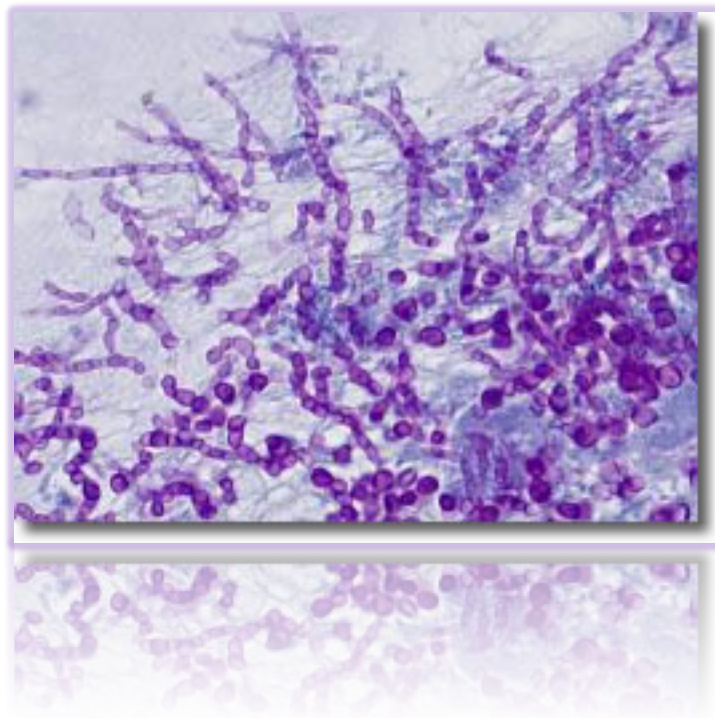


Onychomycose; de parameters en behandelaarsvariabelen bij lasertherapie



Naam student; Laura Spanjaard
Studentnummer; 2211794
Afstudeerbegeleider ; Anja de Koning
Afstudeerperiode; 2016
Datum; juni 2016

Samenvatting

Achtergrond: In Europa is het gemiddelde prevalentiecijfer van onychomycose variërend tussen de 4.3% en 11.4% en zal alleen maar toenemen. Podotherapeuten en voetverzorgers willen met lasertherapie een uitkomst bieden maar er moet nog veel onderzoek gedaan worden om de effectiviteit te kunnen vergroten. Er is behoefte aan overzicht met betrekking tot variabelen die onderdeel zijn van een laserbehandeling. Er kan gedacht worden aan golflengte, pulsatie duur, spotgrootte, energieafgifte, maar ook het uitvoeren van een bepaald patroon, uitvoering van debridement en aantal cycli. Dit onderzoek geeft de parameters en behandelaarsvariabelen weer welke van belang kunnen zijn bij een laserbehandeling van onychomycose.

Methode: De databank PubMed is geraadpleegd om relevante artikelen te vinden voor dit systematisch literatuuronderzoek. De geïnccludeerde artikelen met betrekking tot laserbehandeling voor onychomycose zijn methodologische op kwaliteit beoordeeld. De data is vergeleken en weergegeven in een data-extractietabel.

Resultaten: Er was veel variëteit met betrekking op de toegepaste parameters en behandelaarsvariabelen. De afstemming van de parameters bleken altijd in samenhang met elkaar te zijn, maar werden in elk onderzoek anders gehanteerd. De behandelaarsvariabelen werden ook variabel toegepast. Er bleek ook nog veel data te missen om een goede vergelijking te kunnen maken.

Conclusie: Verschillende lasersystemen passen verschillende parameters toe, ook de behandelaarsvariabelen lopen uiteen. Er is nog geen uniformiteit of gouden standaard gevonden om de laserbehandeling af te kunnen stemmen op de patiënt en een effectieve laserbehandeling te garanderen. Er moet meer onderzoek gedaan worden om deze te optimaliseren.

Keywords: Onychomycose, laser, parameters.

Summary

Background: In Europe, the average prevalence of onychomycosis vary between 4.3% and 11.4% and according to available data this percentage will increase. Podiatrists and pedicures hope to find a solution through the laser therapy. The laser therapy is impacted by several variables that need to be considered. The wavelength, the puls-duration, the spot size, the fluency as well as the specific pattern, execute of debridement and number of cycles

In this research, several literatures are examined to determine which parameters and variables are important for the laser treatment of onychomycosis.

Method: The database PubMed has been consulted to find relevant articles for this review. The articles chosen are specific to the laser treatment of onychomycosis. The methodological quality is assessed and the data is compared and displayed in the data-extraction table.

Results: the review showed a lot of variety regarding the applied parameters and handlers variables. Further, it was clear that the parameters are inter-related but there was no consistency from one investigation to the other. Lastly but not least, each article applied different handlers variables. There is clearly not enough concrete data to allow us today to make a good comparison.

Conclusion: There is several type of laser systems each one applying different parameters. Furthermore, the handlers bring also variables to the equation. The lack of uniformity and standards regarding the laser treatment makes it difficult to ascertain it's effectiveness to the patient needs. There is definitely more needs to pursue further research in order to optimize the effectiveness of the laser treatment of onychomycosis.

Keywords: Onychomycosis, laser, parameters.

Voorwoord

De afgelopen vier jaar heb ik de opleiding Podotherapie aan Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven gevolgd. Het laatste afsluitende onderdeel, voordat ik zelfstandige als podotherapeut de praktijk in mag, is dit systematische literatuuronderzoek.

Door mijn achtergrond als pedicure en de stages gedurende de opleiding was dit een steeds terugkomend probleem. Ik heb veel gezocht naar een oplossing voor deze nagelaandoening en daarom leek dit afstudeeronderzoek goed bij mijn interesses aan te sluiten om nog dieper de stof in te gaan en mijn interesse en kennis met betrekking tot lasertherapie te vergroten.

Dit literatuuronderzoek is natuurlijk door mijzelf tot stand gekomen, maar met steun van een aantal mensen is het tot dit mooie resultaat gekomen. Ik wil dan ook graag een aantal mensen bedanken voor hun hulp;

Als eerste wil ik mijn afstudeerbegeleider Anja de Koning bedanken voor de fijne samenwerking. De snelheid waarin ze reageerde, de manier waarop ze steeds weer overzicht gaf in tijden dat ik verdwaalde, al haar feedback en geduld zijn heel fijn ontvangen.

Ik wil mijn afstudeergroepje bedanken voor hun input en hulp bij het realiseren van dit verslag.

Mijn studeermaatje Steven de Vries die soms mijn steun en toeverlaat is geweest.

Mijn collega, werkgever en stagebegeleider Anouk Pijnappels die altijd klaarstond voor het beantwoorden van vragen en het geven van feedback.

En natuurlijk het thuisfront, want die hebben het soms zwaar gehad met mij, of mijn afwezigheid. Mijn grote liefde Yves die steeds weer de tijd nam om met me mee te denken en te lezen. Mijn lieve vriendinnetjes die altijd voor me klaar stonden. En natuurlijk mijn moeder die geholpen heeft met zinsopbouw.

Inhoudsopgave

Hoofdstuk	Paginanummer
1 Inleiding	6, 7
2 Methode	
2.1 Zoekstrategie	8
2.2 In- en exclusiecriteria	8
2.3 Selectieprocedure	8
2.4 Data-extractie	9, 10
2.5 Methodologische kwaliteitsbeoordeling	10, 11
3 Resultaten	
3.1 Zoekstrategie	12
3.2 Data-extractie	13 t/m 16
3.3 Methodologische kwaliteitsbeoordeling	17, 18
4 Discussie	
4.1 De onderzoeksvraag	19
4.1.1 Parameters	19, 20
4.1.2 Behandelaarsvariabelen	20 t/m 23
4.2 Zwakke en sterke punten	23
4.3 Aanbevelingen vervolgonderzoek	23, 24
4.4 Aanbevelingen voor de podotherapiepraktijk	24
4.5 Conclusie	24
Literatuurlijst	25, 26
Bijlagen	
Bijlage I Data-extractietabel	27 t/m 31
Bijlage II PEDro-schaal kwaliteitsbeoordeling RCT en CT	32
Bijlage III Terminologie	33
Bijlage IV Laser en weefselinteractie	34
Bijlage V Commerciële lasersystemen	35

1. Inleiding

Onychomycose is een besmettelijke schimmelinfectie van de nagel, een wereldwijd probleem en verantwoordelijk voor 50% van alle nagelaandoeningen. De in de literatuur beschreven prevalentiecijfers van onychomycose zijn variabel, maar gemiddeld in Europa ligt dit tussen de 4.3% en 11.4% (1).

Onychomycose wordt gezien als een cosmetisch probleem. De gehele nagelplaat of een gedeelte kan verkleuren van geel tot donkergroen of bruin en kan veranderen in structuur. De nagelplaat wordt dikker, poreuzer en de stevigheid van de nagelplaat zal afnemen waardoor deze kwetsbaar wordt (2). De infectie zelf geeft geen pijnklachten en is niet schadelijk voor het menselijk lichaam (3). Echter, secundaire klachten kunnen grote problematiek met zich meebrengen zoals nageldeformiteiten, sociale en emotionele ongemakken, angst voor (her) besmetting, problematische nagelverzorging, inguis incarnatus (ingegroeide nagel), onycholyse (loslating van de nagelplaat) en pijnklachten door verhoogde druk in de schoenen (3,4). Onychomycose kan lijden tot tinea pedis (zwemmerseczeem) en erysipelas (wondroos) veroorzaken. Bij patiënten met een slechte circulatie zoals bij diabetes mellitus (DM), of mensen met een immuunstoornis kan een dergelijke bacteriële infectie ernstige gevolgen hebben (5).

Lasertherapie voor onychomycose werd in 2012 in Nederland geïntroduceerd. Laser staat voor “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, wat letterlijk “lichtversterking door een gestimuleerde emissie van straling” betekent. Een laserapparaat verbindt licht van een bepaalde kleur en intensiteit met spiegels en lenzen (6). Chromoforen (zie bijlage III voor terminologie) zoals bijvoorbeeld melanine en water, die aanwezig zijn in het weefsel, absorberen de laserstraal van een bepaalde golflengte waardoor de onychomycose of de stamvlok wordt vernietigd (7). Echter, de precieze werking van de schimmelvernietigende werking is nog niet bekend, maar er wordt vanuit gegaan dat de primaire werking fothermisch is en secundair de fotomechanische-, en fotochemische werking (8).

Lasertherapie wordt gezien als een veelbelovende therapie voor de behandeling van onychomycose (8). Men spreekt zelfs over een ware trend aangezien deze therapievorm door veel verschillende soorten behandelaars (voetverzorgers, podotherapeuten, huidtherapeuten, dermatologen en laserklinieken) wordt toegepast (9). Echter, wetenschappelijk moeten er nog veel onderzoek gedaan worden zoals naar het primaire werkingsmechanisme en hoe de effectiviteit verbeterd zou kunnen worden. In de literatuur is de onderzochte effectiviteit uiteenlopend van “volledige genezing” tot “niet effectief”, maar waar de verschillen uit voortkomen is nog niet bekend (10),

Lasertherapie voor de behandeling van onychomycose gaat vooral uit van het principe van (selectieve) fothermolyse. Er zijn een aantal parameters die de fothermolyse bepalen zoals golflengte, pulse format (tijdsduur van de laserpuls), spotgrootte, en energieafgifte. De golflengte van de laser bepaald de chromofoor (doelweefsel) en daardoor de penetratiediepte van de laser. De nauwkeurige tijdsduur van de laserpuls omvat de lengte van elke laserpulsatie en de

herhalingsnelheid. Hoe korter de laserpulsatie, hoe hoger de maximale energie per puls. Deze variaties zijn van invloed op het aantal pulsaties wat nodig is om een effectief fothermisch effect te realiseren. De spotgrootte is van invloed op het gemak van behandeling, maar een grootte spotgrootte zorgt ook voor minder verstrooiing van de laserstraal en zal dus een hogere penetratiediepte bereiken. De energieafgifte is de mate van laserenergie, geabsorbeerd per vierkante centimeter (11).

Uit de literatuur blijkt dat er behoefte is aan uitgebreide verslaglegging van de toegepaste parameters en de behandelaarsvariabelen die bij de lasertherapie kunnen variëren, om zo een wezenlijke vergelijkbaarheid te creëren (8,12).

In de podotherapiepraktijk is onychomycose een aandoening die veel wordt gezien. Dit zal ook steeds meer toenemen door vergrijzing en de toename van het aantal diabetespatiënten (13). Steeds meer podotherapeuten en voetverzorgers willen in de praktijk een uitkomst bieden om de onychomycose te verbannen (6), maar de uiteenlopende effectiviteit van de laserbehandeling zorgt voor een terughoudende attitude voor het ondergaan en uitvoeren van de kostbare behandeling (14). Echter, een effectieve behandeling voor onychomycose door een laser kan veel voordelen bieden voor mensen die de kwaliteit van leven willen verbeteren (4), maar ook voor patiënten waarbij de secundaire klachten van onychomycose voor complicaties zouden kunnen zorgen (14,15).

Doordat geen enkele laserbehandeling uniform wordt uitgevoerd en variëteit tussen de behandelingen bestaat, werpt dat de vraag op of dat mogelijk van invloed kan zijn op de uiteenlopende onderzoeksresultaten. Een uitgebreid overzicht van alle mogelijke parameters en behandelaarsvariabelen ontbreekt en uniformiteit, of de gouden standaard, is nog niet gevonden (8).

Het doel van dit systematisch literatuuronderzoek is om de beschreven parameters en variëteiten overzichtelijk weer te geven. Mogelijk komt optimalisatie van de lasertherapie een stap dichterbij en kunnen podotherapeuten en voetverzorgers een goede therapie aanbieden voor het grote en omvangrijke probleem van onychomycose.

Hierbij is de volgende hoofdvraag opgesteld: Welke parameters en behandelaarsvariabelen zijn van belang bij de laserbehandeling voor onychomycose?

2. Methode

2.1 Zoekstrategie

Om de onderzoeksvraag te beantwoorden is er een systematisch literatuurstudie uitgevoerd. In de studie werd onderzocht welke parameters en behandelaarsvariabelen van belang zijn bij de laserbehandeling van onychomycose.

Er is gebruik gemaakt van “Pubmed”, waarbij de volgende zoekstring is gebruikt;

((onchomycos* OR nail* OR mycos* OR fung*)) AND ("laser therapy" OR "laser treatment" OR laser OR "light therapy" OR "light treatment" OR light)) AND (procedure* OR method* OR setting* OR parameter*)

De Booleaanse operatoren AND/OR/* zijn gebruikt om de zoekprocedure te vergemakkelijken.

2.2 In- en exclusiecriteria

Voor het literatuuronderzoek zijn er een aantal in- en exclusiecriteria opgesteld om een relevante selectie te maken in alle literatuur. Een artikel moest wetenschappelijk en peer-reviewed zijn, in de vorm van een Randomised Controlled Trial (RCT) of een Controlled Clinical Trial (CT) om de betrouwbaarheid hoog te houden. Om een breed tijdsbestek te houden zijn artikelen geïnccludeerd met een publicatiedatum tussen 2006 en maart 2016 en Engels of Nederlandstalig geschreven. Er moest beschreven zijn welk lasersysteem er gebruikt is bij de behandeling van onychomycose en welke parameters en behandelaarsvariabelen toegepast zijn.

Exclusiecriteria zijn studies die verricht werden op dieren, case- studies, maar ook in vitro of ex- vivo studies. Onderzoeken die gebruik maakte van laser om een lokaal aangebracht antimycoticamiddel dieper te laten penetreren werden ook geëxcludeerd. Verder zijn er geen criteria verbonden aan proefpersonen.

2.3 Selectieprocedure

Nadat de zoekstring in Pubmed was ingevoerd is eerst het standaard filter geactiveerd en geselecteerd op CT, RCT, publicatiejaar, mensgebonden onderzoek en taal. De artikelen die daar uit voortkwamen zijn overgezet naar de bibliografie Mendeley. Vanuit de bibliografie is er eerst gescreend op titel, deze moest aansluiten bij de in- en exclusiecriteria. Vervolgens werd de samenvatting gelezen en als deze ook bij de in- en exclusiecriteria aansloot werd de volledige tekst gelezen. Als de volledige tekst niet beschikbaar was via PubMed, werd er gezocht via biep.nu, Google Scholar en de mediatheek van Fontys. De overgebleven artikelen werden beoordeeld aan de hand van de in- en exclusiecriteria en vanuit de literatuurlijsten van de geïnccludeerde artikelen is het sneeuwbaaleffect toegepast. Een overzichtelijke weergave van de selectieprocedure is weergegeven in paragraaf 3.1 van resultaten, zie figuur 1 flowchart.

2.4 Data- extractie

Alle geïnccludeerde artikelen zijn overzichtelijk weergegeven in een data-extractietabel. Onderstaande tabellen 1 t/m 5 geven weer welke data uit de geïnccludeerde artikelen opgenomen werd. Deze tabellen zijn deels opgesteld aan de hand van een rapport (12) wat opgesteld is door de Food and Drug Administration (FDA), een overheidsinstantie in Amerika die medische hulpmiddelen keurt op effectiviteit en veiligheid. Dit rapport geeft aanbevelingen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot onychomycose en lasertherapie. Tijdens het lezen van dit rapport zijn de opgenomen parameters en behandelaarsvariabelen genoteerd. De andere parameters en behandelaarsvariabelen zijn voortgekomen uit de geïnccludeerde artikelen. De artikelen zijn opnieuw gelezen en tijdens het lezen zijn de kolommen per artikel ingevuld.

Tabel 1 geeft weer wie de eerste auteur is, het jaartal, het onderzoeksdesign, de grootte van de deelnemersgroep, lasernaam en de lasercategorie. Vervolgens is in tabel 2 geïnccludeerd welke parameters gehanteerd werden, waarna in tabel 3 t/m 5 de behandelaarsvariabelen konden worden geïnccludeerd. Tabel 4 en 5 hebben een extra kolom om data in te verwerken waar eerder geen passende kolom voor was gecreëerd. Aan de hand van de data-extractietabel zijn de verschillende onderzoeken met elkaar vergeleken. De geïnccludeerde data uit de geïnccludeerde artikelen zijn in de data-extractietabel opgenomen, zie bijlage I.

Tabel 1 Artikel en lasersysteem

Auteur en jaartal	Onderzoeksdesign	Omvang deelnemersgroep	Lasernaam	Lasercategorie
1.				
2.				
3.				

Tabel 2 Parameters

Auteur	Golflengte (nm)	Fluence (J/cm ²) (energieafgifte per cm ²)	Power van het apparaat (Watt)	Herhalings-snelheid (Hz) (Pulse rate)	Duur van de puls	Totale energie Joule	Bestralings-sterkte W/cm ²	Grootte (mm) spot size	Tijdsindicatie (per puls of continue)
1.									
2.									
3.									

Tabel 3 Behandelaarsvariabelen

Auteur	"Penseel" handstuk	Aantal cyclussen	Tijd tussen de cyclussen	Overlap	Aantal plaatsen per oppervlakte-eenheid	Afstand laser en nagelplaat	Patroon
1.							
2.							
3.							

Tabel 4 Vervolg behandelaarsvariabelen

Auteur	Interval per week	Totaal aantal sessies	Afwijkende instelling hallux	Verkoeling	Lokaal mycose of geheel	Rekening houdend met huidtype	Aantal behandelde nagels p.p.	Extra aanvullingen
1.								
2.								
3.								

Tabel 5 Vervolg behandelaarsvariabelen

Auteur	Debridement (J/N)	Uitvoering debridement (behandelaar/deelnemer)	Kwantiteit debridement	Pre-behandeling antimycotica-middelen	Behandeling antimycotica-middelen	Post-behandeling antimycotica-middelen	Rekening houdend ernst mycose	Extra aanvullingen
1.								
2.								
3.								

2.5 Methodologische kwaliteitsbeoordeling

Voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde artikelen is er gebruik gemaakt van de Physiotherapy Evidence Database (PEDro-schaal), dit een internationaal bekend meetinstrument om de methodologische kwaliteit van een RCT te beoordelen. Doordat CT's ook zijn opgenomen in de inclusiecriteria is de PEDro-schaal door de auteur aangepast, vragen met betrekking tot randomisatie en prognostische indicatoren zijn achterwege gelaten en de puntenverdeling is daarop aangepast. Er ontstonden zo twee verschillende meetinstrumenten die werden gehanteerd bij het passende onderzoeksdesign. Tabel 6 en 8 zijn opgesteld voor de RCT's, tabel 7 en 9 zijn opgesteld voor de CT's en geven weer hoe de beoordeling tot stand is gekomen en geclassificeerd werd. Onder het kopje auteur, zie tabel 8 en 9, wordt aangegeven om welk artikel het gaat, waarna elke vooropgesteld item beoordeeld werd en bij voldoening een punt toegewezen kreeg. Voldeed de inhoud van het artikel niet aan het item dan werd geen punt toegewezen. Nadat alle items beoordeeld zijn, zal er een totaal opgemaakt worden corresponderende met een slecht/redelijk/goed/zeer goed, zie tabel 6 en 7.

Tabel 6 PEDro-schaal Classificatie (RCT)

9-10 punten	Zeer goed
6-8 punten	Goed
4-5 punten	Redelijk
0-3 punten	Slecht

Tabel 7 PEDro-schaal Classificatie (CT)

6-7 punten	Zeer goed
4-5 punten	Goed
2-3 punten	Redelijk
0-1 punten	Slecht

Tabel 8 PEDro-schaal scorelijst (RCT)

Auteur	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	Totaal	Kwaliteitsbeoordeling
	Ja/Nee	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
	Ja/Nee	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
	Ja/Nee	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		

1. Duidelijke beschrijving van de in- en exclusiecriteria?
2. Zijn de patiënten per toeval toegewezen aan de groepen?
3. Is de blindingprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?
4. Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?
5. Zijn de patiënten geblindeerd?
6. Zijn de therapeuten geblindeerd?
7. Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?
8. Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij > 85% van de geïnccludeerde patiënten?
9. Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?
10. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?
11. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?

Tabel 9 PEDro-schaal Classificatie (CT)

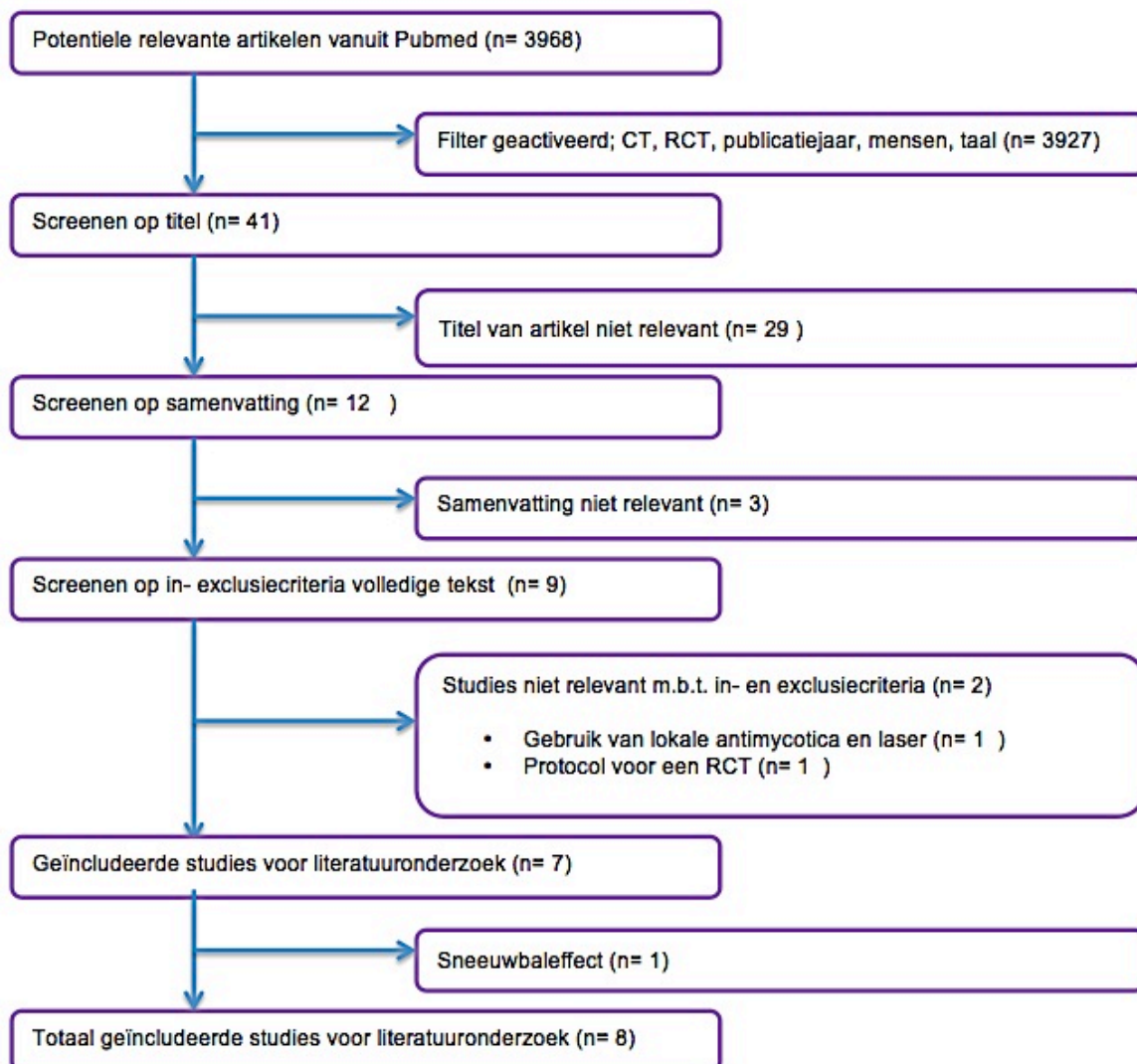
Auteur	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Totaal.	Kwaliteitsbeoordeling.
	Ja/Nee	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		

1. Duidelijke beschrijving van de in- en exclusiecriteria?
2. Zijn de patiënten geblindeerd?
3. Zijn de therapeuten geblindeerd?
4. Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?
5. Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij > 85% van de geïnccludeerde patiënten?
6. Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?
7. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?
8. Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?

3. Resultaten

3.1 Zoekstrategie

In figuur 1 is de flowchart weergegeven met de zoekresultaten, voortkomend uit de zoekstring en selectie door middel van de in- en exclusiecriteria. De selectie heeft op 13 april 2016 plaatsgevonden. Er is één artikel voortgekomen uit het sneeuwbaaleffect. Dit artikel van Kozarev (16) is voortgekomen nadat de literatuurlijsten zijn doorgenomen van alle geïnccludeerde artikelen. Doordat dit artikel geregeld voorkwam, aansloot bij de in- en exclusiecriteria en het een grote deelnemersomvang betrof, is deze aan de hand van het sneeuwbaaleffect geïnccludeerd. Uiteindelijk zijn er acht artikelen in deze literatuurstudie opgenomen. De onderzoeken zijn uitgevoerd en gepubliceerd in de jaren 2010 tot en met 2014, zeven Randomised Controlled Trials (RCT's) en één Controlled Clinical Trial (CT).



Figuur 1 Flowchart

3.2 Data-extractie

De data-extractietabel is in de bijlage opgenomen, zie bijlage I. Hier zullen de resultaten toegelicht worden.

Onderzoeksdesign en omvang deelnemersgroep; In deze studie zijn zeven verschillende RCT's en één CT opgenomen. De omvang van de deelnemersgroep zegt iets over het aantal deelnemers, niet het aantal behandelde nagels. Het gemiddelde aantal van alle deelnemers van alle artikelen is 36, waarbij de artikelen van Kozarev (16) en Xu et al (17) een grotere deelnemersomvang hadden van 72 en 53 deelnemers.

Lasernaam, lasercategorie en golflengte: Met de lasernaam wordt bedoeld het merk van het laserapparaat. Er zijn zes verschillende lasernamen bekend, van twee onderzoeken zijn hier geen details over gegeven. Het onderzoek van Waibel et al (18) heeft bij het onderzoek gebruik gemaakt van drie verschillende laserapparaten, maar van geen is het merk bekend gemaakt. Vijf verschillende onderzoeken hebben gebruik gemaakt van een Long- pulse Nd:YAG laser. De Nd:YAG laser staat voor het type laser, dus hoe de laser technisch geconstrueerd is. Vier van de vijf onderzoeken met een Nd:YAG laser hanteerden een golflengte van 1064nm, alleen Ortiz et al (19) hanteerde een golflengte van 1320nm. Een golflengte is de afstand tussen twee opeenvolgende pieken of dalen van een lichtgolf, uitgedrukt in nanometer (nm). Landsman et al (20) maakte gebruik van een dual-wavelength diode laser, wat inhoudt dat de laser tegelijkertijd twee verschillende golflengtes toepast, namelijk 870nm en 930nm. Daarop volgend werd er gepulseerd alleen een golflengte van 930nm toegepast. Waibel et al (18) maakte gebruik van BroadBand Light (BBL of IPL). BBL heeft als eigenschap dat het ongeordend licht is van meerdere golflengtes .

Genezingspercentage: Het genezingspercentage is weergegeven in mycologisch en klinische effect. Deze studie is niet opgezet om onderzoek te doen naar de uitkomst van genezing, maar om alle parameters en behandelaarsvariabelen te identificeren. Er is in de data-extractietabel kort beschreven wat de auteurs zelf vastgesteld hebben als genezingspercentages om de lezer een idee te geven welke resultaten de auteurs zelf hebben verkregen.

Energieafgifte (J/cm²): Fluence, of energieafgifte is de geleverde energie wat geabsorbeerd wordt per oppervlakte-eenheid, weergegeven in J/cm² (21). Ondanks dat de artikelen van Kozarev (16), Zhang et al (22), Li et al (23), Xu et al (17) en Ortiz et al (19) allen een Long- Pulsed Nd; YAG laser met dezelfde golflengte hebben toegepast, is de energieafgifte variabel van 5J/cm² tot en met 324J/cm². Landsman et al (20) paste bij de gecombineerde golflengte een energieafgifte toe van 424J/cm² en bij de pulserende laser een energieafgifte van 204J/cm². Allen dus sterk variërend van elkaar.

Watt: Zes artikelen geven geen informatie over de toegepaste Watt. Het artikel van Ortiz et al (19) is het enige artikel die beschreven heeft dat de Watt variabel werd toegepast voor de nagel van de hallux, namelijk 3W en 1,5W voor de andere nagels. Landsman et al (20) beschreef 3W toegepast te hebben bij alle deelnemers.

Duur van laser (continue of gepulseerd) en herhalingssnelheid (Hz): De duur van de gepulseerde laserstraal wordt over het algemeen weergegeven in milliseconden (ms) en microseconden (μ s). Ortiz et al werkte met de kortste pulsatie duur van 350 μ s. Waibel et al (18) geeft geen informatie. De andere vijf artikelen variëren tussen de 0.3ms en 35 ms.

Landsman et al (20) geeft een pulsatie duur van 1 seconde aan en de continue gecombineerde golflengte werd vier minuten toegepast. De herhalingssnelheid van de gepulseerde laserstraal werd in verschillende artikelen variërend toegepast. Waibel et al (18), Xu et al (17) en Landsman et al (20) geven hier geen informatie over. De vijf resterende artikelen laten een variatie zien van 1Hz tot en met 20Hz.

Totale energie (Joule, J) en bestralingsterkte (W/cm²): Alleen het artikel van Landsman et al (20) geeft informatie over de toegepaste Joule en bestralingsterkte. Er wordt een waarde weergegeven van 750J bij de gecombineerde golflengte van 870nm en 930nm en 360J bij de enkele golflengte van 930nm. De toegepaste bestralingsterkte is 1.7W/cm².

Spot grootte (mm): De geïnccludeerde artikelen geven een verschil in diameter van 1,5 tot en met 6mm. Landsman et al (20) gebruikte een diameter variërend van 1,5 tot 1,9 mm, afhankelijk van de oppervlakte van de nagelplaat. Ortiz et al (19) paste ook variërende diameters toe, 5mm voor de hallux en 3mm voor de andere nagels. Waibel et al (18) gaf geen specificaties weer. Xu et al (17) en Hollmig et al (24) hebben de grootste diameter toegepast van alle onderzoeken.

Handstuk: Landsman et al (20) en Li et al (23) geven geen beschrijving of er een handstuk is gebruikt. Kozarev (16) en Zhang et al (22) geven aan dat er een handstuk toegepast is, maar geven geen gedetailleerde beschrijving. Hollmig et al (24) en Waibel et al (18) maken beiden gebruik van het handstuk van ClearSence, Sciton, Inc. Xu et al (17) en Ortiz et al (19) maken gebruik van het handstuk van hetzelfde merk als het lasersysteem.

Aantal cycli en interval: Landsman et al (20) beschrijft geen standaard herhalingen van de cycli te doen, maar de behandeling werd gestaakt als de nagelplaat een temperatuur van 38,9°C bereikte en werd voortgezet als de temperatuur lager was dan 36,7°C. Ortiz et al (19) beschrijft ook geen herhalingen van de cycli toegepast te hebben. Xu et al (17) past de meeste cycli toe, namelijk vier met een interval van één á twee minuten. Waibel et al (18) ging door met het laseren van de nagel tot er een temperatuur van 46°C werd bereikt en paste daarvoor meerdere cycli toe. Er zijn geen details weergegeven over de interval tussen deze cycli. De andere onderzoeken pasten allemaal twee á drie cycli toe met een interval van één á twee minuten.

Overlap, aantal plaatsten per oppervlakte-eenheid en afstand laser tot de nagelplaat: Het onderzoek van Xu et al (17) is het enige artikel die een overlap van 10-20% beschrijft. Er is geen enkel artikel die details geeft over het aantal plaatsten per oppervlakte, evenals details over de afstand tussen de nagelplaat en de laser.

Patroon: In vijf artikelen wordt gesproken over een bepaald patroon wat gehanteerd werd. Kozarev (16) en Zhang et al (22) paste een spiraalvormig patroon toe. Waibel et al (18) beschreef dat er een dynamisch patroon is toegepast, maar specificaties ontbreken. Li et al (23) beschrijft dat er gebruik is gemaakt van een spiraalvormig patroon in combinatie met een kruislinks patroon. En Ortiz et al (19) beschrijft dat er een zigzag patroon is toegepast.

Interval per week en totaal aantal sessies: De geïnccludeerde artikelen laten verschillen zien qua interval, maar meestal wordt een interval van één week gehanteerd. Er is één artikel die een interval van twee weken laat zien en twee artikelen waar de deelnemers tussen de derde en de vierde behandeling een aantal weken (vier en negen) onbehandeld worden. De geïnccludeerde artikelen laten een variatie van twee tot vijftientwintig behandelingen zien. De deelnemers van het onderzoek van Hollmig et al (24) ondergingen in totaal twee behandelingen. De deelnemers van het onderzoek van Xu et al (17) ondergingen vierentwintig behandelingen. Zhang et al (22) heeft twee deelnemersgroepen met elkaar vergeleken, één groep onderging vier behandelingen, één groep onderging acht behandelingen. Er was er bij week 24 geen significant verschil tussen beide deelnemersgroepen. De deelnemers in het onderzoek van Kozarev (16) ondergingen vier behandelingen, maar bij drie deelnemers zijn de vier behandelingen herhaald omdat er geen 100% genezing was.

Andere instelling hallux: Het artikel van Ortiz et al (19) beschreef dat er andere parameters werden toegepast voor de nagel van de hallux, namelijk de watt (3W hallux en 1,5W andere nagels) en de spotgrootte (5mm hallux en 3mm andere nagels). Er zijn vier andere artikelen die mogelijk een andere energieafgifte (J/cm²) hebben ingesteld voor de behandeling van de hallux, want de energieafgifte was variabel, afhankelijk van de dikte van de nagel.

Koeling: Bij de laserbehandeling van het onderzoek van Kozarev (16) is er gebruik gemaakt van verkoelende lucht. Bij Ortiz et al (19) is er gebruik gemaakt van een cryogene spray wat na een doeltemperatuur van 38°C na 50 milliseconden werd toegepast. Xu et al (17) maakte ook gebruik van verkoeling, maar hoe dat werd toegepast is niet duidelijk, slechts dat er geen koelingsgel werd gebruikt.

Laserbehandeling gericht op mycose of gehele nagelplaat en aantal behandelde nagels: Alle onderzoeken hebben de lasertherapie op de gehele nagel toegepast. Zes van de acht artikelen

beschrijven niet hoeveel nagels er in totaal per deelnemer behandeld zijn, maar Hollmig et al (24) en Ortiz et al (19) hebben alle tien nagels gelaserd.

Rekening houdend met huidtype: Het onderzoek van Landsman et al (20) heeft beschreven rekening gehouden te hebben met huidskleur, aangezien graad 5 en 6 van de Fitzpatrick classificatie geëxcludeerd waren van het onderzoek. Graad 5 houdt in, donkere huid, donkerbruin tot zwart haar, donkere ogen. Graad 6 is een zeer donkere huid, zwart haar, donkere ogen (25).

Temperatuur: Onderzoeken van Kozarev (16), Hollmig et al (24), Waibel et al (18) en Ortiz et al (19) tonen aan dat er met een streeftemperatuur werd gewerkt. Deze temperaturen variëren tussen de 38°C en de 50°C. Het onderzoek van Kozarev (16) hanteerde een streeftemperatuur van 50°C en heeft een pijn-rapportage gedaan. Tweeëntachtig procent van de deelnemers hadden geen tot milde pijn, 18% had matige pijn. Er zijn geen complicaties ontstaan na de behandeling. Waibel et al (18) bestraalde de nagelplaat tot gemiddeld 46°C, een infrarood thermometer heeft de uitstralende temperatuur gemeten. Hollmig et al (24) hanteerde een streeftemperatuur van 40°C tot 42°C. Landsman et al (20) stopte de behandeling bij een oppervlaktetemperatuur van boven de 38,9°C en zette deze voort als de temperatuur lager dan 36,7°C was. Ortiz et al (19) bestraalde tot gemiddeld 38°C, waarna een cryogene (koudmakende) spray toegepast op 50 milliseconden.

Debridement en voorbehandeling van de nagelplaat: Er is één onderzoek van Landsman et al (20) die beschrijft dat er een debridement is uitgevoerd voorafgaand aan de therapie. De behandelaar heeft het debridement uitgevoerd, maar er is niets beschreven over de kwantiteit daarvan. Het artikel van Kozarev (16) beschrijft dat er drie deelnemers waren met verdikte nagels die voorbehandeld werden met een combinatiecrème van 40% urea, 20% lanoline, 5% witte was en 35% vaseline waardoor de laserstraal beter door de nagels zou penetreren.

Aanvulling met andere antimycotica-middelen: De geïnccludeerde artikelen beschrijven allen dat er een bepaalde periode voorafgaand en tijdens het onderzoek geen antimycoticamiddelen gebruikt mogen worden. Het artikel van Xu et al (17) maakt een vergelijking tussen de behandeling van onychomycose met alleen orale antimycoticamiddelen, alleen lasertherapie en een combinatie daarvan. De uitkomst is dat de gecombineerde behandeling van orale medicatie en laser de beste genezingspercentages laat zien. Het artikel van Ortiz et al (19) liet de deelnemers in de laser- en controlegroep een antimycoticacrème gebruiken om tinea pedis (zwemmerseczeem) te voorkomen. Bij de controlegroep heeft 70% na drie maanden een negatieve kweek, de auteur geeft aan dat dit mogelijk door de antimycoticacrème is gekomen.

Rekening houdend met de ernst van de onychomycose: Er is geen enkel artikel die hier iets over heeft beschreven.

3.3 Methodologische kwaliteitsbeoordeling

Voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde artikelen is er gebruik gemaakt van de PEDro-schaal. Omdat er zeven RCT's en één CT geïnccludeerd zijn is de PEDro-schaal door de auteur aangepast en zijn er twee verschillende meetinstrumenten ontstaan en gehanteerd bij het passende onderzoeksdesign.

Tabel 10 geeft de kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde RCT's weer, tabel 11 geeft de geïnccludeerde CT weer. Opvallende gegevens uit de methodologische kwaliteitsbeoordeling worden hier uitgebreider behandeld.

Kwaliteitsbeoordeling; Ortiz et al (19) en Li et al (23) hebben een slechte kwaliteitsbeoordeling gekregen. Zhang et al (22), Hollmig et al (24), Waibel et al (18) en Xu et al (17) hebben allen een redelijke kwaliteitsbeoordeling. Landsman et al (20) en Kozarev (16) hebben een goede kwaliteitsbeoordeling gekregen.

Duidelijke beschrijving van de in- en exclusiecriteria: In drie van de acht artikelen zijn de in- en exclusiecriteria vermeld (16,22,23). In de resterende onderzoeken zijn wel kenmerken van de onderzoek deelnemers vermeld, of is het hoofdcriterium vermeld (24), maar ontbrak een beschrijving van de in- exclusiecriteria (17–20).

Zijn de patiënten per toeval toegewezen aan de groepen: Alle zeven geïnccludeerde RCT's beschrijven dat er een gerandomiseerd proces heeft plaatsgevonden om deelnemers in de controlegroep of in de onderzoeksgroep te verdelen. Bij de CT (16) is dit niet het geval.

Is de blindingprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation): Landsman et al (20) maakte gebruik van een externe onafhankelijke organisatie. Zhang et al (22) paste verloting toe. Hollmig et al (24) maakte gebruik gemaakt van een computerprogramma en een ratio van 2:1. Alle overige onderzoeken geven geen beschrijving van hun toegepaste randomisatie.

Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar:

Landsman et al (20) heeft de deelnemers na randomisatie verdeeld in drie groepen, naar gelang de ernst van de onychomycose. Li et al (23) beschrijft dat de deelnemersgroepen vergelijkbaar zijn met betrekking tot gemiddelde leeftijd, gemiddeld aantal geïnfecteerde nagels en gemiddelde duur van de onychomycose in jaren. Zhang et al (22) beschrijft dat er vergelijkbare groepen zijn ontstaan met betrekking tot groepsaantallen, geslacht, gemiddelde leeftijd en gemiddelde duur van de onychomycose in jaren. Xu et al (17) beschrijft dat de deelnemersgroepen vergelijkbaar zijn in aantal deelnemers en aangedane nagels, geslacht en gemiddelde leeftijd. Hollmig et al (24) beschrijft dat de deelnemersgroepen vergelijkbaar zijn in het gemiddeld aantal deelnemers en aangedane nagels, geslacht, maar de gemiddelde leeftijd lag in de controlegroep twaalf jaar hoger dan de lasergroep. Twee onderzoeken (18,19) tonen geen vergelijkbaarheid aan.

Zijn de patiënten geblindeerd: Landsman et al (20) beschrijft dat de deelnemers geblindeerd zijn en niet weten of ze toebedeeld zijn aan de controlegroep of onderzoeksgroep. Het artikel van Ortiz (19) beschreef dat de controlegroep ook de cryogene spray-behandeling onderging en de voeten thuis twee maal per dag insmeerde met een antimycoticacrème, net zoals de onderzoeksgroep. De onderzoeken van Li et al (23) en Kozarev (16) beschreven dat alle deelnemers een behandeling ondergingen maar zijn niet geblindeerd. De vijf andere onderzoeken spreken niet over blinding.

Zijn de therapeuten geblindeerd: Er is geen enkel artikel die beschreven heeft dat de therapeuten geblindeerd waren.

Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat: Het onderzoek van Ortiz et al (19) beschrijft dat de beoordelaars geblindeerd waren. Het onderzoek van Landsman et al (20) en Kozarev (16) maakten gebruik van een onafhankelijk panel. De zes andere onderzoeken geven geen beschrijving over een geblindeerde beoordelaar.

Wordt er minimaal 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïnccludeerde patiënten: De onderzoeken van Kozarev (16) en Waibel (18) hebben een primaire uitkomstmaat van meer dan 85% gemeten, het betrof 100% en 95%. De zes andere onderzoeken komen niet aan dat percentage.

Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd: Landsman et al (20) en Hollmig et al (24) hebben een intention-to-treat analyse uitgevoerd. Alle deelnemers van de onderzoeken van Xu et al (17), Zhang et al (22), Waibel et al (18) en Kozarev (16) hebben het onderzoek afgerond. De andere onderzoeken geven geen informatie weer.

Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd: Zes van de acht geïnccludeerde onderzoeken hebben een statistische vergelijkbaarheid gerapporteerd. Het artikel van Zhang et al (22) en Ortiz et al (19) hebben dit niet gerapporteerd.

Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd: Drie van de acht artikelen, Landsman et al (20), Xu et al (17) en Kozarev (16) presenteren overzichtelijk puntschattingen en spreidingsmaten in hun artikel. De overige zes artikelen gaven dit niet weer in hun artikel.

4 Discussie

4.1 De onderzoeksvraag

De onderzoeksvraag van dit literatuuronderzoek is; Welke parameters en behandelaarsvariabelen zijn van belang bij de laserbehandeling voor onychomycose? De gevonden parameters en behandelaarsvariabelen laten grote verschillen zien, eerste zullen de parameters besproken worden, daarna de behandelaarsvariabelen.

4.1.1 Parameters

Uit dit onderzoek blijkt dat de afstemming van de parameters, dus de golflengte, de energieafgifte, de watt, de herhalingssnelheid, de duur van de puls en de spotgrootte, altijd in samenhang zijn met elkaar. Deze kunnen afgesteld worden om de penetratiediepte te vergroten, chromoforen beter te bereiken, maar om necrose en extreme pijnvering te voorkomen. Er blijkt echter nog geen gouden standaard te zijn aangezien alle geïnccludeerde artikelen een variëteit beschrijven in de toegepaste parameters.

Allereerst is op te merken dat alle geïnccludeerde onderzoeken gebruik hebben gemaakt van verschillende lasermerken, elk met hun eigen technische kenmerken. Omdat elke laser zorgvuldig is getest en goedgekeurd door een overheidsinstantie kan er niet buiten het bereik van de veiligheidseisen van de fabrikant gewerkt worden, zie bijlage IV.

Vijf artikelen (16,17,19,22,23) passen een Long- Pulsed Nd; YAG laser met dezelfde golflengte toe. Zelfs bij dezelfde toegepaste golflengte zijn de parameters sterk afwijkend. De energieafgifte is variabel van 5J/cm² tot en met 324J/cm². Daarbij kan gesteld worden dat de laagst gehanteerde energieafgifte (24) toegepast is met een hogere herhalingssnelheid (6Hz vergeleken met een gemiddelde van 1Hz), de duur van de pulsatie korter is (0.3ms vergeleken met een gemiddelde van 22,5ms) en de toegepaste spotgrootte groter is (6mm vergeleken met een gemiddelde van 4,2mm). Twee artikelen (23)(17) gebruiken een vergelijkbare lasercategorie, dezelfde golflengte en een vergelijkbare energieafgifte (50J/cm²- 65J/cm² en 50J/cm²- 80J/cm²), maar variëren in pulsatieuur (35ms ten opzichte van 12ms) en spotgrootte (2mm ten opzichte van 6mm).

Ortiz et al (19) maakt ook gebruik van een Long- Pulsed Nd; YAG laser, maar past de hoogste golflengte toe van 1320nm. Daarbij is de herhalingssnelheid het hoogst van alle geïnccludeerde onderzoeken (20 Hz) en de pulsatieuur het kortst (350µs).

De laatste parameter die kan worden afgestemd is de spotgrootte. In het onderzoek van Landsman et al (20) is er een variatie in spotgrootte toegepast van 1,5mm tot en met 1,9mm, afhankelijk van de grootte van de nagelplaat. In het onderzoek van Ortiz et al (19) wordt er een spotgrootte van 5mm toegepast op de nagel van de hallux en 3mm op de andere nagels. In de literatuur staat beschreven dat de toegepaste spotgrootte niet alleen van belang is voor het gemak van de behandelaar, maar is de toegepaste diameter ook van invloed op de penetratiediepte. In het weefsels ontstaat meer

verstrooiing wanneer er een kleine spotgrootte wordt gebruikt. Hoe groter de verstrooiing, hoe minder de diepte van penetratie en minder mogelijkheid voor absorptie. Daardoor, hoe groter de spotgrootte, hoe dieper de penetratie (21).

Uit deze informatie kan opgemaakt worden dat er altijd een samenhang is tussen de diverse parameters.

De energieafgifte wordt in vier onderzoeken (16,17,22,23) door de behandelaar afgestemd op de dikte van de nagel. Helaas zijn er geen specificaties weergegeven of de nagel verdikt is door onychomycose of door een anatomisch dikkere nagel. Ook zijn er geen specificaties weergegeven waar de drempelwaarden liggen om de energieafgifte te verhogen.

Alle geïnccludeerde artikelen passen een golflengte toe die in het infrarood spectrum liggen. De golflengte van de laser is de primaire parameter voor een effectieve behandeling. Uit de literatuur blijkt dat de golflengte van een laser in het infrarood spectrum (750-1300nm) behoort te zijn om energieabsorptie in de nagelplaat te verkrijgen wat leidt tot mycosevernietiging (8).

Waibel et al (18) en Landsman et al (20) maken gebruik van verschillende lasersystemen. Door het ontbreken van specificaties van de parameters en/of soortgelijke lasersystemen, kan er geen vergelijking gemaakt worden met de geïnccludeerde artikelen.

4.1.2 Behandelaarsvariabelen

In zes van de acht artikelen is beschreven dat er gebruik is gemaakt van een handstuk, wat inhoudt dat de behandelaar direct van invloed is op de uitvoering van de behandeling. Zo is voor te stellen dat het verhogen of verlagen van de snelheid waarmee de laserstraal over de nagelplaat bewogen wordt van invloed is op het aantal plaatsen (pulsaties) per oppervlakte-eenheid en dus de energieafgifte per oppervlakte-eenheid. Ditzelfde geldt voor de toepassing van een overlap. Alleen het artikel van Xu et al (17) beschrijft dat er een overlap van 10%- 20% is toegepast. Geen enkel artikel beschrijft hoeveel toegepaste plaatsen (pulsaties) per oppervlakte-eenheid is toegepast. Dit kan verklaard worden doordat de handstukken van elkaar verschillen en ook de diameter van de spotgrootte varieert. Verschillende onderzoeken beschrijven dat er een bepaald patroon over de nagelplaat is gehanteerd, zoals spiraalvormig, zigzag en een combinatie van een spiraal en kruislinks. Er kan aangenomen worden dat het systematisch uitvoeren van de laserbehandeling door middel van een bepaald patroon, structuur aanbrengt in de behandeling. Tevens behoort het handvat loodrecht en stabiel op de nagelplaat gericht worden om zoveel mogelijk reflectie te verminderen (21). Dit alles kan van invloed zijn op de behandeling.

Er is geen enkel artikel die een omschrijving geeft van de toegepaste afstand. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn is dat het handvat een extensie heeft die de afstand tot de nagelplaat aangeeft. Een

andere verklaring is dat de geïnccludeerde artikelen de aangegeven afstand hebben gehanteerd wat beschreven staat in de gebruikershandleiding van het laserapparaat zelf. Het is ook mogelijk dat de afstand er niet toe doet. De straling van een laser is coherente straling waarbij er een hoog vermogen in een klein oppervlak is. De bundel waaiert nauwelijks uit bij een toenemende afstand (26).

Zes van de acht geïnccludeerde artikelen beschrijven dat er meerdere cycli (tussen de twee en vier), met een tijdsinterval van één á twee minuten is gehanteerd. Ortiz et al (19) beschrijft dat er één cyclus over de nagelplaat wordt uitgevoerd en dat de behandeling daarbij gericht was op een streeftemperatuur van 38°C. Dit was overigens wel het onderzoek met de laagste streeftemperatuur. In de meeste geïnccludeerde artikelen is er een streeftemperatuur bepaald, variërend van 38°C (19) tot en met 50°C (16). Er wordt vanuit gegaan dat de primaire werking van laser fothermisch is. In de literatuur is de benodigde temperatuur voor vernietiging van de mycose beschreven tussen de 43°C en de 51°C, maar een drempel van 45°C wordt gehanteerd omdat er gevaar ontstaat voor necrose van het omliggende weefsel en de pijn voor de patiënt wordt dan te heftig (8). Echter, het onderzoek van Kozarev (16) heeft een streeftemperatuur van 50°C aangehouden en rapporteerde dat 82% van de deelnemers geen tot milde pijn en 18% matige pijn ervaren hebben. Tevens zijn er geen complicaties ontstaan na de behandeling. In ditzelfde onderzoek is er ook gebruik gemaakt van verkoeling door middel van lucht. Een mogelijkheid bestaat dat dit van invloed is geweest op de pijnvaring van de deelnemers. Veiligheid moet geboden worden met laseren, dus temperaturen waarbij necrose van het omliggende weefsel kan ontstaan moet vermeden worden. Zeker bij patiënten met een slechte circulatie of het ontbreken van de protectieve sensibiliteit zoals bij diabetes mellitus moet extra veiligheid geboden worden om ernstige complicaties te voorkomen.

Het is voor te stellen dat toename van de cycli met de laser, maar ook toename van het totaal aantal sessies een effectiever behandel traject zou kunnen geven. Er worden immers meer kansen gecreëerd om de mycose te vernietigen. Vier artikelen (16,17,22,23) beschrijven dat er een tijdsinterval van één á twee minuten wordt gehanteerd voordat de cyclus weer wordt herhaald. De nagel raakt anders oververhit en pijn en necrose kunnen ontstaan. De tijdsinterval geeft het weefsel de kans enige graden af te laten koelen, maar zodra de volgende cyclus start is het weefsel nog steeds enige graden hoger vergeleken met de natuurlijke temperatuur. Dit zorgt ervoor dat de temperatuur steeds iets verhoogt en opgebouwd wordt. Kozarev (16) beschrijft dat het opbouwen van de temperatuur mogelijk van positieve invloed is op de pijnbeleving van de deelnemer. Men weet wat er komen gaat en stelt zich daarop in.

De toegepaste aantal sessies is sterk uiteenlopend bij alle geïnccludeerde artikelen. Hollmig et al (24) paste twee behandelingen toe en Xu et al (17) paste 24 behandelingen toe. Het lijkt aannemelijk dat toename van het aantal sessies de slagingskans van een effectieve behandeling doet toenemen. Echter, Zhang et al (22) deed onderzoek naar het verschil tussen vier en acht behandelingen, maar na 24 weken was er geen significant verschil geconstateerd. Daarentegen heeft Kozarev (16) vier behandelingen uitgevoerd en heeft bij drie van de 72 deelnemers de vier behandelingen herhaald om

100% genezing te realiseren. En Xu et al (17) heeft in totaal 24 behandeling uitgevoerd wat volgens de auteur een klinische verbetering heeft gegeven van 65%. Dit leidt tot de gedachtegang dat niet de kwantiteit maar de kwaliteit van de behandeling belangrijk is voor effectiviteit. Tevens is er een verschil in de geïnccludeerde artikelen qua interval tussen de behandelingen. Dit zou ook van invloed kunnen zijn op de behandelingen.

Er is één onderzoek (20) die de donkere huidskleur heeft geëxcludeerd in het onderzoek Lasertherapie kan van invloed zijn op de chromofoor melanine die bij een donker huidtype meer aanwezig is (21). Los van de huidskleur geven Xu et al (17) en Li et al (23) wel beide weer dat de onychomycose met een hoger melaninegehalte (dus donkerder van kleur) beter reageert op de laserbehandeling. In de literatuur (8) is beschreven dat de chromofoor melanine een hoog absorptieniveau heeft voor laser met een golflengte van 1064nm. Er kan op basis van de geïnccludeerde data niets gezegd worden over het afstemmen van de laserbehandeling met betrekking tot het huidtype.

Het artikel van Landsman et al (20) is het enige artikel die beschrijft dat er een debridement is uitgevoerd voorafgaand aan de therapie. Debridement van de nagelplaat, voorafgaand aan een laserbehandeling, is een standaard procedure (12). Mogelijk dat debridement niet is uitgevoerd bij de resterende geïnccludeerde artikelen om de verbetering of genezing van onychomycose volledig toe te wijten aan de lasertherapie.

Als er geen debridement wordt uitgevoerd kunnen verschillende parameters afgestemd worden als de nagelplaat verdikt is (zolang men wel binnen de veilig gestelde eisen van de leverancier blijft). Er moet echter wel rekening gehouden worden dat

er mogelijk gebrek aan gelijksoortigheid in de poreuze nagelplaat is, wat van invloed kan zijn op verstrooiing en reflectie van de laserstraal (21). De parameters zoals een grotere spotgrootte, een hogere energieafgifte en Watt kunnen zo mogelijk aangepast worden.

Echter, als debridement wordt uitgevoerd zal er mogelijk meer gelijksoortigheid van de nagelplaat zijn, kan het bijdragen aan het mechanisch verwijderen van de onychomycose en hun sporen en kunnen secundaire klachten als overdruk in de schoenen direct verminderd worden.

Er zijn twee artikelen (19,24) die in totaal tien nagels (ook de gezonde nagels) behandeld hebben. Het preventief laseren van de gezonde nagels kan voor de lasertherapeut een optie zijn om het grote besmettingsgevaar te verkleinen.

Het artikel van Xu et al (17) en Ortiz et al (19) geven aan dat een combinatie van antimycoticamiddelen van toegevoegde waarde zou kunnen zijn. De lasertherapeut kan dit adviseren om naast de laserbehandeling te gebruiken.

Er is geen enkel artikel die beschreven heeft dat de ernst van de mycose van invloed is geweest op de uitgevoerde behandelingen. De ernst van de onychomycose kan van invloed zijn op de reflectie en de verstrooiing van de laserstraal (21). Tevens is het aannemelijk dat een nagel die slechts distaal aangetast is sneller een gezonde uitgroei zal vertonen dan een nagel die tot de matrix aangetast is. Mogelijk dat het aantal sessies daarop aangepast dienen te worden.

4.2 Sterke en zwakke punten

Nog niet eerder is er onderzoek gedaan naar alle parameters en behandelaarsvariabelen die van belang kunnen zijn bij laserbehandeling voor onychomycose. Op basis van de geïnccludeerde artikelen zijn de parameters en behandelaarsvariabelen schematisch weergegeven. Dit onderzoek geeft weer dat er voor lasertherapeuten mogelijkheden zijn om de behandeling onder variërende omstandigheden uit te voeren en mogelijk geeft dit inzicht om de behandeling te optimaliseren.

Doordat er in de geïnccludeerde data veel gegevens ontbreken over de toegepaste parameters en behandelaarsvariabelen is het moeilijk om een ware vergelijking te kunnen maken.

Deze studie is niet opgezet om onderzoek te doen naar de uitkomst van genezing. Er is in de data-extractietabel, zie bijlage I, kort weergegeven wat de klinische en de microbiologische uitslagen zijn, echter, dit zijn de uitkomsten zoals de auteurs deze hebben vermeld. Er is geen beoordeling gemaakt hoe deze percentages tot stand zijn gekomen. De uitslagen zijn wel opgenomen in de data-extractietabel om de lezer een idee te geven over de effectiviteit van de laseren.

Er moet rekening gehouden worden dat de geïnccludeerde onderzoeken over het algemeen kleine studiegroepen gebruikt hebben. Grotere deelnemersgroepen kunnen een objectiever beeld laten zien. Een ander potentieel probleem is dat de meeste geïnccludeerde onderzoeken gefinancierd of uitgevoerd zijn door belanghebbende partijen.

Doordat dit onderzoek gebaseerd is op bepaalde in- en exclusiecriteria, bestaat de mogelijkheid dat andere interessante studies met betrekking tot lasertherapie voor onychomycose niet zijn opgenomen. Van alle geïnccludeerde artikelen is er een kwaliteitsbeoordeling opgesteld, zie tabel 10 en 11, en kregen een beoordeling van slecht tot goed. Een hoge kwaliteitsbeoordeling correspondeert niet met een uitvoerigere beschrijving van alle parameters en behandelaarsvariabelen die voor dit literatuuronderzoek van belang zijn. Alle geïnccludeerde artikelen zijn daarom gelijkwaardig opgenomen in dit literatuuronderzoek.

4.3 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Er is nu in kaart gebracht welke parameters en behandelaarsvariabelen mogelijk zijn, maar vervolgonderzoek naar de optimale variabelen zal interessant zijn.

Er zijn meer Randomised Controlled Trials nodig die onderzoek verrichten naar de effectiviteit van laserbehandelingen voor onychomycose, met omvangrijkere deelnemersgroepen en met uitgebreide beschrijving van de parameters en behandelaarsvariabelen, welke niet gefinancierd of ondersteund worden door belanghebbende partijen, om zo een objectief en betrouwbaar onderzoek te bewerkstelligen.

Tevens zijn in de in- en exclusiecriteria voor dit literatuuronderzoek geen specificaties weergegeven voor een bepaald type lasersysteem en/of toegepaste parameters. Een vervolg onderzoek, waarin dezelfde lasersystemen met overeenkomstige parameters worden geïncorporeerd, kan een beter vergelijkend onderzoek verrichten.

Belangrijk is dat er verder onderzoek gedaan moet worden naar het precieze werkingsmechanisme van de laser op onychomycose, welke chromofoor de energie absorbeert en de vernietiging van de mycose bewerkstelligt. Mogelijk heeft de laser het vermogen om meerdere chromofooren te bereiken dan slechts één doelchromofoor. Op deze manier ontstaat er duidelijkheid waar de focus van een laserbehandeling op gericht moet zijn. Als het primaire werkingsmechanisme vooral gericht is op massa verhitting van het water wat in de nagelplaat bevindt, zal de behandeling als doel hebben een bepaalde targettemperatuur te bereiken. Als de laser voornamelijk geabsorbeerd wordt door de chromofoor melanine, dan kan de golflengte van de lasers specifieker ingesteld worden zonder met targettemperaturen te werken. Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

4.4 Aanbevelingen voor de podotherapiepraktijk

Een effectieve laserbehandeling voor onychomycose zal een uitkomst kunnen bieden voor dit wereldwijde en omvangrijke probleem. In de podotherapiepraktijk komen veel patiënten met onychomycose en willen daar een oplossing voor. Dit literatuuronderzoek geeft aan dat het nog steeds een therapeutisch uitdaging is. Podotherapeuten moeten daarvan op de hoogte zijn om hun patiënten informatie te verschaffen waar zij behoefte aan hebben. Tevens kan dit onderzoek praktiserende lasertherapeuten informatie verschaffen over de verschillende parameters en behandelaarsvariabelen. Mogelijk dat dit onderzoek variabelen weergeeft waaraan niet eerder is gedacht en een effectievere laserbehandeling een stap dichterbij komt.

4.5 Conclusie

Uit dit systematische literatuuronderzoek blijkt dat er veel verschillende parameters en behandelaarsvariabelen zijn. Verschillende lasersystemen passen verschillende parameters toe, ook de behandelaarsvariabelen lopen uiteen. Er is nog geen uniformiteit of gouden standaard gevonden om de laserbehandeling af te kunnen stemmen op de patiënt en een effectieve laserbehandeling te garanderen.

Literatuurlijst

1. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11):1480–91.
2. Baraldi A, Jones SA, Guesné S, Traynor MJ, McAuley WJ, Brown MB, et al. Human nail plate modifications induced by onychomycosis: implications for topical therapy. *Pharm Res*. 2015;32(5):1626–33.
3. Toonstra J, Groot de AC. Nagelaandoeningen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
4. Milobratović D, Janković S, Vukičević J, Marinković J, Janković J, Raić Z. Quality of life in patients with toenail onychomycosis. *Mycoses*. 2013;56(5):543–51.
5. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1202–7.
6. Kruining, Ellen. Laserstralen in de strijd tegen onychomycose. *PodoPost*. 2015;27(2):32–6.
7. Gupta A, Simpson F. Device-based therapies for onychomycosis treatment. *Skin Therapy Lett*. 2012;17(9):4–9.
8. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):167–72.
9. Karsai S, Jünger M. Laser dermatology - beware the sharks! *Br J Dermatol*. 2014;170(2):473–4.
10. Bhatta AK, Huang X, Keyal U, Zhao JJ. Laser treatment for onychomycosis: a review. *Mycoses*. 2014;57(12):734–40.
11. Baran R, Rigopoulos D. *Nail Therapies*. London: CRC Press; 2012.
12. Ogden N. Medical Devices and Clinical Trial Design for the Treatment or Improvement in the Appearance of Fungally-Infected Nails; Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Availability. *Fed Regist*. 2016;81(44):29.
13. Poortvliet MC, Schrijvers CTM, Baan CA. Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Bilthoven; 2007.
14. Liddell L, Rosen T. Laser Therapy for Onychomycosis: Fact or Fiction? *J Fungi*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2015;1(1):44–54.
15. Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, Groenier KH, Bilo HJG, Landman GWD. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). *Trials*. 2015;16:108.
16. Kozarev J. Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. *J Laser Heal Acad*. 2010;(1):1–8.
17. Xu Y, Miao X, Zhou B, Luo D. Combined oral terbinafine and long-pulsed 1,064-nm Nd: YAG laser treatment is more effective for onychomycosis than either treatment alone. *Dermatol Surg*. 2014;40(11):1201–7.
18. Waibel J, Wulkan AJ, Rudnick A. Prospective efficacy and safety evaluation of laser treatments with real-time temperature feedback for fungal onychomycosis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(11):1237–42.
19. Ortiz AE, Truong S, Serowka K, Kelly KM. A 1,320-nm Nd: YAG laser for improving

- the appearance of onychomycosis. *Dermatol Surg.* 2014;40(12):1356–60.
20. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100(3):166–77.
 21. Patil UA, Dhami LD. Overview of lasers. *Indian J Plast Surg.* 2008;41:101.
 22. Zhang R, Wang D, Zhuo F, Duan X, Zhang X, Zhao J. Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(18):3288–91.
 23. Li Y, Yu S, Xu J, Zhang R, Zhao J. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(10):1258–63.
 24. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):911–7.
 25. Alexis AF. Lasers and light-based therapies in ethnic skin: treatment options and recommendations for Fitzpatrick skin types V and VI. *Br J Dermatol.* 2013;169 Suppl:91–7.