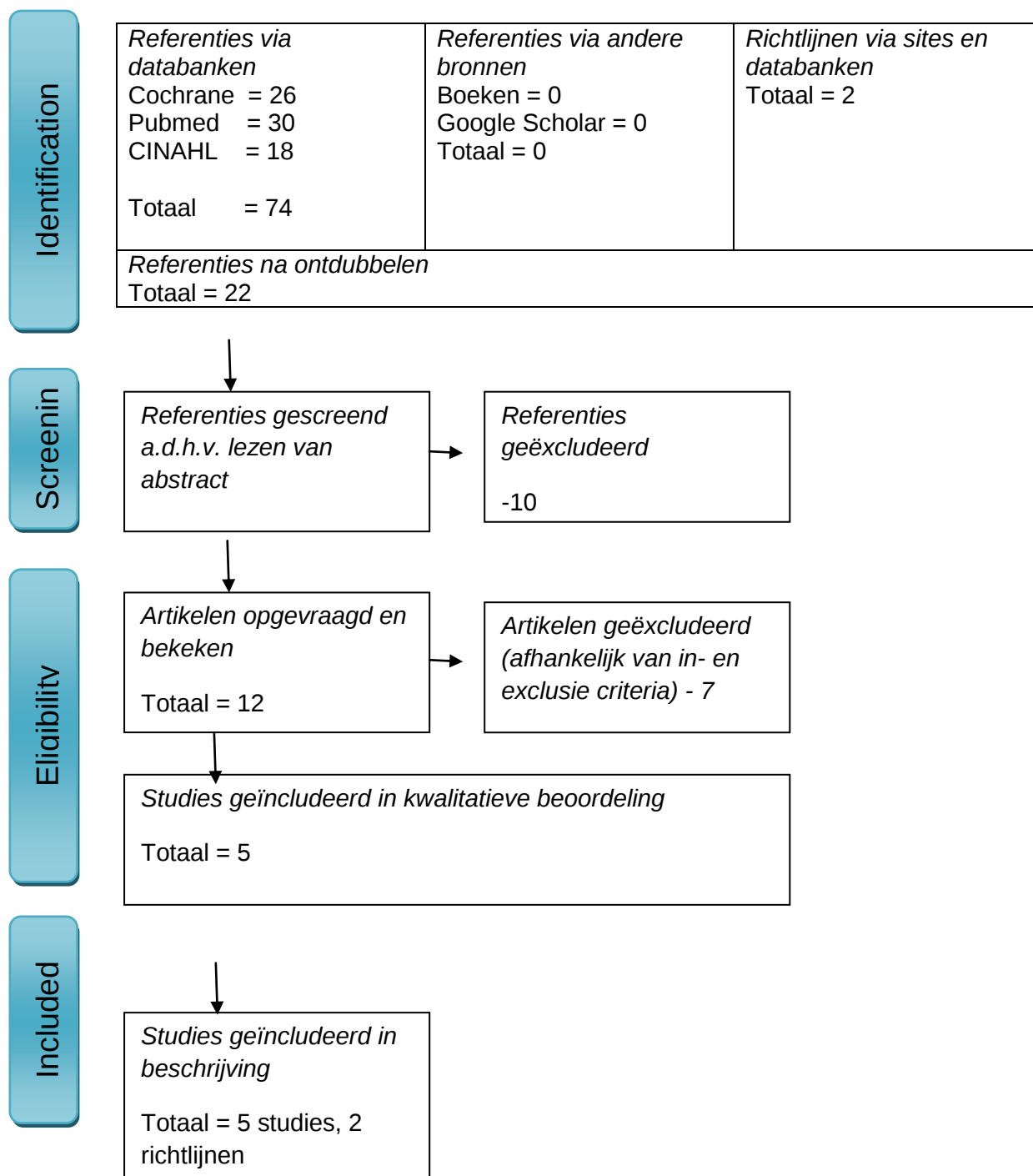
2.3 Cinahl

Search History/Alerts				
Print Search History Retrieve Searches Retrieve Alerts Save Searches / Alerts				
☐ Select / deselect all Search with AND Search with OR Delete Searches Refresh Search Results				
	Search ID#	Search Terms	Search Options	Actions
☐	S10	((S2) AND laser) AND (S7)	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (28) View Details Edit
☐	S9	(((MH "Cicatrix")) AND (S3)) AND (S2)	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (20) View Details Edit
☐	S8	((MH "Cicatrix")) AND (S3)	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (70) View Details Edit
☐	S7	(MH "Cicatrix")	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (2,322) View Details Edit
☐	S6	(S2) AND laser	Limiters - Published Date from: 20030101-20121231 Search modes - Boolean/Phrase	View Results (52) View Details Edit
☐	S5	(S2) AND laser	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (56) View Details Edit
☐	S4	((MH "Laser Therapy")) AND (S2)	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (34) View Details Edit
☐	S3	(MH "Laser Therapy")	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (4,649) View Details Edit
☐	S2	(MH "Acne Vulgaris")	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (1,437) View Details Edit
☐	S1	acne	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (2,141) View Details Edit

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

Cinahl subject headings	Hits	Bruikbare artikelen:
<i>(MH "Acne Vulgaris") AND laser</i> S6 (S2) AND laser	52	1. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. 2. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. 2012 Niet full text 3. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 4. Standard guidelines of care for acne surgery. 5. Acne Scarring: Current Treatment Options
<i>(MH "Laser Therapy") AND (MH "Acne Vulgaris")</i> S4 ((MH "Laser Therapy")) AND (S2)	34	1. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. 2012 Niet full text 2. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar.
<i>(MH "Cicatrix") AND (MH "Laser Therapy")</i> S8 ((MH "Cicatrix")) AND (S3)	70	1. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. 2012 Niet full text 2. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. 3. Acne Scarring: Current Treatment Options
<i>(MH "Cicatrix") AND (MH "Laser Therapy") AND (MH "Acne Vulgaris")</i> S9 (((MH "Cicatrix")) AND (S3)) AND (S2)	20	1. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. 2012 Niet full text 2. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. 3. Acne Scarring: Current Treatment Options
<i>(MH "Acne Vulgaris") AND laser AND (MH "Cicatrix")</i> S10 ((S2) AND laser) AND (S7)	28	1. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. 2012 Niet full text 2. Comparison of Q-Switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO2 laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. 3. Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study. 4. Acne Scarring: Current Treatment Options 5. Standard guidelines of care for acne surgery.

2.4 Stroomdiagram literatuur



Bijlage 3 Data analyse

Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de interventie en controlebehandelingen:

VALIDITEIT

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?
2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?
3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?
4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?
5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?

6. Vergelijkbaarheid groepen. De groepen moeten aan het begin van het onderzoek op belangrijke prognostische kenmerken voldoende gelijk zijn. Theoretisch zou alleen de toegewezen behandeling tussen de groepen verschillend moeten zijn..
7. Loss-to-follow-up
8. Intention-to-treat analyse.
9. Vergelijkbaarheid behandeling.
10. Algemeen oordeel.

6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?
7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?
8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?
9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

TUSSENOORDEEL

10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?
☐ Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 11
☐ Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 11
11. Resultaten
Keuze uitkomst en follow-up duur.

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?
(hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten)
13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?
(meerdere opties tegelijk mogelijk)

CONCLUSIE

14. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie

Bijlage 4 Methodologische kwaliteit

Auteurs	Vraag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Kwaliteit
Lee et al.		Ja	Onb	Onb	Ja	Ja	Ja	Onb	Ja	Ja	Vold	Nvt	Ja	1 ^e 2 ^e 3 ^e Ziekenhuis Bevolking	Goed
Min et al.		Ja	Onb	Onb	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Vold	Nvt	Ja	1 ^e 2 ^e 3 ^e Ziekenhuis Bevolking	Goed
Keller et al.		Nee	Nee	Onb	Onb	Ja	Ja	Onb	Ja	Onb	Vold	Nvt	Ja	1 ^e 2 ^e 3 ^e Ziekenhuis Bevolking	Voldoende
Yaghmai et al.		Ja	Onb	Onb	Onb	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Vold	Nvt	Ja	1 ^e 2 ^e 3 ^e Ziekenhuis Bevolking	Voldoende
Lipper & Perez		Ja	Ja	Onb	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Vold	Nvt	Ja	1 ^e 2 ^e 3 ^e Ziekenhuis Bevolking	Goed

(1) Comparison of a 585-nm pulsed dye laser and a 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study

Lee et al.

2009

Methoden & Deelnemers

Patiënten:

18 patiënten waarvan 10 mannen en 8 vrouwen > 18 jaar
Licht tot matige atrofische acne littekens

Methode/ Behandeling:

1 kant van het gelaat met de 585 nm pulsed dye laser met de instelling; 10 tot 11 J/cm² een pulsduur van 40 ms met een 7 mm handstuk.

1 kant van het gelaat met de 1064 ND yag laser met de instelling; 50 tot 70 J/cm², pulsduur 50 tot 100 ms met een 7mm spotgrootte

Meetmethode:

Middels de “**ECCA**” (Clinical evaluation scale for acne scarring) door 2 gemaskerde dermatologen. Gebaseerd op 6 indelingen: V-vormige atrofische littekens, U-vormige atrofische littekens, M-vormige atrofische littekens, Hypertrofische inflammatoire littekens, Keloid littekens en Oppervlakkige elastolysis.

31 gestandaardiseerde digitale **foto's** werden voor de laserbehandelingen en tijdens de follow-up van de behandeling gemaakt met behulp van identieke camera instellingen (Nikon D70) en identieke licht omstandigheden.

De acne littekens werden in 5 categorieën verdeeld

Oppervlakkige rolling, diepe rolling, oppervlakkige boxcar, diepe boxcar of icepick littekens.

Histologische analyses werden gedaan middels een 2mm punch biopsie voor de behandeling en na de behandeling. Biopsies werden gefixeerd in 10% gebufferde formaline en ingebed in paraffine.

De histologische evaluatie werd gedaan middels een 5 punts schaal door 2 dermatologen die geen kennis hadden omtrent de histologische monsters

Bij iedere behandeling werd onderzoek gedaan naar de mate van **tevredenheid** aan de hand van 0 (zeer neutraal) tot 10 (zeer tevreden). Patiënten moesten bovendien bijwerkingen rapporteren.

Exclusie criteria

Lichtgevoeligheid, zwangerschap of borstvoeding, een geschiedenis van hypertrofische of keloidale littekens, het gebruik van isotretinoïne, een geschiedenis van een laserbehandeling in het gelaat of een chirurgische ingreep binnen 6 maanden van inschrijving van de studie en tot slot patiënten met een aandoening die het wondgenezingsproces beïnvloeden

Interventies

Kant 1

✓ 585 nm Pulsed dye laser, Fluence 10 tot 11 J/cm² · 40 MS pulsduur, 7 mm handstuk

Kant 2:

✓ 1064 ND yag laser, Fluence 50 tot 70 J/cm², 50/100 MS pulsduur, 7 mm spotgrootte

Na de behandeling zijn beide kanten gelijktijdig gekoeld om zo de huid te beschermen.

Interventie werd uitgevoerd door twee board gecertificeerde dermatologen die verder niet deelnamen aan het beoordelen van de uitkomst.

Resultaten

Beide laserbehandelingen toonde een milde verbetering aan na 8 weken. De ECCA score was aanzienlijk verminderd. (56,4 6 9,4 / 46,1 6 7,2, 18,3% verbetering) en Nd: YAG (68,6 6 8,3 / 55,8 6 8,2, 18,7% verbetering). P waarde PDL 0,005 en P waarde NDyag 0,011. Deze waren ten opzichte van elkaar niet significant verschillend.

Voor de rolling en boxcar littekens is de behandeling effectief (25% verbetering). Ice pick en diepe

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

	littekens waren moeilijker te behandelen waarbij de Ice pick littekens 11,7% verbeterde middels PDL, ten opzichte van 9,4% middels de NDyag. De diepe boxcar verbeterde 15% middels Ndyag ten opzichte van 9,4% middels de PDL. Om een voorkeursbehandeling tegen te gaan werden de patienten ingedeeld in 3 subgroepen overeenkomend met de reactie van de behandeling. "PDL superieur, NdYag superieur en gelijkwaardig". In de NdYag superieur groep bleek dat NDyag een beter effect heeft volgens de ECCA score (039). PDL superieur kon geen significant verschil in verbetering aantonen. (0.66) Histologisch gezien toonde beide behandelingen aan dat het littekenweefsel zich reorganiseerde waarbij een verhoogd collageen werd gezien middels een immunokleuring. Geen significant verschil tussen beide. Wat betreft de patiënt tevredenheid bij PDL steeg deze van 0 naar 2,4 naar 4,2 naar 4,5. Bij NDyag steeg deze van 0 naar 2,4 naar 4,5 naar 5,1. Zodoende weer geen significant verschil.
Conclusie	Beide behandelingen zijn effectief bij de behandeling van voornamelijk oppervlakkige acne littekens. Ze tonen geen significante verschillen aan.
Discussie	De laserbehandelingen zijn voornamelijk effectief bij de oppervlakkige boxcar en rolling littekens en zodoende minder effectief voor de diepere littekens. Tevens zijn de gouden standaarden (CO2 en ERYag laser) effectiever maar deze zorgen echter weer voor meer bijwerkingen.
Soort onderzoek	RCT
Level of evidence	2

(2) Comparison of a Long-Pulse Nd:YAG Laser and a Combined 585/1,064-nm Laser for the Treatment of Acne Scars: A Randomized Split-Face Clinical Study

Min et al.

2009

Methoden & Deelnemers	<u>Patiënten:</u> 19 patiënten waarvan 7 mannen en 12 vrouwen > 18 jaar Huidtype 4 of 5. Licht tot matige atrofische acne littekens <u>Methode/ Behandeling:</u> 1 kant van het gelaat met gecombineerde 585/1064 nm laser met de instelling; 10 tot 11 J/cm² een pulsduur van 40 ms met een 7 mm handstuk. 1 kant van het gelaat met de 1064 ND yag laser met de instelling; 50 tot 70 J/cm², pulsduur 50 tot 100 ms met een 7mm spotgrootte <u>Meetmethode:</u> ✓ ECCA: m.b.v. 2 geblindeerde dermatologen. Gebaseerd op 6 indelingen: V-vormige atrofische littekens, U-vormige atrofische littekens, M-vormige atrofische littekens, Hypertrofische inflammatoire littekens, Keloid littekens en Oppervlakkige elastolysis. ✓ Gestandaardiseerde digitale foto's: Voor en tijdens de follow-up m.b.v. identieke camera instellingen (Nikon D70) en identieke licht omstandigheden. De acne littekens werden in 5 categorieën verdeeld: Oppervlakkige rolling, diepe rolling, oppervlakkige boxcar, diepe boxcar of icepick littekens. ✓ Histologische analyses: m.b.v. 2mm punch biopt voor en na de behandeling. Biopten werden gefixeerd in 10% gebufferde formaline en ingebed in paraffine. Evaluatie middels 5 punts schaal door 2 dermatologen die geen kennis hadden omtrent de monsters. ✓ Patiënt tevredenheid: m.b.v. 0 tot 10 schaal ✓ Statistische analyse werd gedaan middels de wilcoxon gesignde rank test. Uitkomsten worden beschreven als ± standaard deviatie en <P 0,05 als significant.
Exclusie criteria	Lichtgevoeligheid, zwangerschap of borstvoeding, een geschiedenis van hypertrofische of keloidale littekens, het gebruik van isotretinoïne, een geschiedenis van een laserbehandeling in het gelaat of een chirurgische ingreep binnen 6 maanden van inschrijving van de studie en tot slot patiënten met een aandoening die het wondgenezingsproces beïnvloeden
Interventies	Kant 1 ✓ 1064 nm / 585 nm gecombineerde laser, Fluence 10 tot 11 J/cm², 40 MS pulsduur, 7 mm handstuk Kant 2: ✓ 1064 ND yag laser, Fluence 50 tot 70 J/cm², 50/100 MS pulsduur, 7 mm spotgrootte Na de behandeling zijn beide kanten gelijktijdig gekoeld om zo de huid te beschermen.
Resultaten	Interventie werd uitgevoerd door 1 boord gecertificeerde dermatoloog die verder niet deelnamen aan het beoordelen van de uitkomst. Beide laserbehandelingen toonde een milde verbetering aan na 8 weken. De ECCA score was aanzienlijk verminderd. Gecombineerde laser(68,8 vs 50,0 27%) verbetering en Nd: YAG (66,7 vs 45,1 32,3%) verbetering. P waarde beide <.001 zodoende significant. Echter niet verschillend ten opzichte van elkaar. De resultaten gebleken uit de 5 categorieën toonde tevens geen significante verandering aan ten opzichte van beide lasers. De oppervlakkige rolling and boxcar scars werden effectief bevonden voor 40% verbetering. Diepe littekens en icepick scars waren beide resistent tegen de behandeling. Diepe boxcar scars reageerde overigens het beste op de combined laser (26,7% vs 37,5%).

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

	Histologische evaluatie: litteken weefsel gereorganiseerd en verhoogde collageen afzetting. Echter niet significant t.o.v. elkaar. Patiënt tevredenheid: Nd:YAG 0–2,6–4,4–4,9 voor de gecombineerde laser 0- 2,7-4,6-5,3. Geen significante verandering t.o.v. elkaar.
Conclusie	Beide lasers zorgde voor een milde verbetering van alle type littekens, voornamelijk de oppervlakkige boxcar en rolling littekens met minimale bijwerkingen. Er was geen significant verschil t.o.v. elkaar. De diepe boxcar littekens kunnen effectiever behandeld worden met de gecombineerde laser, alhoewel er geen significant verschil tussen zat. Uit immunohistochemie is gebleken dat de uitdrukking van TGF-β en procollageen 1 in het behandelde gebied niet groter was na 2 maanden na het eind van de behandeling. Dit ten opzichte van het onderzoek met PDL van Seaton et al. waarin dit wel naar voren kwam. Uit de H&E en Masson's trichrome staining bleek dat de collageenvezels in de papillaire dermis vermeerderd en beter georganiseerd waren.
Discussie	Om een voorkeursbehandeling tegen te gaan werden de patiënten ingedeeld in 3 subgroepen overeenkomend met de reactie van de behandeling. "Nd:Yag superieur, gecombineerde superieur en gelijkwaardig". In de Nd:Yag superieur groep bleek dat diepe boxcar littekens beter reageerde op de gecombineerde laser. In de gecombineerde superieur groep scheen deze soort behandeling een significant groter effect te hebben t.o.v. de Nd:yag n.a.v. de ECCA score P waarde <0.05. De gecombineerde laser is recent ontwikkeld zodoende is er nog weinig bekend over het werkingsmechanisme van deze combinatie.
Soort onderzoek	RCT
Level of evidence	2

(3) Nonablative 1,064-nm Nd:YAG Laser for Treating Atrophic Facial Acne Scars: Histologic and Clinical Analysis

Keller et al.

2007

Methoden & Deelnemers	<u>Patiënten:</u> 12 patiënten > 18 jaar licht tot matige atrofische acne littekens. Huidtype 2 tot 4. Informed consent getekend <u>Methode/ Behandeling:</u> Gelaat werd behandeld met 1064 ND yag laser, Fluence 120 J/cm², 70 MS pulsduur (triple pulse 7.0), 6 mm spotgrootte waarbij patiënten 30 min voor de behandeling een verdovingscrème opgebracht kregen. <u>Meetmethode:</u> ✓ 4 Foto's gemaakt: voor de behandeling, na 2 maanden na de 5 sessies, 6 maanden na het begin van de behandeling en 6 maanden na de laatste sessie. Deze foto's werden door onafhankelijke dermatologen vergeleken. Identieke foto camera-instellingen (Nikon D1x) 6mp ✓ Vergelijking van de hoeveelheid collageenvezels in het litteken voor en na behandeling ✓ Patiënt tevredenheid middels schaal. 0 (laag) 10(hoog) ✓ Pijn beleving middels schaal. 0(geen pijn) tot 4 (veel pijn) ✓ Klinische evaluatie van het litteken 6 maanden na de behandeling ✓ Histologische analyses: m.b.v. 3mm punch biopt voor en na 1 maand na de behandeling. Bipten werden gefixeerd in 10% gebufferde formaline en ingebed in paraffine. ✓ Statistische analyse middels non parametrisch kruskal-wallis test om de elastische en collageen monsters te vergelijken.
Exclusie criteria	Zwangerschap, borstvoeding, geïnfecteerde of ontstoken huid, geschiedenis van actieve herpes simplex, weigering van tekenen informed consent, gebruik van orale retinoiden en andere acne behandeling in het afgelopen jaar.
Interventies	1064 ND yag laser, Fluence 120 J/cm², 70 MS pulsduur (triple pulse 7.0), 6 mm spotgrootte 30 minuten voor de behandeling werd een verdovingscrème (lidocaine 4%) aangebracht.
Resultaten	5 sessies interval 4 tot 6 weken, behandelperiode 8 maanden. Na de interventie werd Bacitracin aangebracht indien er blaren waren ontstaan. Patiënt tevredenheid: 91,6% van de patiënten rapporteerde een 8 of hoger. Analyse foto's door 3 onafhankelijke dermatologen: milde verbetering bij 50% van de patiënten Hoeveelheid collageen vezels voor de behandeling was 21, 269 dit steeg na de behandeling naar 33,747. Deze verandering was statistisch significant ($p < .05$) . Onderzoek met kleuring naar elastisch weefsel bleek een lichte toename echter zonder statistisch significant verschil.
Conclusie	De Nd-YAG laser is een goed alternatief voor patiënten die geen ablatieve behandeling willen ondergaan vanwege de hersteltijd en bijwerkingen. De klinische verbetering werd aangetoond door histologisch onderzoek waarbij een toegenomen collageen productie werd weergegeven.
Discussie	Het exacte werkingsmechanisme waardoor de NdYAG laser nieuwe productie van collageen stimuleert is onduidelijk. Het idee achter deze techniek is het aantasten van de dermis zonder schade aan de epidermis aan te brengen. Geen lange termijn complicaties zoals littekenvorming of hyperpigmentaties werden geregistreerd. Na de laserbehandeling hadden sommige patiënten last van erytheem. Dit bleek echter tijdelijk want verdween na slechts enkele uren.
Soort onderzoek	Clinical Trial (ongecontroleerd)

Level of evidence	3
--------------------------	---

(4) Comparison of a 1,064 nm Laser and a 1,320 nm Laser for the Nonablative Treatment of Acne Scars

DINA YAGHMAI, MD, JEROME M. GARDEN, MD, ABNOEAL D. BAKUS PHD AND MARY C. MASSA, MD

2005

Methoden & Deelnemers	<u>Patiënten:</u> 12 patiënten waarvan 4 mannen en 8 vrouwen tussen 22 en 51 jaar oud. 11 patiënten acne gelaat. 1 patiënt acne rug. Huidtype 1 tot 3 2 patiënten mild littekens, 7 moderate, 3 severe Interval van 4 weken. 3 behandelingen. Evaluatie was 6 maanden na de laatste behandeling. <u>Methode/ Behandeling:</u> 1,064 nm Nd:YAG laser, Energie 24 J/cm², 40 MS pulsduur, 10 mm spotgrootte 1,320 nm Nd:YAG laser, Energie 12 tot 20 J/cm² voor koeling en 10 tot 17 J/cm² na koeling, 350 microseconden pulsduur, 10 mm spotgrootte Patiënten werden gerandomiseerd gekozen. Verdovingscrème werd op de huid aangebracht. <u>Meetmethode:</u> Gestandaardiseerde foto's werden voor de laserbehandelingen gemaakt. Beoordeeld door 3 onafhankelijke beoordelaars. De beoordelaars waren niet bekend met welk gedeelte van het gebied met welke laser was behandeld. Met behulp van een driedimensionaal foto systeem werden de behandelde gebieden geëvalueerd.
Exclusie criteria	-
Interventies	Kant 1 ✓ 1,064 nm laser, Fluence 24 J/cm², 40 MS pulsduur, 10 mm spotgrootte Kant 2: ✓ 1,320 nm laser, Fluence 12 tot 20 J/cm² voor koeling en 10 tot 17 J/cm² na koeling, 350 microseconden pulsduur, 10 mm spotgrootte
Resultaten	Behandeling met de 1,320 nm laser zorgde voor meer pijn, discomfort en zwelling in vergelijking met de 1,064 nm laser. Beide lasers zijn vergelijkbaar, ten opzichte van elkaar, in effectiviteit met in beide groepen een P waarde van >0.5 wat geen statistische significantie aantoont. Er is geen statistische significantie tussen de beide laser systemen.
Conclusie	Beide lasers geven minstens vergelijkbare resultaten maar de 1065 nm laser werkt wel effectiever op de matige (moderate) littekens doordat deze dieper de dermale laag van de huid kan indringen aangezien de laserstraal niet geabsorbeerd wordt door het chromofoor water.
Discussie	De non ablatieve behandelmethoden zijn populair geworden door hun verlaagde risico op bijwerkingen en het feit dat langdurig herstel niet noodzakelijk is.
Soort	

onderzoek	RCT
Level of evidence	2

(5) Nonablative Acne Scar Reduction after a Series of Treatments with a Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium:YAG Laser

Lipper and Perez

2006

Methoden & Deelnemers	Van 10 patiënten kregen er 9 behandeling met de laser (1 patiënt viel af door een conflict). De patiënten hadden gemiddelde tot uitgebreide acne littekens. 7 mannen, 3 vrouwen van 15 tot 48 jaar. Huidtype I tot V.
Exclusie criteria	Zwangerschap, geschiedenis van keloïd littekens, aanwezige herpes simplex, acne met noduli, het gebruik van isotretinoïne de afgelopen twee maanden en dermabrasie van het gezicht het afgelopen jaar.
Interventies	1,064-nm Nd:YAG Laser behandelingen, parameters: 14 J/cm ² , 0.3 milliseconden, 5-mm spot grootte, 7-Hz puls duur, 2000 pulsen per gezichtshelft. Indicaties: oppervlakkige littekens (Rolling), Gemiddelde littekens (Boxcar) en diepe littekens (Ice pik). De patiënten kregen in totaal 8 behandelingen. De meetwaarden zijn ingedeeld in de 3 categorieën littekens. De uitkomstmaten bestaan uit een geblindeerde evaluatie van voor- en na foto's door drie doctoren op een drie punt schaal en zelf beoordelingsformulieren van de patiënten (Sony Sybershot, vooraanzicht, 45 graden links, 45 graden rechts, geen flits, 5,0 megapixel). De foto's zijn gekwantificeerd in Baseline. De na foto's zijn twee tot vier weken na de laatste behandeling gemaakt.
Resultaten	Verbetering van de acne littekens bij alle 9 patiënten. Score: 29,36%verbetering. (95 % betrouwbaarheid, significant want $P = .006$. 89% van de patiënten merkte op meer dan 10% te zien van de verbeteringen. Geen bijwerkingen. Geen significante verschillen tussen de drie doctoren ($P=.1195$). 6 tot 12 patiënten hebben zich 6 tot 12 maanden na de laatste behandeling beschikbaar gesteld voor follow-up. Deze patiënten bevestigden allemaal een verbetering van de littekens met 26 tot 50 procent.
Conclusie	Uit deze studie is gebleken dat behandeling met de 1064 NM short pulsed Nd: YAG laser effectief is voor de reductie van acne littekens. Het gevoel van discomfort bij de patiënten was minimaal. Er bestaan echter verschillende methoden om acne littekens mee te behandelen. Tot nu toe is het onduidelijk welke interventie of combinatie van interventies het beste is. Dit komt mede door gebrek aan onderzoek of onbetrouwbaar onderzoek en onduidelijkheid over de juiste parameters.
Discussie	- geen vergelijking met andere interventies. - kleine groep proefpersonen. Eindoordeel: voldoende, als op zichzelf staand resultaat van deze lasermethode.
Soort onderzoek	Prospectieve niet-gecontroleerde trial
Level of evidence	3

Het effect van de Nd:YAG laser op 1064 nanometer bij atrofische acne littekens
N. Dorlas & M. van Weezenbeek © 2013.

