

De effectiviteit van de Pulsed Dye Laser bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid

Onderzoeksrapport

Auteurs: Marlyn van Elk – 1545926
Yvet Wissing – 1563092

Groep: H4LC3

Plaats: Utrecht

Tutor: Hania Bojanowicz
Co-beoordelaar: Sigrid Vorrink

Datum: 03-06-2013

Opleiding Huidtherapie
Faculteit Gezondheidszorg
Hogeschool Utrecht



Afbeelding 1. Pulsed dye laser, 595nm (Dalton medical, n.d.).



“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

Naast de behandeling van hypertrofische littekens en keloid met de pulsed dye laser (PDL) kunnen ook chirurgische littekens worden behandeld met deze laser, omdat ook uit deze littekens keloid en hypertrofische littekens kunnen ontstaan. Volgens de literatuur is de PDL de beste keuze voor de behandeling van littekens, desondanks is nog geen duidelijkheid over het precieze effect van de PDL op bovengenoemde littekens verkregen.

Doelstelling

Het verkrijgen van duidelijkheid over de effectiviteit van de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid, om patiënten een goed advies te kunnen geven over de verschillende behandelmogelijkheden van deze littekens.

Vraagstelling

‘Wat is de effectiviteit van de pulsed dye laser bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid?’

Methode

Dit onderzoeksrapport betreft een beschrijvend, evaluerend en kwalitatief literatuuronderzoek. Om bovenstaande vraagstelling te kunnen beantwoorden is gezocht naar wetenschappelijke artikelen met een zo hoog mogelijk level of evidence, waarbij gebruik is gemaakt van verschillende databanken en zoektermen.

Resultaten

Tijdens het literatuuronderzoek zijn drie randomised controlled trials en vier systematic reviews gevonden, waarvan de resultaten aantonen dat behandeling met de PDL effectief is bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid. De resultaten varieerden van 20,9% verbetering voor pijn en roodheid (RCT's) tot 79,1% verbetering van roodheid (SR's).

Conclusie

Uit de wetenschappelijke literatuur kan worden geconcludeerd dat de PDL effect heeft bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid. De PDL is het meest effectief in het verbeteren van de roodheid, de dikte, de pigmentatie en de plooibaarheid/elasticiteit van een litteken.

Keywoorden

Pulsed dye laser, chirurgische littekens, hypertrofische littekens en keloid.

Summary

Problem definition

In addition to the treatment of hypertrophic scars and keloid with the pulsed dye laser (PDL) surgical scars can also be treated with this laser, because keloid and hypertrophic scars can also arise from these scars. According to the literature the PDL is the best choice for the treatment of scars, nevertheless, there is still no clarity about the precise effect of the PDL on above scars obtained.

Objective

Gaining clarity about the effectiveness of the PDL in surgical, hypertrophic scars and keloid, to be able to give good advice to patients about different treatment options of these scars.

Research question

'What is the effectiveness of the pulsed dye laser in surgical, hypertrophic scars and keloid?'

Methods

This research report is a descriptive, benchmarking and qualitative literature research. To answer the question above there is searched for scientific articles with the highest possible level of evidence, using various databases and search terms.

Results

During the literature review there are several scientific articles found, which results show that treatment with the PDL is effective in surgical, hypertrophic scars and keloid. The results ranged from 20,9% improvement in pain and redness (RCT's) to 79,1% improvement in redness (SR's).

Conclusion

From the scientific literature can be concluded that the PDL is effective in surgical, hypertrophic scars and keloid. The PDL is most effective in improving the redness, the thickness, the pigmentation and the pliability/elasticity of a scar.

Keywords

Pulsed dye laser, surgical scars, hypertrophic scars and keloid.

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport dat tot stand is gekomen in opdracht van de bachelor opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool te Utrecht, in het kader van het uitvoeren van onderzoek. Het onderzoeksrapport is het resultaat van een onderzoek naar de effectiviteit van de pulsed dye laser (PDL) bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid.

Tijdens de zoektocht naar een geschikt onderwerp voor het uitvoeren van onderzoek is onze interesse gewekt voor de behandeling van littekens met de PDL. Omdat wij zelf geen ervaring hebben met het behandelen van littekens met de PDL en het ook in de praktijk nog niet zijn tegengekomen leek het ons interessant om meer over dit onderwerp te weten te komen, tevens om patiënten in de toekomst van een goed advies te kunnen voorzien.

Via deze weg willen wij graag iedereen bedanken die een bijdrage heeft geleverd aan het tot stand brengen van dit onderzoeksrapport. In het bijzonder willen wij Hania Bojanowicz bedanken voor de begeleiding tijdens dit traject, ook willen wij Sigrid Vorrink bedanken voor de opbouwende feedback die zij ons gegeven heeft.

Utrecht, juni 2013

Marlyn van Elk & Yvet Wissing

Inhoudsopgave

Inleiding	7
▪ Aanleiding	9
▪ Vraagstelling	9
▪ Doelstelling	9
▪ Relevantie	9
▪ Definiëring begrippen	9
▪ Leeswijzer	10
Materiaal en methoden	11
▪ Onderzoekstype en- design	11
▪ Materiaalverzameling	11
▪ Zoekprocedure	11
▪ Verwerking gegevens	13
▪ Analyse beslissingen	13
Resultaten	14
Discussie	22
Conclusie	25
Aanbevelingen	26
Literatuurlijst	27
Bijlagen	29
1. Verklarende woordenlijst	30
2. Zoekschema	32
3. Stroomdiagram	34
4. Kwalitatieve beoordeling artikelen	35
5. Datapreparatie	37
6. Overzicht wetenschappelijke en overige artikelen	53
7. Individuele discussie	55

Inleiding

Littekenvorming is een normaal proces van de wondgenezing. Wanneer gezond weefsel is vernietigd door verwonding of ziekte, vervangt bindweefsel dit gezonde weefsel. Vaak ontwikkelen littekens zich als een smal streepje, maar in een aantal gevallen ontwikkelen mensen hypertrofische littekens of keloid (*Sussman, 2010*). De wondgenezing bestaat uit drie fases: reactiefase, regeneratiefase en rijpingsfase. Wanneer in de wondgenezing iets mis gaat kan een abnormale wondgenezing ontstaan. Dit kan leiden tot roodheid, hypertrofische littekens en keloid (*Reish & Eriksson, 2008*).

Klinisch beeld en histologie hypertrofische litteken en keloid

Keloid verschilt klinisch en histologisch van hypertrofisch weefsel. Keloid is donker rood of zelfs paars van kleur, met verhoogd verhard weefsel dat buiten de wondranden groeit. Hypertrofische littekens zijn lichter van kleur en groeien binnen de wondranden. De collageensynthese gaat bij keloid twintig keer zo snel als bij een normale huid en bij hypertrofisch weefsel drie keer zo snel. Dit normaliseert weer na twee tot drie jaar (*Berman & Flores, 1998*). Op histologisch niveau bestaat keloid uit een wervelend, nodulair patroon van collageenvezels, dit kan zich in de normale dermis verspreiden. Dit leidt tot misvormingen van de huid en symptomen als jeuk en pijn. Ontsteking, jeuk en pijn zijn voornamelijk aanwezig in de actieve fase van keloid, maar kunnen ook daarna blijven bestaan (*Durani & Bayat, 2007*).

Oorzaak ontstaan hypertrofische littekens en keloid

Genetische aanleg kan een oorzaak zijn voor abnormale wondgenezing, mensen met huidtype V-VI hebben tien keer meer kans op ontwikkeling van hypertrofische littekens of keloid in vergelijking met huidtype I-III. Een afwijking van het melanocyt stimulerend hormoon kan een oorzaak zijn (*Sussman, 2010*), ook de spanning van de wond is een factor dat ervoor kan zorgen dat hypertrofisch weefsel of keloid zich ontwikkelt (*Alster & Tanzi, 2003*). Uit chirurgische littekens kunnen ook keloid en hypertrofische littekens ontstaan (*Nouri, Jimenez, Harrison-Balestra & Elgart, 2003*).

Incidentie

Jaarlijks ontwikkelen meer dan 100 miljoen mensen wereldwijd een litteken (*Gauglitz & Kunte, 2011*). De incidentie van keloid wordt geschat op 4,5-16% bij donker getinte mensen en bij mensen in de Spaanse gemeenschap, bij de blanke bevolking komt keloid zelden voor. (*Berman & Flores, 1998*). Er zijn ruim elf miljoen mensen met keloid in ontwikkelingslanden. De incidentie van hypertrofische littekens is mogelijk nog hoger (*Dermatix, n.d.*), echter zijn deze incidentiecijfers niet bekend (*Berman & Flores, 1998*). Keloid komt in gelijke mate voor bij zowel mannen als vrouwen. Hoewel hypertrofische littekens en keloid zich op elke leeftijd kan ontwikkelen, komt dit het vaakst voor in de leeftijd van 10-30 jaar (*Alster & Tanzi, 2003*).

Na chirurgie kan ontwikkeling van hypertrofische littekens variëren van 39-68% (*Chernoff, Cramer & Su-Huang, 2007*). De incidentie van postoperatieve littekens varieert van 5-44,6%. Deze uiteenlopende variatie is terug te vinden bij etnische populaties, met een groter risico op ontwikkeling van hypertrofische littekens tegenover de donker gepigmenteerde populaties (*Kaartinen, Välisuo, Bochko, Alander & Kuokkanen, 2011*).

Behandeling littekens

Het is onduidelijk hoeveel patiënten precies een behandeling voor hypertrofische, chirurgische littekens en keloid krijgen (Berman & Flores, 1998). Gemiddeld krijgen plastische chirurgen 40.000 patiënten per jaar met lineaire hypertrofische littekens of keloid (Dermatix, n.d.).

Littekenvorming is een probleem dat veel psychologische en sociale problemen als gevolg kan hebben. Bij sommigen ontstaan deze problemen als gevolg van de oorzaak van littekens, soms staan de problemen in verband met de effecten van littekens, zoals jeuk, pijn en roodheid of door de verschijning van het litteken zelf (Patridge & Rumsey, 2003; NVH, n.d.). Bestaande littekens kunnen worden behandeld, waardoor bovenstaande effecten van een litteken kunnen worden verminderd en het litteken minder zichtbaar wordt (NVH, n.d.). Voor behandeling van littekens kan echter geen standaard behandeling worden aangewezen. Ieder litteken is anders en daarom spelen doorgaans ook andere factoren als locatie, soort litteken, leeftijd en genetische aanleg een rol. Voor patiënten is het belangrijk om te weten welke behandeling het meest optimale resultaat geeft. De meest frequente behandelingen van littekens door huidtherapeuten zijn littekenmassage, peelings, camouflagetherapie, dermatografie en behandeling met lymfetape, siliconenpleisters en siliconengel (NVH, n.d.). Standaard behandelingen die vaak worden toegepast bij littekens zijn: drukverband, cryotherapie of chirurgische ingrepen. In een aantal gevallen wordt ook gebruik gemaakt van lasertherapie (Gauglitz & Kunte, 2011).

Behandeling met de laser

De ontwikkeling van lasers heeft in de afgelopen jaren klinische en cosmetische voordelen voor patiënten aangetoond en is mogelijk een goede behandeloptie voor verschillende littekens (Al Harithy & Pon, 2012).

In de literatuur is geen consensus verkregen over wat de optimale behandeling van een litteken zou zijn (Al Harithy & Pon, 2012). Wel wordt aangegeven dat de voorkeur uitgaat naar behandeling met de laser (Alster & Zaulyanov-Scanlon, 2007).

Werking laser

Het doelchromofoor bij behandeling van hypertrofische littekens en keloid met de laser is hemoglobine, vandaar dat lasers met golflengtes in de buurt van het hemoglobine absorptiepunt (542nm) als meest effectief worden beschouwd (Bouzari, Davis & Nouri, 2007). De golflengte van de pulsed dye laser (PDL) (585nm en 595nm) staat bekend om zijn absorptievermogen op hemoglobine (Leclère & Mordon, 2010). Deze laser werkt dan ook via selectieve fothermolyse die zich richt op bloedvaten. Dit veroorzaakt lokaal thermisch letsel. Hoewel het exacte mechanisme waarmee de PDL invloed op littekens heeft onbekend is, wordt gedacht dat micro-vasculaire vernietiging leidt tot ischemie (Nouri et al., 2010), toename van warmte in vezels, coagulatie van necrose, vochtonttrekking en ten slotte tot lokaal zuurstoftekort. Dit zorgt voor het vrijkomen van collagenase (een enzym dat eiwitverbindingen in collageen oplost) en verhitting van collageenvezels, hierdoor ontstaat een herschikking van de collageenvezels en onttrekking van voedingsstoffen aan het litteken, waardoor hypertrofie wordt tegengegaan (Leclère & Mordon, 2010).

Aanleiding

Omdat nog geen duidelijkheid is verkregen over de precieze effectiviteit van de PDL (Alster & Zaulyanov-Scanlon, 2007) is dit onderzoeksrapport opgesteld.

Door middel van het vergelijken van de resultaten van oudere en vernieuwende onderzoeken (RCT's en SR's daarbij apart genomen) is dit onderzoeksrapport een toegevoegde waarde. Niet in alle RCT's en SR's werd tegelijkertijd onderzoek gedaan naar chirurgische, hypertrofische littekens en keloid, vaak werd één soort litteken onderzocht. Chirurgische littekens kunnen zich ook tot hypertrofische littekens en keloid ontwikkelen (Nouri et al., 2003), deze littekens hebben dan ook een overeenkomend uiterlijk. In dit onderzoeksrapport zijn al deze artikelen over bovenstaande littekens samengenomen, om zo de effecten van deze littekens te bekijken. Dit onderzoeksrapport beschrijft specifiek de resultaten en conclusie gericht op de effecten van deze overeenkomende littekens.

Vraagstelling

'Wat is de effectiviteit van de pulsed dye laser bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid?'

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is om duidelijkheid te krijgen over de effectiviteit van de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid. Om patiënten een goed advies te kunnen geven over verschillende behandelmogelijkheden van bovengenoemde littekens is het van belang dat huidtherapeuten en overige professionals die patiënten met littekenproblematiek behandelen op de hoogte zijn van de behandeling van littekens met de PDL.

Relevantie

Dit onderzoek draagt bij aan kennisverspreiding op het gebied van de PDL bij verschillende soorten littekens. Omdat huidtherapeuten in de praktijk regelmatig te maken krijgen met patiënten met littekenproblematiek is het belangrijk dat huidtherapeuten over voldoende kennis beschikken over verschillende behandelmogelijkheden voor littekens, zodat patiënten hierover geadviseerd kunnen worden. Door meer informatie te verschaffen over behandelingen kan een betere afweging worden gemaakt in de keuze voor behandeling van littekens. Ook voor patiënten met littekenproblematiek, studenten huidtherapie en overige professionals die patiënten met littekenproblematiek behandelen is dit onderzoek relevant.

Definiëring begrippen

Pulsed dye laser (PDL) 585nm en 595nm

De PDL werkt via selectieve fotothermolyse die zich richt op bloedvaten (Nouri, et al., 2010). De golflengte van de PDL (585nm en 595nm) staat bekend om zijn absorptievermogen op hemoglobine. Hypertrofie wordt tegengegaan, doordat een herschikking ontstaat van collageenvezels en onttrekking van voedingsstoffen aan littekens (Leclère & Mordon, 2010).

Chirurgische littekens

Chirurgische littekens kunnen hypertrofisch, atrofisch of vlak zijn (Davari et al., 2012).

Hypertrofische littekens

Een hypertrofisch litteken is een verdikt gebied van fibrotisch weefsel. Het beperkt zich tot het oorspronkelijke wondgebied. Hypertrofische littekens hebben veel collageenvezels, welke zijn gerangschikt in een golvend patroon en voor een nodulaire structuur van de huid zorgen (Vrijman et al., 2011).

Keloid

Het ontstaan van keloid is vaak het gevolg van een abnormale weefselreactie op dermale schade (Durani & Bayat, 2007), ze kunnen ontstaan ten gevolge van een trauma, ontsteking, chirurgie of brandwonden (Yang et al., 2012), tevens kan keloid soms ook spontaan ontstaan. Keloid verspreidt zich buiten het oorspronkelijke wondgebied, waardoor de omringende gezonde huid ook aangedaan raakt (Durani & Bayat, 2007).

In **bijlage 1** is een verklarende woordenlijst te vinden van veelgebruikte woorden en afkortingen in dit onderzoeksrapport.

Leeswijzer

In dit onderzoeksrapport zijn verschillende onderdelen terug te vinden. In het eerst volgende deel **Materiaal en methoden** wordt beschreven van welke materialen gebruik is gemaakt, met welke zoektermen, limits en in- en exclusiecriteria is gezocht. Vervolgens zijn bij de **Resultaten** de uitkomsten van de drie RCT's en de vier SR's vermeld. De discussiepunten en kritische terugblik staan beschreven in de **Discussie**. Antwoord op de vraagstelling wordt gegeven in de **Conclusie**. Tot slot komen de **Aanbevelingen** aan bod. Aan het einde van dit onderzoeksrapport zijn de literatuurlijst en de bijlagen met daarin een verklarende woordenlijst, zoekschema, stroomdiagram, beoordeling van de artikelen, datapreparatie, overzicht van alle gebruikte artikelen en de individuele discussie weergegeven.

Materiaal en methoden

In het onderdeel 'materiaal en methoden' is beschreven van welke materialen en methoden gebruik is gemaakt voor deze literatuurstudie en welke zoekprocedure aan het literatuuronderzoek is vooraf gegaan.

Onderzoekstype en- design

In dit onderzoek wordt antwoord gegeven op de vraag *'wat is de effectiviteit van de pulsed dye laser bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid?'* Het betreft een beschrijvend, evaluerend en kwalitatief literatuuronderzoek.

Materiaalverzameling

Bronnenmateriaal

De volgende databanken zijn geraadpleegd om wetenschappelijke literatuur te kunnen vinden:

- Pubmed(Medline);
- Cochrane;
- Cinahl/Ebsco host;
- Omega;
- Science direct;
- Embase;
- Google scholar.

Zoekprocedure

Voor het zoeken naar literatuur in de databanken is gebruik gemaakt van verschillende zoektermen. Om op een geselecteerd aantal artikelen te komen is gekozen om zoektermen te combineren met 'AND'. Tevens is gebruik gemaakt van limits en in- en exclusiecriteria binnen de artikelen.

Zoektermen

- Pulsed dye laser;
- Flashlamp-pumped pulsed dye laser;
- Dye laser;
- Scars;
- Cicatrix;
- Hypertrophic scars;
- Keloid;
- Surgical scars;
- New surgical scars.

Afbakening en limits

- Engels;
- Humans;
- Reviews;
- Systematic Reviews (SR);
- Meta-analyses;
- Randomized Controlled Trials (RCT);
- Controlled Clinical Trials (CCT);
- Clinical Trials;
- <5 jaar.

Inclusiecriteria

- Littekens (chirurgische, hypertrofische en keloid);
- Pulsed dye laser;
- 585/595nm;
- PDL vergeleken met andere behandelingen;
- Alle huidtypen;
- Humans;
- RCT's, CCT's, SR's, Meta-analyses, Reviews.

Exclusiecriteria

- Pulsed dye laser bij acnelittekens;
- Pulsed dye laser bij brandwonden;
- Pulsed dye laser bij vasculaire aandoeningen;
- Fractional laser bij littekens;
- IPL bij littekens;
- ND-Yag bij littekens;
- Overige behandelingen van littekens.

Zoekstrategie

In het zoekschema (**bijlage 2**) staat weergegeven welke zoektermen zijn gecombineerd, in welke databanken is gezocht en het aantal artikelen die zijn gevonden. De artikelen zijn gescreend en fulltext gelezen bij de Hogeschool Utrecht en Universiteitsbibliotheek Utrecht. Het zoekschema is verwerkt in een stroomdiagram (**bijlage 3**). De overgebleven artikelen zijn na ontdebelling samengevat, beoordeeld op de level of evidence met behulp van de CBO beoordelingslijsten (*Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling, n.d.*) en vervolgens verwerkt in een datapreparatie (**bijlage 4 & 5**). Voor de beoordeling van de level of evidence van de artikelen is de indeling van Kuiper, Verhoef, Cox & de Louw, (2012) gebruikt, welke staat weergegeven in **bijlage 4, tabel 15**.

In totaal zijn twintig artikelen gebruikt voor dit onderzoek, waarvan zeven artikelen zijn gebruikt voor de resultaten, discussie en conclusie. De overige dertien artikelen zijn gebruikt ter ondersteuning van overige informatie in dit onderzoeksrapport. Een overzicht hiervan is terug te vinden in **bijlage 6, tabel 16 & 17**.

Verwerking gegevens

Door zoveel mogelijk artikelen te zoeken, is de hypothese dat de PDL effectief zou zijn voor behandeling van chirurgische, hypertrofische littekens en keloid getoetst. Door artikelen te analyseren is relevante informatie gebruikt om tot het antwoord op de vraagstelling te komen. De artikelen gaan over bovengenoemde littekens, welke voor de resultaten niet zijn onderverdeeld in verschillende littekens, gekeken is naar de overeenkomende effecten van de littekens. De resultaten uit de artikelen zijn verwerkt en aan de hand daarvan is een conclusie getrokken.

Analyse beslissingen

De artikelen zijn ingedeeld op niveau van betrouwbaarheid. Omdat de vier SR's een hoger niveau hebben dan de drie RCT's, wegen deze SR's zwaarder mee in de conclusie. De artikelen zijn beoordeeld en gelet is op de effectiviteit van behandeling met de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid. Sommige artikelen gaven op basis van percentages de verbetering weer. In andere artikelen werd dit niet weergegeven door middel van percentages. De percentages welke al waren weergegeven zijn gebruikt, de artikelen die geen percentages hebben weergegeven zijn op basis van genoemde verbeterde effecten beoordeeld en hieraan is een score toegekend welke vergelijkbaar is met de percentages (**tabel 1**). Deze scores zijn in de resultaten terug te vinden (**tabel 2 t/m 8**), om zo uiteindelijk een eenduidige conclusie te kunnen trekken. Wanneer geen score is toegekend, is geen onderzoek gedaan naar de effecten van een litteken of is het effect onvoldoende beschreven om een score te kunnen toekennen. De scores geven aan of behandeling niet effectief (-), weinig effectief (+/-), matig effectief (+), veel (positief) effect (++) is/heeft. In onderstaande tabel is de leesindex van deze scores terug te vinden.

Effectiviteit	Percentage	Score
Niet effectief	0%	-
Weinig effectief	1-20%	+/-
Matig effectief	21-50%	+
Veel effect	51% of hoger	++

Tabel 1. Leesindex.

In dit onderzoeksrapport wordt behandeling met de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid als effectief beschouwd wanneer een effect van 60% of hoger is bereikt. Dit omdat een litteken uit zichzelf ook al herstelt (*Davari et al., 2012*), echter uit de resultaten van verschillende onderzoeken is gebleken dat in de meeste gevallen niet meer dan 45% verbetering is opgetreden bij de onbehandelde gebieden.

Meetinstrumenten

Om te bepalen of een litteken verbeterd is, is het van belang dat een meetinstrument wordt gebruikt. Een meetinstrument dat gebruikt wordt voor beoordeling van littekens is de Vancouver Scar Scale (VSS). De VSS richt zich op pigmentatie, plooibaarheid, vascularisatie en dikte van littekens. Deze zou door een geblindeerde effectbeoordelaar moeten worden gemeten (*Leclère & Mordon, 2010*). Andere meetinstrumenten die toegepast kunnen worden bij littekens zijn de Mexameter, Cutometer en de 5-point grading scale. De Mexameter richt zich op melanine en hemoglobine, de Cutometer meet elasticiteit (*Fearmonti, Bond, Erdmann & Levinson, 2010*) en de 5-point grading scale geeft uitkomst in dyspigmentatie, dikte, textuur en het algemeen cosmetisch aspect van littekens (*Tierney, Mahmoud, Srivastava, Ozog & Kouba, 2009*).

Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten van alle wetenschappelijke artikelen die geïncludeerd zijn in dit onderzoeksrapport weergegeven. De resultaten zijn verkregen uit drie RCT's en vier SR's. Eerst worden de RCT's besproken, vervolgens de SR's. In onderstaande tabel (**tabel 2, 3 & 4**) staan de resultaten van de RCT's weergegeven, hierin staat beschreven om welk onderzoek het gaat, de deelnemers, interventie, duur van het onderzoek, metingen en de resultaten.

Onderzoek	Aantal deelnemers (n=)	Interventie	Duur van onderzoek + metingen	Resultaat	Score
		Huidtype			
		Soort litteken			
Davari et al., (2012)	10	Littekens werden opgedeeld in 3 gebieden.	Totaal 6 behandelingen, interval 3 weken.	De continue variabele is weergegeven als mediaan. De getallen tussen de haakjes geven de mediaan weer. Het percentage geeft weer, hoeveel meer resultaat behaald is ten opzichte van de mediaan.	
	II-IV				
	Chirurgisch litteken.	Gebied 1= vroege behandeling, behandeld op de dag dat de hechtingen zijn verwijderd.	Meetinstrumenten: Mexameter (MX18) en Cutometer (MPA580). Gemeten door een geblindeerde arts.	Pigmentatie Gebied 1: 281 (132) → 53%. Gebied 2: 237 (91) → 61,6% Gebied 3: 226 (173) → 23,5% (<i>p</i> >0,05)	++ ++ +/-
		Gebied 2= late behandeling, 9 weken nadat de hechtingen zijn verwijderd is behandeld.	De metingen zijn 1 maand na de laatste behandeling uitgevoerd.	Erytheem Gebied 1: 455 (125) → 72,5% Gebied 2: 432 (178) → 58,8% Gebied 3: 345 (208) → 39,7% (<i>p</i> > 0,05)	++ ++ +
		Gebied 3= onbehandeld.		Elasticiteit Gebied 1: 0,357 (0,238) → 33,3% Gebied 2: 0,246 (0,203) → 17,5% Gebied 3: 0,353 (0,197) → 44,2% (<i>p</i> > 0,05)	+ +/- +
		Gebied 1 en 2 behandeld met: 595nm PDL, fluence van 10-12J/cm², 7mm spotgrootte met overlap van 10%, puls duur van 1,5ms.			

Tabel 2. Resultaten Davari et al., (2012).

Onderzoek	Aantal deelnemers (n=)	Interventie	Duur van onderzoek + metingen	Resultaat	Score
Huidtype	Soort litteken				
Tierney et al., (2009)	12 (15 littekens)	De littekens werden opgedeeld in 2 gebieden.	Totaal 4 behandelingen, interval 2 weken.	Onderstaande percentages geven de verbetering weer (gemeten door een arts). Het getal achter het percentage is de uitkomst van de 5-point grading scale (volgens de patiënt).	
	Huidtype niet beschreven.	Gebied 1: 1,550nm nonablatieve fractional laser (NAFL). Gebied 2: 595nm PDL, fluence 7,5J/cm ² , pulseduur 0,45ms, 10x3 mm spotgrootte	Meetinstrument: 5-point grading scale. Gemeten door een geblindeerde arts.	Algemene verbetering: NAFL: 75,9% PDL: 53,9% (<i>p</i> <0.001)	++
	Chirurgisch litteken.	Patiënten werden geblindeerd voor behandeling.	De metingen zijn voor het onderzoek, na elke laser behandeling en 1 maand na de laatste behandeling uitgevoerd.	Pigmentatie variatie: NAFL: 64,2%, 4 PDL: 45,8%, 3,4	+
				Hypopigmentatie (bij 4 littekens): NAFL: 65%, 3,8 PDL: 0%, 1,2	-
				Dikte: NAFL: 86,8%, 4,5 PDL: 45,8%, 3,2	+
				Litteken structuur: NAFL: 73,2%, 4,3 PDL: 52,5%, 2,8	++
				Cosmetisch aspect: NAFL: 75,6%, 4,2 PDL: 53,9%, 2,8	++

Tabel 3. Resultaten Tierney et al., (2009).

Onderzoek	Aantal deelnemers (n=)	Interventie	Duur van onderzoek + metingen	Resultaat	Score
		Huidtype			
		Soort litteken			
Yang et al., (2012)	26	De meeste patiënten hadden 2 vergelijkbare littekens of 1 groot litteken. Het ene litteken is behandeld, de andere niet.	Totaal van 3 behandelingen, interval van 3-4 weken.	De littekensstructuur, roodheid en de symptomen (pijn en jeuk) zijn significant verbeterd ($t=0,00$, $p<0,05$), met 20,85%.	+/-
	III-IV				
	Keloid.	Behandeling: PDL 595nm, puls duur van 1,5ms, 7 mm spotgrootte en fluence van 10J/cm².	Meetinstrumenten: Vancouver scar scale (VSS) en klinische fotografie. Gemeten door een geblindeerde dermatoloog. De metingen zijn voor en na iedere behandeling gedaan. Stansbiopten voor groeifactor (CTFG).	De CTFG is na behandeling afgenomen. Bij de niet behandelde gebieden is dit toegenomen.	

Tabel 4. Resultaten Yang et al., (2012).

Bij ieder onderzoek is een litteken verdeeld in gelijke gebieden, om zo een goede meting uit te kunnen voeren. In de studie van Davari et al., (2012) hadden alle patiënten een postoperatief litteken op de buik, groter dan 6 cm. In de studie van Tierney, et al (2009) werden littekens na MOH's chirurgie behandeld op het gezicht, nek, borst en rug. Dit leverde een totaal van 15 littekens op. In de studie van Yang et al., (2012) bevonden de littekens zich op de borst of in het gebied van de scapula.

In onderstaande tabel (**tabel 5 t/m 8**) staan de resultaten van de SR's weergegeven, hierin staat beschreven om welk onderzoek het gaat, welke studie het betreft, welke instellingen zijn gebruikt en de uitkomsten.

Onderzoek	Aantal geïnccludeerde studies	Totaal studies PDL (bij hypertrofische , chirurgische littekens en /of keloid)	Studies PDL i.c.m. andere interventies	Instellingen Soort litteken	Uitkomst	Score
Bouzari et al., (2007)	38	19 studies 585nm	2, in 1 studie is de 585nm PDL vergeleken met de co ² laser en in een andere studie is de 585nm PDL vergeleken met ND-Yag.	3,5-7,5 J/cm ² Hypertrofische littekens en keloid.	<i>Keloid:</i> 3 studies toonden een verbetering aan in onderdrukking van fibroblasten, maar ook effectief in verkleinen van een litteken, verbetering van jeuk en pijn en reductie van erytheem. 1 studie toonde echter geen significant verschil aan. <i>Hypertrofisch:</i> 12 studies toonden effectiviteit van de PDL aan. 2 van die 12 studies beschreven dat er geen relatie was tussen fluence en uitkomst. Ook beschreef 1 studie dat er een betere reactie was bij jonge littekens in het gezicht. <i>Zowel keloid als hypertrofisch:</i> 3 studies hebben een significante verbetering aangetoond bij erytheem, dikte, textuur en pruritis.	

Tabel 5. Resultaten Bouzari et al., (2007).

Onderzoek	Aantal geïnccludeerde studies	Totaal studies PDL (bij hypertrofische , chirurgische littekens en /of keloid)	Studies PDL i.c.m. andere interventies	Instellingen Soort litteken	Uitkomst	Score
Durani et al., (2008)	122	6 studies 585nm.	4, in 1 studie is de PDL vergeleken met siliconenpleisters en in 3 andere studies is de PDL vergeleken met corticosteroïden.	Niet beschreven. Keloid.	2 studies hebben geen significant verschil beschreven in erytheem tussen de behandeling van littekens met de PDL en siliconenpleisters. 1 studie heeft beschreven dat de PDL een positief effect heeft (grote afname van jeuk en erytheem). 3 case studies toonden ook een positief effect met betrekking tot de behandeling van littekens met de PDL.	

Tabel 6. Resultaten Durani et al., (2008)

Onderzoek	Aantal geïnccludeerde studies	Totaal studies PDL (bij hypertrofische, chirurgische littekens en/of keloid)	Studies PDL i.c.m. andere interventies	Instellingen Soort litteken	Uitkomst	Score
Leclère & Mordon, (2010)	44	3 studies 585nm 2 studies 595nm 1 studie 585/595nm	Geen	0,45ms-1,5ms, 3,5-8J/cm ² , spotsize 7- 10mm Niet beschreven.	Van 1 studie met de PDL 585nm zijn geen gegevens weergegeven. Een andere studie geeft aan geen significant verschil te zien na 1 behandeling met de PDL 595nm en het gebied dat niet werd behandeld. 3^e studie: Behandeld gebied met PDL 585nm: verbetering VSS 54%. ++ Onbehandelde gebied: verbeterde met 10%. +/- 4^e studie: Behandeld gebied met PDL 595nm: verbetering VSS 60% (vasculariteit verbeterde met 69% en de plooibaarheid met 67%). ++ Onbehandelde gebied: verslechterde met 3%, (vasculariteit verbeterde met 0% en de plooibaarheid verslechterde met 8%). ++ - - - 5^e studie: Behandeld gebied met PDL 585nm: de vasculariteit verbeterde met 94,7% en de plooibaarheid met 84,2%. ++ Behandeld gebied met PDL 595nm: de vasculariteit verbeterde met 78,9% en de plooibaarheid met 78,9%. ++ Onbehandeld gebied: de vasculariteit verbeterde met 36,6% en de plooibaarheid met 63,2%. ++ 6^e studie: Behandeld gebied met PDL 585nm korte pulsduur: verbetering VSS 92%. ++ Behandeld gebied met PDL 585nm lange pulsduur: verbetering VSS 89%. ++ Onbehandeld gebied: verbetering VSS 67%. ++	

Tabel 7. Resultaten Leclère & Mordon, (2010).

Onderzoek	Aantal geïnccludeerde studies	Totaal studies PDL (bij hypertrofische , chirurgische littekens en /of keloid)	Studies PDL i.c.m. andere interventies	Instellingen Soort litteken	Uitkomst	Score
Vrijman et al., (2011)	13	7 studies 585nm	In 1 studie is de PDL vergeleken met het gebruik van	0,0015ms tot 0,45ms en de energie van 3-8 J/cm ²	4 van de 9 studies lieten een gemiddelde verbetering zien van 34-66%. De overige 5 studies lieten weinig verbetering zien van 0-33%.	++ en +
		2 studies 595nm	corticosteroïden en in een andere studie werd vergeleken met de CO ₂ -laser.	Hypertrofische en chirurgische littekens.		- en +/-

Tabel 8. Resultaten Vrijman et al., (2011).

In de studie van *Bouzari et al., (2007)* is gekeken naar verschillende studies met verschillende golflengtes, variërend van 488nm-1064nm voor behandeling van hypertrofische littekens en keloid.

Leclère & Mordon, (2010) hebben onderzoek gedaan naar studies met de PDL 585nm en 595nm, hieruit bleek dat beide nanometers verbetering lieten zien in het genezingsproces van littekens.

In het onderzoek van *Vrijman et al., (2011)* is het meeste bewijs gevonden voor de PDL 585nm, toch was nog weinig resultaat zichtbaar. De PDL 595nm liet gemiddelde resultaten zien.

In onderstaande tabel (**tabel 9**) worden de gemiddelde percentages van verbetering bij verschillende symptomen weergegeven. Deze percentages zijn afkomstig van de resultaten uit de drie RCT's.

Symptomen	Gemiddeld percentage verbetering
Roodheid	50,7%
Plooibaarheid/elasticiteit	25,4%
Dikte	45,8%
Pigmentatie	53,5%
Textuur/structuur	36,7%
Algemeen cosmetisch aspect	53,9%
Pijn/ jeuk	20,9%

Tabel 9. Gemiddelde percentages RCT's.

In onderstaande tabel (**tabel 10**) worden de gemiddelde percentages van verbetering bij verschillende symptomen weergegeven. Deze percentages zijn afkomstig van de resultaten uit de vier SR's.

Symptomen	Gemiddeld percentage verbetering
Roodheid	79,1 %
Plooibaarheid/elasticiteit	76%
Dikte	73,8%
Pigmentatie	73,8%

Tabel 10. Gemiddelde percentages SR's.

Discussie

In dit hoofdstuk wordt een kritische beschouwing gegeven op de onderzoekresultaten die staan beschreven in dit onderzoeksrapport, tevens wordt een kritische terugblik beschreven op gemaakte keuzes in het onderzoeksproces. De individuele discussies zijn terug te vinden in **bijlage 7**.

In dit onderzoeksrapport zijn in totaal drie RCT's beschreven. Alle drie de RCT's geven aan dat behandeling van littekens met de PDL effectief is. In alle RCT's wordt aangegeven dat de PDL effectief is in verbeteren van erytheem bij littekens. Ook werd verbetering gezien in elasticiteit, pigment, dikte en textuur (*Davari et al., 2012*; *Tierney et al., 2009*). De PDL lijkt, volgens *Yang et al., (2012)* ook effectief voor verbetering van pijn, jeuk, plooibaarheid en verzachten van weefsel. Wel hebben alle RCT's gebruik gemaakt van andere meetinstrumenten, waardoor vergelijking van verschillende effecten moeilijker wordt.

Het zou kunnen zijn dat het zo vroeg mogelijk behandelen van littekens meer effect heeft, dit blijkt uit onderzoek van *Davari et al., (2012)*, zij zagen verbetering van erytheem en elasticiteit, echter werd meer verbetering in pigment gezien bij littekens die later zijn behandeld. *Yang et al., (2012)* beschrijven dat zij geen relatie hebben gezien tussen de effectiviteit en de leeftijd van littekens. Opmerkelijk in het onderzoek van *Davari et al., (2012)* is dat ook onbehandelde gebieden vooruitgang hebben geboekt, weliswaar minder dan de behandelde gebieden, maar toch kan dit van invloed zijn op de resultaten wanneer een litteken uit zichzelf al hersteld.

Het zou kunnen dat het effect van de PDL afhankelijk is van de penetratiediepte, zo beschrijven *Tierney et al., (2009)* dat wanneer een grotere spotgrootte wordt gebruikt, een beter resultaat zou worden verkregen met betrekking tot stimulatie van collageen en wondgenezing.

Volgens *Davari et al., (2012)* was een betere huidreactie zichtbaar bij een hogere fluence (10-12 J/cm²), maar onderzoeken hebben aangetoond dat ook instellingen met een lagere fluence goed resultaat leverden. Wel waren bij hogere instellingen meer bijwerkingen. *Tierney et al., (2009)* hebben gewerkt op 7,5 J/cm² en *Yang et al., (2012)* op 10 J/cm². *Yang et al., (2012)* hebben dus met minder energie gewerkt dan de overige twee, echter hebben zij maar drie behandelingen uitgevoerd om tot het gewenste resultaat te komen en *Tierney et al., (2009)* en *Davari et al., (2012)* respectievelijk vier en zes. Hierdoor zou het mogelijk kunnen zijn dat met verschillende standen behandelresultaat kan worden verkregen.

Het is aannemelijk dat de PDL effectief is voor het in bedwang houden van groeicellen, zo zagen *Yang et al., (2012)* een afname in het aantal groeicellen, echter is dit niet onderzocht in de overige onderzoeken en daarom is het niet vergelijkbaar.

In het onderzoek van *Yang et al., (2012)* wordt gebruik gemaakt van antibioticacrème, dit kan een positief effect hebben op de wondgenezing, echter omdat geen vergelijking is gedaan is niet vast te stellen of gebruik van antibioticacrème effect heeft op de resultaten.

Een aandachtspunt in de studie van *Tierney et al., (2009)* is dat een variatie aanwezig was in dikte, textuur, hyperpigmentatie en het anatomisch gebied van littekens. Ook door het nemen van de helft van de littekens, voor vergelijking, werden verschillen gezien, omdat bijna elk litteken asymmetrisch was. Dit maakt de uitkomsten van de metingen onbetrouwbaarder, omdat littekens op deze manier niet goed te vergelijken zijn.

In dit onderzoeksrapport zijn in totaal vier systematic reviews beschreven. Drie van de vier SR's geven aan dat behandeling met de PDL effectief is bij behandeling van hypertrofische littekens en keloid. Zo bleek uit de studies van *Bouzari et al., (2007)* en *Leclère & Mordon, (2010)* dat littekens verbeteren in grootte, dikte, plooibaarheid, textuur en roodheid (vasculariteit) van littekens bij behandeling met de PDL. *Bouzari et al., (2007)* zagen deze verbetering vooral bij hypertrofische littekens, de behandeling van keloid met de PDL 585nm laat verschillende resultaten zien, maar de behandeling lijkt wel veelbelovend. Grote afname van jeuk en roodheid bij keloid werd gezien in de studie van *Durani et al., (2008)*. *Leclère & Mordon, (2010)* geven geen beschrijving van de onderzochte littekens, hierdoor is geen eenduidige vergelijking met de overige studies mogelijk.

Vrijman et al., (2011) waren als enige auteurs minder positief over het effect van de PDL bij hypertrofische littekens. Echter hebben *Vrijman et al., (2011)* het minst aantal studies geïnccludeerd in hun onderzoek, mogelijk dat dit effect heeft op de betrouwbaarheid van het onderzoek, omdat hierdoor het bewijs voor de werking van de PDL beperkter is.

Daarentegen hebben *Bouzari et al., (2007)* het meest aantal studies (24) met de PDL onderzocht, wat zou kunnen aangeven dat het onderzoek van *Bouzari et al., (2007)* betrouwbare resultaten weergeeft.

De juiste laserinstellingen zijn bij de SR's niet eenduidig naar voren gekomen. Uit de theorie is wel gebleken dat hemoglobine kan worden aangepakt met een laser welke een golflengte heeft in de buurt van 542nm. De PDL met 585nm of 595nm richt zich dan ook op hemoglobine, wat zou kunnen betekenen dat effecten van littekens kunnen worden verminderd door behandeling met de PDL. Tevens is uit één studie in het onderzoek van *Vrijman et al., (2011)* gebleken dat behandeling met de PDL 595nm met een pulsduur van 0,45ms effectiever was dan met 40ms op de dikte en de plooibaarheid van littekens, ook liet één studie matige verbetering zien op alle symptomen van littekens bij behandeling met de PDL 595nm met een pulsduur van 1,5-10ms, echter hebben andere auteurs geen onderscheid beschreven in het verschil in effecten van behandeling met verschillende milliseconden en ook in dit onderzoeksrapport is hier geen onderscheid in gemaakt. Volgens *Bouzari et al., (2007)* is de keuze van de fluence zeer belangrijk. De aanbevolen fluence bij de behandeling van hypertrofische littekens en keloid ligt tussen de 3,5-7,5 J/cm². De meeste auteurs in dit onderzoeksrapport hebben behandeld met een fluence variërend tussen de 3-8 J/cm², alleen in de studie van *Durani et al., (2008)* staat niet beschreven op welke fluence behandeld is. Omdat in dit onderzoeksrapport geen onderscheid is gemaakt in effecten bij verschillende behandelstanden, zal dit verder onderzocht moeten worden.

Bij alle studies waren de littekens aanwezig op verschillende anatomische locaties. *Bouzari et al., (2007)* tonen betere resultaten bij littekens in het gezicht, schouders en armen aan in vergelijking met littekens op de borst. Te verwachten is ook dat oude en jonge littekens anders reageren op laserbehandeling, echter een andere studie zag hier geen associatie in. Mogelijk is het effect van de behandeling afhankelijk van de behandellocatie en de leeftijd van littekens. In de overige SR's, gebruikt voor dit onderzoeksrapport, is dit niet beschreven en ook in dit onderzoeksrapport is geen rekening gehouden met de behandellocatie en de leeftijd van een litteken. Verder onderzoek zou dit moeten uitwijzen. Het effect op mestcellen staat ook nog ter discussie in de studie van *Bouzari et al., (2007)*, dit geldt ook voor pijn bij littekens.

In het onderzoek van *Vrijman et al., (2011)* is bij de meeste studies het erytheem gemeten, terwijl dit niet de belangrijkste symptomen van hypertrofische littekens zijn. In de overige onderzoeken is ook op andere symptomen gelet, echter verschilt dit per onderzoek, wat beoordeling van de effectiviteit van de PDL moeilijker maakt. Ook hebben maar twee van de vier SR's de resultaten weergegeven in percentages, de overige twee SR's hebben de effecten

alleen beschreven. Ook dit maakt het moeilijk om alle SR's betrouwbaar met elkaar te kunnen vergelijken.

Omdat drie van de vier SR's en alle RCT's positief zijn over de effectiviteit van de PDL en de resultaten van de SR's meer verbetering laten zien dan die van de RCT's, is het goed mogelijk dat de PDL effectief is in het verbeteren van chirurgische, hypertrofische littekens en keloid. Mogelijk zou de PDL kunnen worden ingezet bij de behandeling van chirurgische en hypertrofische littekens en keloid binnen de huidtherapie, als aanvulling op de bestaande therapieën om tot een zo goed mogelijk behandel-effect te komen.

Kritische terugblik

Omdat uit chirurgische littekens ook keloid en hypertrofische littekens kunnen ontstaan en naast de behandeling van hypertrofische littekens en keloid met de PDL ook chirurgische littekens kunnen worden behandeld met deze laser (*Nouri et al., 2003*), is in dit onderzoeksrapport ook het effect op chirurgische littekens beschreven, echter zijn geen SR's gevonden die specifiek gaan over chirurgische littekens. Dit heeft mogelijk effect op de betrouwbaarheid van de bevindingen. Wel zijn twee RCT's gevonden die gaan over behandeling met de PDL van chirurgische littekens en deze waren positief over het effect van de PDL op deze littekens. De gevonden SR's gingen tevens niet allemaal over hypertrofische littekens en keloid, maar over één van deze beiden en omdat dit onderzoeksrapport over beide littekens (en chirurgische littekens) gaat is gekozen om de resultaten uit SR's te verwerken in dit onderzoeksrapport.

Omdat littekens veelal een verschillend uiterlijk hebben, is afgebakend tot bovengenoemde littekens die veel overeenkomsten hebben. Om tot meer wetenschappelijke literatuur te komen, zijn de zoekstrategieën hierop aangepast.

In dit onderzoeksrapport is geen onderscheid gemaakt in verschillende huidtypes, mogelijk zijn de resultaten van de behandeling verschillend per huidtype, dit zou nader moeten worden onderzocht.

Twee van de vier SR's en één van de drie RCT's scoorden twijfelachtig bij de beoordeling volgens het CBO, dit kwam doordat soms te weinig informatie in de artikelen stond om de vragen te kunnen beantwoorden, dit maakt de artikelen minder betrouwbaar en mogelijk ook dit onderzoeksrapport. Omdat SR's een hoger niveau van betrouwbaarheid hebben in vergelijking tot RCT's, wegen de SR's zwaarder mee in de conclusie van dit onderzoeksrapport.

Conclusie

In dit onderzoeksrapport is de effectiviteit van behandeling met de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid onderzocht. Op de volgende onderzoeksvraag is antwoord gegeven:

'Wat is de effectiviteit van de pulsed dye laser bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid?'

Uit de wetenschappelijke literatuur kan worden geconcludeerd dat de PDL effect heeft bij bovengenoemde littekens. Wanneer gelet wordt op de roodheid van littekens is deze gemiddeld verbeterd met 50,7% in de RCT's en 79,1% in de SR's, voor de plooibaarheid/elasticiteit is dit 25,4% in de RCT's en 67% in de SR's, de dikte verbeterde met 45,8% in de RCT's en 73,8% in de SR's, de pigmentatie met 53,5% in de RCT's en met 73,8% in de SR's en de textuur/structuur werd gemeten in de RCT's en verbeterde met 36,7%. Het algemeen cosmetisch aspect is in één RCT gemeten en verbeterde met 53,9%, ook de pijn en jeuk zijn in één RCT gemeten en verbeterde met 20,9%. Omdat de resultaten van de SR's meer verbetering laten zien dan die van de RCT's en de SR's zwaarder wegen, is het goed mogelijk dat de PDL effectief is in het verbeteren van chirurgische, hypertrofische littekens en keloid.

Wanneer gekeken wordt naar de 60% effectiviteit die in dit onderzoeksrapport als effectief werd beschouwd, kan uiteindelijk worden geconcludeerd dat de PDL het meest effectief is in het verbeteren van roodheid, dikte, pigmentatie en plooibaarheid/elasticiteit van littekens.

Omdat niet alle wetenschappelijke artikelen de verbeteringen hebben weergegeven in percentages is bovenstaande conclusie niet geheel betrouwbaar, tevens hebben niet alle onderzoeken op dezelfde symptomen van littekens gelet, waardoor resultaten ontbreken. Echter hebben alle studies wel de resultaten beschreven en hieruit kan geconcludeerd worden dat de PDL effectief is in het verbeteren van chirurgische, hypertrofische littekens en keloid.

Het doel van dit onderzoek was om duidelijkheid te krijgen over de effectiviteit van de PDL bij littekens, dit om patiënten te kunnen voorzien van een goed advies over verschillende behandelmogelijkheden. Aan de hand van dit onderzoeksrapport is het nu mogelijk om patiënten van dit advies te voorzien.

Aanbevelingen

De resultaten in dit onderzoeksrapport tonen aan dat behandeling met de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid effectief is, echter kunnen een aantal aanbevelingen gegeven worden voor verbetering van effectiviteit van behandeling met de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid. Deze aanbevelingen staan hieronder beschreven.

De PDL kan effectief zijn voor het in bedwang houden van de CTFG, dit is belangrijk voor behandeling van keloid, echter zal verder onderzoek moeten uitwijzen hoeveel behandelingen nodig zijn en welke precieze instellingen van de PDL nodig zijn voor echte grote afname van groeicellen.

Aangetoond is dat de resultaten bij verschillende behandellocaties verschillend waren, mogelijk is het effect van behandeling afhankelijk van de behandellocatie. Dit zou nader moeten worden onderzocht.

Tevens verdient het aanbeveling onderzoek te doen naar effectiviteit van behandeling met de PDL bij jonge en oude littekens. Het is te verwachten dat oude en jonge littekens anders reageren op laserbehandeling. Mogelijk speelt de leeftijd van littekens een rol in de effectiviteit van de laserbehandeling.

Wanneer een grotere spotsize wordt gebruikt, zou meer penetratiediepte kunnen worden bereikt en dus een beter resultaat worden behaald. Verder onderzoek zou moeten uitwijzen of dit ook daadwerkelijk zo is.

Om te achterhalen op welke stand van de milliseconde de beste resultaten kunnen worden behaald wordt verder onderzoek naar het toepassen van verschillende instellingen van de milliseconde aanbevolen.

Het zou relevant kunnen zijn om behandelresultaten per huidtype te onderzoeken. In dit onderzoeksrapport is hier geen onderscheid in gemaakt. Mogelijk zijn de resultaten van de behandeling verschillend per huidtype.

En tot slot is het gezien de directe toegankelijkheid huidtherapie (DTH), welke sinds 1 januari 2011 geldt, van belang dat huidtherapeuten over kennis beschikken over alle behandelmogelijkheden van littekens. Omdat voorheen nog geen duidelijkheid is verkregen over de precieze effectiviteit van de PDL op chirurgische, hypertrofische littekens en keloid (*Alster & Zaulyanov-Scanlon, 2007*) wordt de PDL binnen de Huidtherapie nog niet veel ingezet. Daarom zou het aanbeveling verdienen binnen de opleiding Huidtherapie en tijdens eventuele nascholingen het gebruik van de PDL voor littekens te benoemen.

Literatuurlijst

Alster, T.S. & Tanzi, E.L. (2003). Hypertrophic Scars and Keloids. *American Journal of Clinical Dermatology*, 4, 235-243.

Alster, T. & Zauilyanov-Scanlon, L. (2007). Laser Scar Revision: A Review. *The American Society for Dermatologic Surgery*, 33, 131-140.

Berman, B. & Flores, F. (1998). The treatment of hypertrophic scars and keloids. *European Journal of Dermatology*, 8, 591-6.

Bouzari, N. , Davis, S.C. & Nouri, K. (2007). Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *International Journal of Dermatology*, 46, 80-88.

Chernoff, W.G. , Cramer, H. & Su-Huang, S. (2007). The Efficacy of Topical Silicone Gel Elastomers in the Treatment of Hypertrophic Scars, Keloid Scars, and Post-Laser Exfoliation Erythema. *Aesthetic Plastic Surgery*, 31, 495-500.

Dalton Medical (N.d.). Candela V-Beam Pulsed Dye Laser. Gevonden op 27 maart 2013 op: <http://www.daltonmedical.nl/daltonmedical/public.nsf/wpage/NL-Vbeam-pulseddyeelaser#desc>

Davari, P. , Gorouhi, F. , Hashemi, P. , Behnia, F. , Ghassemi, A. , Nasiri-Kashani, M. & Firooz, A. (2012). Pulsed dye laser treatment with different onset times for new surgical scars: a single-blind randomized controlled trial. *Lasers in Medical Science*, 27, 1095-1098.

Dermatix, (n.d.). Verminder de impact van ongewenste littekens. Gevonden op 27 maart 2013, op <http://fi.dermatix.net/nl/healthcare-professionals/scars>

Durani, P. & Bayat, A. (2008). Levels of evidence for the treatment of keloid disease. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 61, 4-17.

Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling, (n.d.). Formulier II voor het beoordelen van een Randomised Controlled Trial (RCT). Gevonden op 29 maart, op <http://dcc.cochrane.org/sites/dcc.cochrane.org/files/uploads/RCT.pdf>

Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling, (n.d.). Formulier Va voor het beoordelen van een Systematic Review van Randomised Controlled Trials. Gevonden op 29 maart, op <http://dcc.cochrane.org/sites/dcc.cochrane.org/files/uploads/SR-RCT.pdf>

Fearmonti, R., Bond, J., Erdmann, D. & Levinson, H. (2010). A review of Scar Scales and Scar Measuring Devices. *Journal of plastic surgery*, 10, 354-363.

Gauglitz, G.C. , Kunte, C. (2011). Empfehlungen zur Prävention und Therapie hypertropher Narben und Keloide. *Hautarzt*, 62, 337-346.

Harithy, Al, R. & Pon, K. (2012). Scar Treatment with Lasers: A Review and Update. *Medical Surgery*, 1, 69-75.

Jochems, A.A.F & Joosten, F.W.M.G. (2006). *Zakwoordenboek der Geneeskunde*. Doetinchem: Elsevier Gezondheidszorg.

Kaartinen, I.S. , Välisuo, P.O. , Bochko, V. , Alander, J.T. , Kuokkanen, H.O. (2011). How to assess scar hypertrophy – a comparison of subjective scales and Spectrocutometry: A new objective method. *Wound Repair and Regeneration*, 19, 316-323.

Kuiper, C. , Verhoef, J. , Cox, K. & de Louw, D. (2012). *Evidence-based practice voor paramedici: methodiek en toepassing*. Utrecht: Lemma.

Leclère, F.M. & Mordon, S.R. (2010). Twenty-five years of active laser prevention of scars: What have we learned? *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 12, 227-234.

Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten. (N.d.). Littekens. Gevonden op 1 maart 2013, op <http://www.huidtherapie.nl/littekens>

Nouri, K. , Elsaie, M.L. , Vejjabhinanta, V. , Stevens, M. , Patel, S.S. , Caperton, C. & Elgart, G. (2010). Comparison of the effects of short and long pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. *Lasers in Medical Science*, 25, 121-126.

Nouri, K. , Jimenez, G.P. , Harrison-Balestra, C. & Elgart, G.W. (2003). 585-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Surgical Scars Starting on the Suture Removal Day. *American Society for Dermatologic Surgery*, 29, 65-73.

Patridge, J. & Rumsey, N. (2003). Skin scarring: new insights may make adjustment easier. *British Medical Journal*, 5, 326(7392): 765.

Reish, R.G. & Eriksson, E. (2008). Scars: A Review of Emerging and Currently Available Therapies. *Plastic en Reconstructive surgery*, 122(4): 1068-78.

Sussman, G. (2010). Scars and Scarring. Gevonden op 27 maart 2013, op <http://www.healthcert.com.au/newsletter/2010-dec/Scars-and-Scarring-GPAdvice.pdf>

Tierney, E. , Mahmoud, B.H. , Srivastava, D. , Ozog, D. & Kouba, D.J. (2009). Treatment of Surgical Scars with Nonablative Fractional Laser versus Pulsed Dye Laser: A Randomized Controlled Trial. *Dermatologic Surgery*, 35, 1172-1180.

Vrijman, C. , van Drooge, A.M., Limpens, J. , Bos, J.D. , van der Veen, J.P.W. , Spuls, P.I. & Wolkerstorfer, A. (2011). Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *British Association of Dermatologists*, 165, 934-942.

Yang, Q. , Ma, Y., Zhu, R. , Huang, G. , Guan, M. , Avram, M.M. & Lu, Z. (2012). The Effect of Flashlamp Pulsed Dye Laser on the Expression of Connective Tissue Growth Factor in Keloids. *Lasers in Surgery and Medicine*, 44, 377-383.

Bijlagen

- Bijlage 1: Verklarende woordenlijst
- Bijlage 2: Zoekschema
- Bijlage 3: Stroomdiagram
- Bijlage 4: Kwalitatieve beoordelingen artikelen
- Bijlage 5: Datapreparatie
- Bijlage 6: Overzicht wetenschappelijke en overige artikelen
- Bijlage 7: Individuele discussie

1. Verklarende woordenlijst

CTFG: connective tissue growth factor. De CTFG is een groeifactor, een eiwit dat aanwezig is in de fibroblasten, betrokken bij de vorming van bindweefsel (wondgenezing). In gezond weefsel is CTFG niet aanwezig, het wordt wel gezien bij fibrotisch weefsel (keloid) (Yang *et al.*, 2012).

Cutometer: is een meetinstrument dat de huidelasticiteit van een litteken meet. Het is een betrouwbaar hulpmiddel om de kenmerken van het littekenweefsel te meten, hoe de elasticiteit is en of het litteken neiging heeft tot uitbreiding. Dit meetinstrument wordt toegepast om de effecten van een behandeling te meten (Fearmonti *et al.*, 2010).

Doelchromofoor: is molecuul gebonden aan een eiwit, dat verantwoordelijk is voor absorptie en emissie van licht. Bij laser vangt deze licht van een bepaalde golflengte op en absorbeert dit. Doelchromofoor kan bijvoorbeeld zijn pigment of hemoglobine (Jochems & Joosten, 2006).

Erytheem: roodheid (Jochems & Joosten, 2006).

Fluence: Joule (J), de energie van een laser (Jochems & Joosten, 2006).

Melanocyt stimulerend hormoon: stimuleert de productie en afgifte van melanine door melonocyten in de huid. Dit is van invloed op het ontstaan van pigmentaties (Jochems & Joosten, 2006).

Mexameter: is een meetinstrument dat het pigment en het erytheem van een litteken meet (Fearmonti *et al.*, 2010).

ms: milliseconde, pulsduur.

NAFL: niet-ablatieve fractional laser.

nm: nanometer.

Nodulair: knobbelachtig (Jochems & Joosten, 2006).

RCT: randomised controlled trial.

Reactie fase: de huid reageert op de verwonding die aanwezig is (Jochems & Joosten, 2006).

Regeneratie fase: de onderliggende huid groeit weer dicht (Jochems & Joosten, 2006).

Rijpsingsfase: de opperhuid gaat er weer zo uit zien als voor de verwonding, al dan niet met een litteken (Jochems & Joosten, 2006).

Selectieve fotothermolyse: selectief verhitten van haarzakjes, doordat de haarzakjes het licht absorberen (Nouri *et al.*, 2010).

SR: systematic review.

Vancouver Scar Scale

De Vancouver Scar Scale is een methode om het cosmetische aspect van een litteken te meten (Leclère & Mordon, 2010). In onderstaande tabel (tabel 11) is de Vancouver Scar Scale weergegeven.

Vancouver Scar Scale		
Pigmentatie	0	Normale kleur
	1	Hypopigmentatie
	2	Hyperpigmentatie
Vascularisatie	0	Normale kleur
	1	Roze (lichte stijging lokale bloedtoevoer)
	2	Rood (verhoogde stijging lokale bloedtoevoer)
	3	Paars (abnormale stijging lokale bloedtoevoer)
Plooibaarheid	0	Normaal
	1	Soepel (flexibel met lichte weerstand)
	2	Weerstand
	3	Verhoogde weerstand (moeilijk te verschuiven)
	4	Verstrengeling (niet te verschuiven)
	5	Contracturen (bewegingsbeperkingen)
Dikte	0	Normaal (vlak)
	1	<2mm
	2	>2mm en <5mm
	3	>5mm

Tabel 11. Vancouver Scar Scale (Leclère & Mordon, 2010).

VSS: Vancouver Scar Scale.

5-point grading scale: is een meetinstrument dat dyspigmentatie, dikte, textuur en het cosmetisch aspect van een litteken meet, waarbij 1= slechte litteken genezing, litteken komt niet overeen met de omliggende huid en 5= uitstekende wondgenezing, litteken komt overeen met de omliggende huid (Tierney et al., 2009).

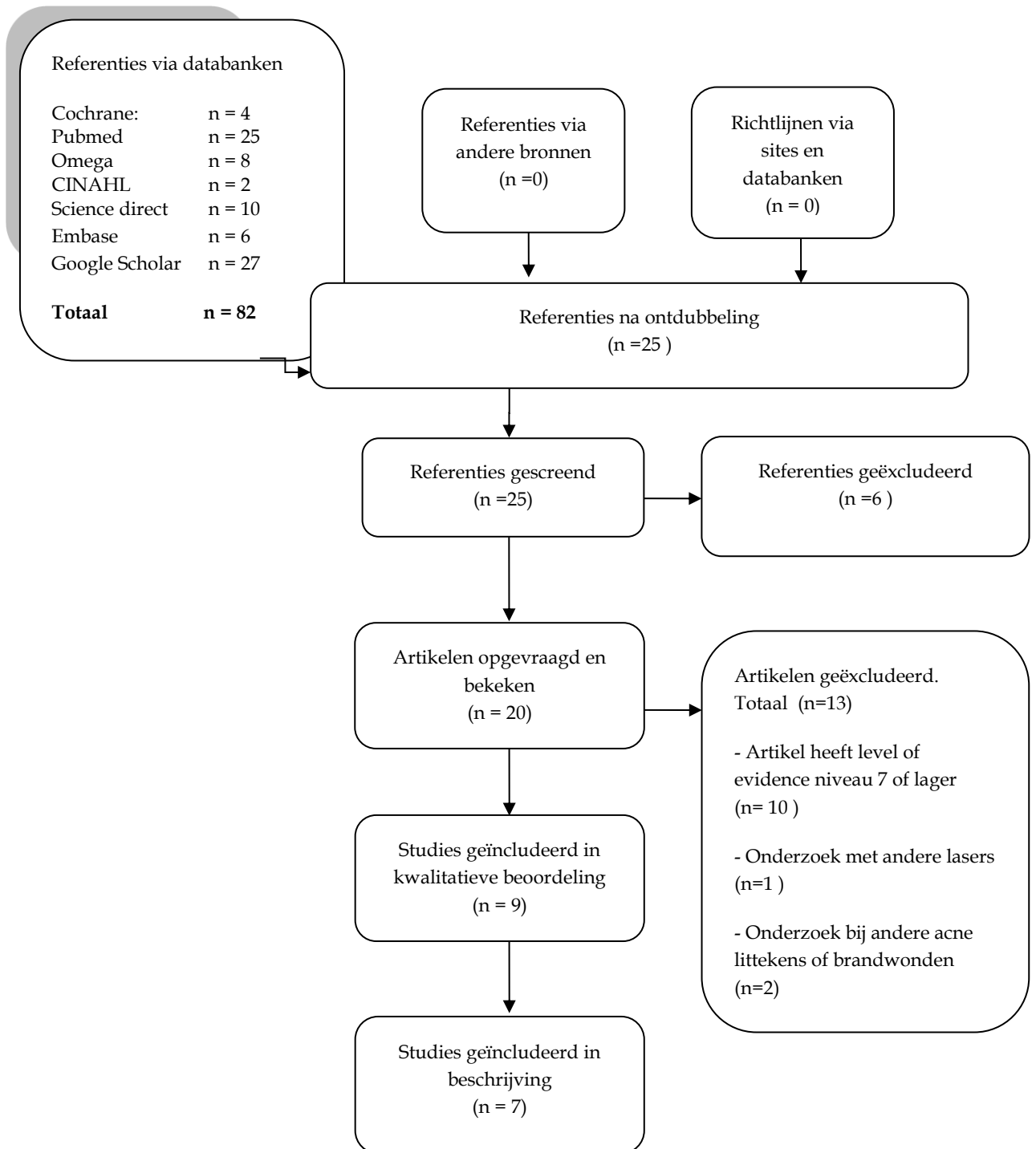
2. Zoekschema

Databank	Zoektermen	Limits	Hits	Gelezen artikelen	Bruikbare artikelen	Bruikbaar na ontdubbeling
Pubmed	Pulsed dye laser Cicatrix	Vanaf 2007, RCT,CCT, review, SR, clinical trial, meta-analysis, Humans	23	13	7	1
	("Lasers, Dye"[Mesh]) AND "Cicatrix"[Mesh]	Vanaf 2007, RCT,CCT, review, SR, clinical trial, meta-analysis, Humans	15	7	6	5
	("Keloid"[Mesh]) AND "Lasers, Dye"[Mesh]	Vanaf 2007, RCT,CCT, review, SR, clinical trial, meta-analysis, Humans	4	3	3	0
	((("Lasers, Dye"[Mesh]) AND "Atrophy"[Mesh]) AND "Cicatrix"[Mesh])	Vanaf 2007, RCT,CCT, review, SR, clinical trial, meta-analysis, Humans	0	0	0	0
	("Cicatrix, Hypertrophic"[Mesh]) AND "Lasers, Dye"[Mesh]	Vanaf 2007, RCT,CCT, review, SR, clinical trial, meta-analysis, Humans	4	2	2	0
Omega	<u>pulsed dye laser</u> [woordstam] in alle velden AND <u>hypertrophic scars</u> [woordstam] in titel	Publicatie 2007-2013	24	8	5	1
Cochrane	Pulsed dye laser cicatrix	from 2007 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials	5	4	4	0
Cinahl /Ebsco host	Pulsed dye laser AND cicatrix	2007-2013	8	2	2	0
Science direct	Keloid disease AND pulsed dye laser treatment	2007-2013, Journal, Exclude: topics, "atopic dermatitis,graduate school,skin cancer,skin neoplasm,acne scarring,laser resurfacing,psoriatic arthritis,ultra violet") AND	62	10	2	1

		EXCLUDE(topics, "acne vulgaris,nlt17 5 group,pdt+dw treatment,pelleve procedure,plasma skin") AND EXCLUDE(topics, "molluscum contagiosum,nail psoriasis,new therapeutics,new treatment,pdt+dw treatment,plast reconstr")				
Embase	Pulsed dye laser and scars	2007-2013	93	6	3	2
Google Scholar	Pulsed dye laser and scars	2007-2013	2.310	14	12	4
	Pulse dye laser and hypertrophic scars	2007-2013	1.100	13	13	6
						Totaal 20 artikelen

Tabel 12. Zoekschema.

3. Stroomdiagram



Figuur 1. Stroomdiagram wetenschappelijke artikelen.

4. Kwalitatieve beoordeling artikelen

Om tijdens de zoektocht naar wetenschappelijke artikelen te achterhalen om wat voor 'n soort artikel het ging, zijn de artikelen beoordeeld met behulp van de beoordelingslijsten van CBO (*Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling, n.d.*). Aan de hand van een aantal vragen uit deze CBO-richtlijn is de level of evidence aan de artikelen toegekend. Hieronder staan de antwoorden op de vragen uit de CBO-richtlijn beschreven.

Randomized controlled trial

Artikel 1: Davari, P., Gorouhi, F., Hashemi, P., Behnia, F., Ghassemi, A., Nasiri-Kashani, M. & Firooz, A. (2012). Pulsed dye laser treatment with different onset times for new surgical scars: a single-blind randomized controlled trial. *Lasers in Medical Science*, 27, 1095-1098.

Artikel 2: Nouri, K., Elsaie, M.L., Vejjabhinanta, V. Stevens, M., Patel, S.S., Caperton, C. & Elgart, G. (2010). Comparison of the effects of short and long pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. *Lasers in Medical Science*, 25, 121-126.

Artikel 3: Nouri, K., Jimenez, G.P., Harrison-Balestra, C. & Elgart, G.W. (2003). 585-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Surgical Scars Starting on the Suture Removal Day. *American Society for Dermatologic Surgery*, 29, 65-73.

Artikel 4: Tierney, E., Mahmoud, B.H., Srivastava, D., Ozog, D. & Kouba, D.J. (2009). Treatment of Surgical Scars with Nonablative Fractional Laser versus Pulsed Dye Laser: A Randomized Controlled Trial. *Dermatologic Surgery*, 35, 1172-1180.

Artikel 5: Yang, Q., Ma, Y., Zhu, R., Huang, G., Guan, M., Avram, M.M. & Lu, Z. (2012). The Effect of Flashlamp Pulsed Dye Laser on the Expression of Connective Tissue Growth Factor in Keloids. *Lasers in Surgery and Medicine*, 44, 377-383.

	Vraag 1	2	3	4	5	6	7	8	9	Valide en toepasbaar
Artikel										
1.	Nee	T.w.i.	Nee	T.w.i.	Ja	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	Voldoende
2.	Nee	T.w.i.	Nee	T.w.i.	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	Ja	Voldoende
3.	Nee	T.w.i.	Nee	Nee	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	Ja	Voldoende
4.	Nee	T.w.i.	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Voldoende
5.	Nee	T.w.i.	Nee	T.w.i.	Ja	Ja	Nee	T.w.i.	Ja	Twijfelachtig

Tabel 13. Uitkomsten randomized controlled trials.

Systematic review

Artikel 6: Bouzari, N., Davis, S.C. & Nouri, K. (2007). Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. *International Journal of Dermatology*, 46, 80-88.

Artikel 7: Leclère, F.M. & Mordon, S.R. (2010). Twenty-five years of active laser prevention of scars: What have we learned? *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 12, 227-234.

Artikel 8: Vrijman, C., van Drooge, A.M., Limpens, J., Bos, J.D., van der Veen, J.P.W., Spuls, P.I. & Wolkerstorfer, A. (2011). Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *British Association of Dermatologists*, 165, 934-942.

Artikel 9: Durani, P. & Bayat, A. (2008). Levels of evidence for the treatment of keloid disease. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 61, 4-17.

	Vraag 1	2	3	4	5	6	7	8	Valide en toepasbaar
Artikel									
6.	Ja	Ja	T.w.i.	T.w.i.	Ja	T.w.i.	Ja	T.w.i.	Twijfelachtig
7.	Ja	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	T.w.i.	Ja	T.w.i.	Twijfelachtig
8.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
9.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	T.w.i.	Ja	Voldoende

Tabel 14. Uitkomsten systematic reviews.

Om te bepalen welk niveau een artikel heeft, is gebruik gemaakt van de Level of Evidence volgens de indeling van Chris Kuiper, deze staat hieronder weergegeven (**tabel 14**).

Een indeling uit Chris Kuiper is:	
Niveau 1	systematische review met statistische pooling (=meta-analyse) (veel verschillende betrouwbare onderzoeken bevestigen dezelfde feiten)
Niveau 2	systematische review (alle feiten uit vele verschillende betrouwbare onderzoeken zijn geordend)
Niveau 3	grote gerandomiseerde studie (RCT) (feiten komen uit een groot opgezet en blind onderzoek)
Niveau 4	kleine RCT (feiten komen uit een klein en blind onderzoek)
Niveau 5	gecontroleerde studie (feiten komen uit een onderzoek met een controlegroep)
Niveau 6	richtlijnen en dergelijke (betrouwbare informatie is tot voorschrift verwerkt)
Niveau 7	opinie van een geraadpleegde expert (informatie berustend op vertrouwen in de kennis van de expert)

Tabel 15. Level of Evidence (Kuiper et al., 2012).

5. Datapreparatie

Alle wetenschappelijke artikelen (negen stuks) zijn verwerkt in onderstaande datapreparaties. Hierin staat onder andere de interventie die toegepast werd in het betreffende onderzoek beschreven, met de daarbij horende meetmethode, resultaten, conclusie en discussie.

Randomized controlled trials

Auteurs, titel, jaartal	Davari, P., Gorouhi, F., Hashemi, P., Behnia, F., Ghassemi, A., Nasiri-Kashani, M. & Firooz, A. Pulsed dye laser treatment with different onset times for new surgical scars: a single-blind randomized controlled trial. 2012
Level of evidence	4
Design	Gerandomiseerde gecontroleerde trial.
Patiëntenpopulatie	10 vrouwelijke patiënten, van 23-47 jaar (huidtypen II-IV) met postoperatieve lineaire littekens (op de buik) langer dan 6 cm.
Exclusie	– Patiënten jonger dan 18 jaar; – Patiënten met een geschiedenis van fotodermatosen, licht gevoeligheid of nadelige reacties op de laser.
Interventie	Elk litteken is onderverdeeld in drie gelijke gebieden. Twee gebieden zijn willekeurig aangewezen om te worden behandeld, het overgebleven gebied is niet behandeld (controle). Eén deel is behandeld met de PDL op de dag dat de hechtingen zijn verwijderd (vroeg behandeling), het andere deel is negen weken nadat de hechtingen zijn verwijderd behandeld met de PD (late behandeling). De behandeling is uitgevoerd met 595nm op een fluence van 10-12 J/cm², 7mm spotgrootte en een overlap van 10%, een puls duur van 1,5ms met een dynamisch koelsysteem. Behandelingen zijn uitgevoerd in zes keer met tussenpozen van drie weken. Advies voor patiënten: gebruik van zonnebrandcrème op de littekens en verdere blootstelling aan zon vermijden.
Meetmethode	Een onafhankelijke geblindeerde arts heeft geëvalueerd op pigmentatie en erytheem met een Mexameter (MX 18) en de elasticiteit met een Cutometer (MPA580). De metingen van alle behandelde gebieden zijn één maand na de laatste behandeling uitgevoerd.
Follow-up	Ja.
Resultaten	Zeven van de tien patiënten hebben het onderzoek afgemaakt. Eén patiënt was ontevreden over de behandeling en de overige twee patiënten waren niet bij de follow-up aanwezig. Pigmentatie, erytheem en elasticiteit (plooibaarheid) zijn weergegeven in een tabel.

	Voor het weergeven van de verbetering van het litteken is de volgende volgorde aangehouden: vroege behandeling (gebied 1), late behandeling (gebied 2) of geen behandeling (gebied 3). De getallen tussen de haakjes geven de mediaan weer. Het percentage geeft weer, hoeveel meer resultaat behaald is ten opzichte van de mediaan. Pigmentatie <i>Gebied 1:</i> 281 (132) → 53% <i>Gebied 2:</i> 237 (91) → 61,6% <i>Gebied 3:</i> 226 (173) → 23,5% <i>($p > 0,05$)</i> Erytheem <i>Gebied 1:</i> 455 (125) → 72,5% <i>Gebied 2:</i> 432 (178) → 58,8% <i>Gebied 3:</i> 345 (208) → 39,7% <i>($p > 0,05$)</i> Elasticiteit <i>Gebied 1:</i> 0,357 (0,238) → 33,3% <i>Gebied 2:</i> 0,246 (0,203) → 17,5% <i>Gebied 3:</i> 0,353 (0,197) → 44,2% <i>($p > 0,05$)</i> Geen van de patiënten heeft blijvende bijwerkingen overgehouden aan de behandeling. Alle patiënten klaagden wel over purpura, pijn en erytheem, maar deze symptomen waren al na een paar dagen na de behandeling verdwenen. Geen van de patiënten heeft hierover geklaagd bij de onbehandelde delen.
Conclusie	De resultaten bij de littekens met behandeling waren beter dan de niet behandelde littekens, maar onderling tussen de behandelingen is weinig verschil geconstateerd. Ook was een betere huidreactie zichtbaar bij hogere fluence instellingen, maar onderzoeken hebben aangetoond dat ook instellingen met lagere fluence goed resultaat leverden. Wel waren bij hogere instellingen meer bijwerkingen.
Discussie	Wanneer gekeken wordt naar de verschillende onderzoeken, zijn verschillende tegenstrijdige resultaten waargenomen. Dit kan komen door verschillende laser instellingen, meetmethoden en de conclusie ervan. Ook de patiënten demografie, steekproefgrootte en locatie van het litteken hebben een rol gespeeld. Verschil in benadering van meetmethode, door objectieve of kwantitatieve metingen van pigmentatie, vasculariteit en elasticiteit hebben meegespeeld.

Auteurs, titel, jaartal	Nouri, K., Elsaie, M.L., Vejjabhinanta, V. Stevens, M., Patel, S.S., Caperton, C. & Elgart, G. Comparison of the effects of short and long pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. 2010
Level of evidence	3
Design	Gerandomiseerde gecontroleerde trial.
Patiëntenpopulatie	20 patiënten, mannen en vrouwen (ouder dan 18 jaar) met huidtype I-IV en met postoperatieve lineaire littekens (van ten minste 2,1cm lang).
Exclusie	- Andere vormen van littekenbehandeling gedurende het onderzoek.
Interventie	De littekens zijn willekeurig verdeeld in drie gelijke gebieden. De drie gebieden hebben ieder een andere behandeling gekregen. Twee gebieden werden behandeld met de 585nm pulsed dye laser (PDL) met een 7mm spotgrootte op 4,0 Joule, 1 gebied bleef onbehandeld (controle). Een van de behandelde gebieden is gelaserd met een lange pulse van 1,5ms (585nm) en het andere gebied met een korte puls duur van 450 µs (microseconde). De eerste behandeling met de laser vond gelijk plaats nadat de hechtingen uit de wond waren verwijderd. De behandeling vond maandelijks plaats gedurende drie maanden. Ook zijn er evaluaties uitgevoerd (voor iedere behandeling en één maand na de laatste behandeling).
Meetmethode	Foto's en littekens van de patiënten zijn geëvalueerd door een geblindeerde examiner. Dit is gebeurd aan de hand van de Vancouver scar scale (VSS) en de cosmetic visual analog scale (CVAS). Ook zijn er bipten van vijf willekeurige patiënten genomen, van elk gebied (van het litteken) om zo de histologische veranderingen te kunnen beoordelen. Statistische analyse van de data is bereikt door het gebruik van McNemar's test om te bepalen of er vooruitgang is geboekt op de VSS score van de littekens in elk van de drie groepen.
Follow-up	-
Resultaten	Een significante verbetering tussen de behandelde en onbehandelde gebieden was zichtbaar (ten gunste van het behandelde gebied). Zowel de korte (92%) als de lange puls (89%) liet een verbetering zien op de VSS, vergeleken met het controlegebied (67%). Verder was voor de individuele parameters van de VSS een significant ($p<0.05$) verschil zichtbaar tussen het controle gebied

	en het behandelde gebied van alle parameters, maar waren geen statistische significante verschillen zichtbaar tussen de korte- en lange pulsen op de behandelde gebieden. In het algemeen cosmetisch aspect was geen verschil bij het eerste bezoek tussen de groepen. Bij bezoek 2-4 werd voor zowel het behandelde gebied met korte- en lange pulsen, een significant verschil waargenomen ten opzichte van het controle gebied. Maar tussen de twee behandelgebieden zat weer geen verschil.
Conclusie	De PDL is veilig en effectief gebleken in het verbeteren van de kwaliteit van het cosmetische aspect van chirurgische littekens (huidtype I-IV), wanneer wordt begonnen met laseren op de dag dat de hechtingen worden verwijderd. Behandeling met zowel de korte als de lange puls duur van de 585nm geeft resultaat in de verbetering van het litteken. Geen verschil is gezien tussen de twee verschillende puls duren. Verder onderzoek is noodzakelijk om te bekijken of andere parameters voor verbetering zorgen bij postoperatieve littekens.
Discussie	Verschillende factoren, zoals fluence, de spotgrootte, de locatie van het litteken en hoelang het litteken aanwezig is, zijn van invloed op de keuze van een laserbehandeling. Behandeling met PDL is populair voor postoperatieve littekens. Deze laser is uniek door zijn hoge energie in een korte tijdsduur, dit zorgt voor selectieve fotothermolyse. Vaak wordt de PDL ingezet voor vasculaire laesies (naevus flammeus, haemangioma en teleangiëctasieën in het gezicht), maar deze laser is ook vaak gebruikt voor het succesvol behandelen van keloid en hypertrofisch littekenweefsel. Een ander onderzoek toonde aan dat ook klinische vooruitgang zichtbaar is bij het behandelen met de PDL van hypertrofische littekens.

Auteurs, titel, jaartal	Nouri, K., Jimenez, G.P., Harrison-Balestra, C. & Elgart. G.W. 585-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Surgical Scars Starting on the Suture Removal Day. 2003
Level of evidence	4
Design	Gerandomiseerde gecontroleerde trial.
Patiëntenpopulatie	11 patiënten (7 vrouwen, 4 mannen) met een leeftijd van 38-67 jaar (gemiddeld 55 jaar), huidtype I-IV met postoperatieve lineaire littekens groter dan 2cm.
Exclusie	-
Interventie	Elk litteken werd in twee helften verdeeld, waarvan de ene helft een behandeling met de PDL 585nm ontving op stand 450microseconde, 3,5J/cm ² en met een spotgrootte van 10mm en 10% overlap en de andere helft bleef onbehandeld (controle gebied). De beide helften werden willekeurig geselecteerd voor behandeling of geen behandeling. De laserbehandeling vond gelijk plaats na het verwijderen van de hechtingen. Elke patiënt werd drie keer behandeld met de laser, met een interval van 4-10 weken.
Meetmethode	Voorafgaand aan de tweede en derde behandeling en één maand na de laatste behandeling werden de littekens geanalyseerd door een geblindeerde effectbeoordelaar d.m.v. het maken van foto's, het evalueren m.b.v. de VSS en het beoordelen van het uiterlijk van het litteken m.b.v. de Visual Analog Scale (0-10). Tot slot zijn één maand na de laatste laserbehandeling van drie willekeurig gekozen littekens bipten genomen van de behandelde en niet-behandelde helften van het litteken, welke werden beoordeeld door een geblindeerde dermatopatholoog op de aan-/afwezigheid van fibrose in de littekens.
Follow-up	De laatste analyse van het litteken werd één maand na de laatste behandeling gedaan.
Resultaten	Vancouver Scar Scale Na drie behandelingen met de 585nm PDL lieten alle behandelde littekens betere resultaten zien in de VSS dan de controle gebieden. Over alle parameters van de VSS gezien werd een verbetering van 54% in de behandelde gebieden gezien en een verbetering van 10% in de controle gebieden ($p=0,0002$). Als naar elke parameter van de VSS op zich wordt gekeken dan was de meeste verbetering te zien bij de plooibaarheid en de vasculariteit van de littekens behandeld met de PDL. De <i>vasculariteit</i> verbeterde bij 54% van de behandelde littekengebieden en bij 8% van de controle gebieden ($p=0,002$). 38% van de behandelde littekengebieden had een normale vascularisatie na de behandelingen en bij geen van de controle gebieden was de vasculariteit normaal. De <i>plooibaarheid</i> verbeterde bij 64% van de behandelde littekengebieden en bij 1% van de controle gebieden ($p=0,002$). 62% van de behandelde littekengebieden had een normale plooibaarheid na de behandelingen en bij geen van de controle gebieden was de plooibaarheid normaal. Geen significante verschillen werden gezien in pigmentatie en dikte tussen de behandelde en controle gebieden.

	Visual Analog Scale (0-10) De behandelde gebieden (7,3) scoorden significant beter dan de controle gebieden (5,2), ($p=0,016$). Geen bijwerkingen of symptomen zijn ontstaan in de behandelde en controle gebieden. Histologie Bij de behandelde gebieden was een normaal aantal aan fibroblasten zichtbaar met losse, golfende collageen vezels in de oppervlakkige dermis. De controle gebieden lieten meer unidirectioneel collageen zien met klinische en histologische fibrose. De behandelde gebieden lieten meer oppervlakkige elastineproductie zien dan de controle gebieden. De behandelde gebieden lieten significant betere resultaten zien dan de controle gebieden ($p=0,037$).
Conclusie	De PDL 585nm is effectief en veilig voor het verbeteren van chirurgische littekens bij patiënten met huidtype I-IV, wanneer gestart wordt op de dag dat de hechtingen zijn verwijderd.
Discussie	In deze studie is gekozen voor het gebruik van een lage fluence en een grote spotgrootte (dat tot diepere penetratie leidt), dit heeft geleid tot significante verbeteringen en geen bijwerkingen. Het is mogelijk dat door het meteen behandelen met de PDL na het verwijderen van de hechtingen bij een chirurgisch litteken wordt voorkomen dat een rood hypertrofisch litteken of keloid ontstaat. De meeste studies zijn geen voorstander van het behandelen van littekens tot twee maanden oud, omdat de wond dan nog niet volledig is genezen. Echter, deze studie heeft aangetoond dat het beginnen met laseren met een non-ablatieve laser, zoals de PDL, op de dag van het verwijderen van de hechtingen juist de meest optimale tijd is. Hoewel deze studie aanzienlijke verbetering van de behandelde gebieden aantoonde, verbeterde niet alle littekens in dezelfde mate. Gespeculeerd kan worden dat de locatie van de littekens een belangrijke rol heeft gespeeld in de mate van verbetering van het litteken na behandeling met de PDL. In deze studie lieten littekens in het gezicht, op de schouders en op de armen meer verbetering zien dan littekens in de nek of op de borst, wel lieten deze littekens ook betere resultaten zien dan de controle gebieden. Daarom wordt het gebruik van de PDL ook in deze gebieden aangeraden. Alle patiënten in deze studie hadden huidtype I-IV. Dit is belangrijk omdat melanine net als hemoglobine een chromofoor is van de PDL 585nm. In een eerdere studie waar de PDL 585nm werd gebruikt voor behandeling van striae bij patiënten met huidtype IV-VI ontstond er post inflammatoire hyperpigmentatie. Daarom moeten littekens bij patiënten met huidtype IV-VI voorzichtig worden behandeld met de PDL, totdat meer onderzoek is gedaan naar het ontstaan van post inflammatoire hyperpigmentatie na behandeling met de PDL. In deze studie zijn ook vijf patiënten met huidtype IV behandeld en bij hen is geen post inflammatoire hyperpigmentatie waargenomen. Misschien is het gebruik van de PDL met een langere pulsduur en/of dynamische koeling veiliger voor patiënten met huidtype IV-VI. Dit zouden toekomstige studies moeten uitwijzen.

Auteurs, titel, jaartal	Tierney, E., Mahmoud, B.H., Srivastava, D., Ozog, D. & Kouba, D.J. Treatment of Surgical Scars with Nonablative Fractional Laser versus Pulsed Dye Laser: A Randomized Controlled Trial. 2009
Level of evidence	4
Design	Gerandomiseerde gecontroleerde trial.
Patiëntenpopulatie	12 patiënten met 15 littekens behandeld na Moh's chirurgie bij huidkanker op het gezicht, nek, borst en rug.
Exclusie	- Andere gelijktijdige behandeling van de betrokken huidgebieden; - Neiging tot keloïd vorming; - Recent gebruik van retinoïden; - Zwangerschap; - Gebruik immunosuppressiva; - Andere voorafgaande laserbehandeling voor het litteken.
Interventie	De ene helft van het litteken is behandeld met een 1,550nm nonablatieve fractional laser (NAFL) en de andere helft is behandeld met de 595-nm PDL. Het te behandelen gebied is schoongemaakt met een milde reiniging en alcohol pads. 30% lidocaïne zalf is een half uur voor behandeling met de PDL en fractional laser opgebracht. Instellingen PDL: fluence 7,5J/cm² met een pulseduur van 0,45ms en 10x3 mm spotgrootte. Patiënten waren geblindeerd voor welk deel van het litteken met welke laser werd behandeld. Vier behandelingen zijn uitgevoerd met tussenpozen van twee weken.
Meetmethode	Een geblindeerde effectbeoordelaar heeft de uitkomsten geëvalueerd. Gekeken is naar dyspigmentatie, dikte, textuur en het cosmetisch aspect (5-point grading scale). Dit is gedaan voor het begin van het onderzoek, na elke laser behandeling en één maand nadat de laatste laser behandeling heeft plaatsgevonden. Patiënten zijn gevraagd om te beoordelen welk deel van het litteken het meest was verbeterd.
Follow-up	Eén maand na de behandeling.
Resultaten	Na een serie van vier behandelingen met tussenpozen van twee weken, zijn meer verbeteringen zichtbaar in het deel van de chirurgische littekens behandeld met de NAFL (een algemene verbetering van 75,9% versus de PDL met 53,9%, $p<0,001$). <i>Pigmentatie:</i> bij de evaluatie na één maand was meer verbetering zichtbaar bij het deel dat door de NAFL is behandeld ten op zichte van de PDL. Vier littekens met hypopigmentatie waren bij de NAFL 64,2% verbeterd en bij PDL 45,8%, ($p<0,05$). <i>Dikte:</i> NAFL verbeterde met 86,8% en de PDL met 45,8% ($p<0,001$).

	<i>Litteken structuur:</i> NAFL verbeterde met 73,2% en PDL met 52,5% ($p<0,001$). <i>Cosmetisch aspect:</i> NAFL verbeterde met 75,6% en PDL met 53,9% ($p<0,001$). De bijwerkingen bij de NAFL waren milde pijn gedurende de behandeling en na de behandeling was matig erytheem en oedeem zichtbaar, dat binnen twee tot vier dagen verdwenen was. Hoewel patiënten meer pijn hadden bij de NAFL, gaf dit geen voorkeur tot de andere laser. Alle patiënten die pijn ondervonden, hadden voorkeur voor de NAFL in vergelijking tot de PDL. De bijwerkingen van de PDL waren ook matig en beperkt tot erytheem en purpura.
Conclusie	De NAFL is meer effectief gebleken dan behandeling met PDL. Het is aannemelijk dat de penetratie diepte van de NAFL voor meer verbetering zorgt.
Discussie	Met de PDL is het mogelijk om de pigmentatie, de dikte en de textuur van chirurgische littekens te verbeteren. In deze studie kwam naar voren dat in vergelijking met de NAFL, de PDL minder effectief was, maar behandeling met de PDL heeft wel degelijk resultaten aangetoond, vooral voor erythemateuze littekens. Na twee behandelingen was al resultaat zichtbaar. Limiet van deze studie: variatie in dikte, textuur en hyperpigmentatie van de littekens en het anatomisch gebied van het litteken. Ook door het nemen van de helft van een litteken voor vergelijking, waren verschillen zichtbaar, omdat bijna elk litteken asymmetrisch was. Wanneer een grotere spotgrootte gebruikt zou worden, zou meer penetratiediepte bereikt worden en waarschijnlijk beter resultaat worden verkregen met betrekking tot stimulatie van collageen en wondgenezing.

Auteurs, titel, jaartal	Yang, Q., Ma, Y., Zhu, R., Huang, G., Guan, M., Avram, M.M. & Lu, Z. The Effect of Flashlamp Pulsed Dye Laser on the Expression of Connective Tissue Growth Factor in Keloids. 2012
Level of evidence	3
Design	Gerandomiseerde gecontroleerde trial.
Patiëntenpopulatie	26 patiënten (14 vrouwen, 12 mannen, leeftijd van 18-65 jaar) met ten minste twee vergelijkbare keloïd littekens (dezelfde locatie, textuur, verschijning en de leeftijd van het litteken) of één groot keloïd litteken dat makkelijk onder te verdelen is in twee delen. Veertien patiënten met huidtype III en twaalf met huidtype IV. Het keloïd litteken was veelal gelokaliseerd op de borst of in het gebied rondom de scapula.
Exclusie	– Gediagnostiseerde kanker, auto-immuun ziekten, inwendige ziekten, gebruik van antistollingsmiddelen, psychoses, andere systemische ziekten; – Zes maanden voor de studie al behandeld zijn voor keloïd, actieve infectie of inflammatie in het gebied dat onderzocht wordt; – Zwangerschap, borstvoeding geven; – Een gelijktijdige behandeling voor andere huidlaesies.
Interventie	De meeste patiënten hadden twee vergelijkbare keloïd littekens, bij de overige patiënten is behandeld op één groot litteken. Er zijn drie behandelingen met de PDL 595nm op het ene (of de ene helft van het) litteken uitgevoerd, met een puls duur van 1,5ms, een spot grootte van 7mm en een fluence van 10J/cm², het andere litteken (of de andere helft) bleef onbehandeld (controlegebied). Behandelingen zijn uitgevoerd met tussenpozen van 3-4 weken. Stansbipten zijn afgenomen bij het behandelde en niet behandelde gebied (voor de eerste behandeling en na de laatste behandeling). Bij de bipten is gekeken naar de groeifactor van keloïd weefsel (CTFG). Op het behandelde gebied is een antibioticacrème aangebracht (2xdd), totdat het weefsel compleet genezen was.
Meetmethode	Vergelijkingen zijn gedaan voor en na de behandeling (volgens de VSS), door een geblindeerde dermatoloog. Foto's zijn genomen bij elk bezoek. Ook is de patiënt gevraagd om bijwerkingen van de behandeling te noteren: blaren, erytheem, hypopigmentatie, hyperpigmentatie, pruritus, pijn, inflammatoire en verergering van keloïd. De CTFG (groeicellen) zijn ook gemeten.
Follow-up	-
Resultaten	De punten van de VSS zijn significant afgenomen ($t=0,00$, $p<0,05$). Vooruitgang was te zien in de het littekenstructuur en reductie van het erytheem. Ook ervaarde de patiënten verlichting van de symptomen (pijn en jeuk). Zes patiënten hadden bijwerkingen, namelijk blaren. Bij 13 patiënten is hyperpigmentatie opgetreden, dit ging vanzelf weer

	over. Verergering van hypopigmentatie en infectie van het keloid is niet geconstateerd.
Conclusie	De PDL kan effectief zijn voor het in bedwang houden van de CTFG, dit is belangrijk voor behandeling van keloid. Verdere studie is noodzakelijk om het effect van de CTFG, bij gebruik van verschillende parameters, bij de PDL te beoordelen.
Discussie	Vergeleken met andere behandelingen, is de PDL effectief in het verminderen van pijn en jeuk, het verzacht het weefsel en verbetert de plooibaarheid van het litteken (met lage fluence instellingen). Bijwerkingen waren tijdelijk en minimaal. Geen relatie is gezien tussen de effectiviteit van de behandeling van PDL en de leeftijd van het litteken. Verder onderzoek bij grotere onderzoeksgebieden is noodzakelijk. De antibioticacrème op het behandelde gebied heeft de risico op infectie beperkt, maar is niet op het controlegebied aangebracht, omdat niet is aangetoond dat lokale antibiotica de groeifactor van keloid kan aantasten. Ook is keloid met enige neiging tot infectie geëxcludeerd in het onderzoek. Na de behandeling met de PDL zijn de groeicellen (CTFG) afgenomen en juist toegenomen bij de controle groep. Hoeveel behandelingen nodig zijn en welke precieze instellingen van de PDL nodig zijn voor echte grote afname van groeicellen, moet verder onderzocht worden.

Systematic reviews

Auteurs, titel, jaartal	Bouzari, N., Davis, S.C. & Nouri, K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. 2007
Level of evidence	2
Design	Systematische review.
Patiëntenpopulatie	-
Exclusie	-
Interventie	Het beoordelen van relevante literatuur over de verschillende laserbehandelingen voor de behandeling van hypertrofische littekens en keloid.
Meetmethode	-
Follow-up	-
Resultaten	Voor de behandeling van hypertrofische littekens laat de PDL verbetering zien in de textuur, de roodheid, de grootte/dikte en de plooibaarheid van het litteken, maar ook ter voorkoming van hypertrofisch littekenvorming is deze laser effectief. Deze laser wordt al veelvuldig gebruikt bij de behandeling van hypertrofische littekens. De behandeling van keloid met de PDL laat verschillende resultaten zien, wel lijkt het veelbelovend. Het bewijs voor de behandeling van keloid is beperkt, al lijkt vroegtijdige behandeling bij personen met een risico op het ontwikkelen van keloid effectief. Verder zorgt de PDL voor vermindering van jeuk bij hypertrofische littekens en keloid. Ook is een vermindering in het voorkomen van het aantal mestcellen aangetoond in een studie, echter liet een andere studie weer een toename zien in het voorkomen van het aantal mestcellen. Hetzelfde geldt voor de pijn bij littekens, een studie toonde aan dat dit verminderde, terwijl een andere studie geen verschillen zag in pijn. De meest voorkomende bijwerking van de PDL is het voorkomen van purpura, welke 7-10 dagen zichtbaar blijven en ook kan hyperpigmentatie ontstaan (1-24%) en ook is niet-blijvende hyper- of hypopigmentatie en blaren een bijwerking dat kan ontstaan bij het gebruik van de PDL. Verscheidende studies met verschillende golflengtes gedaan zijn gedaan, variërend van 488nm-1064nm voor de behandeling van hypertrofische littekens en keloid. Hieruit is gebleken dat de 585nm PDL het meest effectief is, al ontbreken vergelijkende studies. Het doelchromofoor bij de behandeling van hypertrofische littekens en keloid is hemoglobine, vandaar dat lasers met golflengtes in de buurt van het hemoglobine absorptiepunt (542nm) als meest effectief worden beschouwd. Echter zijn deze

	lasers niet geschikt voor diep liggende vezels, omdat deze niet diep genoeg in de huid penetreren. De keuze van de fluence is zeer belangrijk, omdat een te lage fluence bij de PDL kan leiden tot een toename van de collageenproductie in het litteken en een te hoge fluence kan bijwerkingen geven, vooral bij mensen met een donkere huid. De aanbevolen fluence bij de behandeling van hypertrofische littekens en keloid ligt tussen de 3,5-7,5 J/cm². Eén studie toonde aan betere resultaten te zien bij de behandeling van littekens in het gezicht, op de schouders en de armen, dan bij littekens op de borst. Ook toonde een andere studie betere resultaten bij littekens in het gezicht. Weer een andere studie liet geen verschillen zien tussen behandellocatie en het behandelresultaat. Wel is te verwachten dat oude en jongere littekens anders reageren op laserbehandeling. Zo heeft één studie aangetoond dat littekens jonger dan één jaar beter reageren op de laserbehandeling dan oudere littekens, echter een andere studie zag hier geen associatie in.
Conclusie	De optimale laser voor de behandeling van hypertrofische littekens en keloid is op dit moment de PDL 585nm, hoewel de effecten van Q-switched 532nm en de ND-YAG laser ook veelbelovend lijken. Het behandelresultaat is gunstiger wanneer in een vroege fase gestart wordt met het laseren, vooral bij personen die meer risico lopen op het ontwikkelen van hypertrofische littekens en keloid. Wanneer de pathofysiologie van hypertrofische littekens en keloid beter wordt begrepen kunnen in de toekomst betere resultaten worden behaald met de behandeling met de laser.
Discussie	-

Auteurs, titel, jaartal	Durani, P. & Bayat, A. Levels of evidence for the treatment of keloid disease. 2008
Level of evidence	2
Design	Systematische review.
Patiëntenpopulatie	-
Exclusie	- Single case reports and letters; - Studies met dieren en vitro studies; - Profylactische behandelingen; - Studies die alleen hypertrofische littekens onderzoeken.
Interventie	Het beoordelen van relevante literatuur over de verschillende behandelingen van keloid en evalueren van de bewijskracht van de onderzochte studies.
Meetmethode	De artikelen zijn gegroepeerd en geëvalueerd op de primaire behandeling en vervolgens beoordeeld volgens 'the level of evidence' van het Oxford Centre for Evidence-based Medicine.
Follow-up	Verschilt per onderzoek.
Resultaten	Afhankelijk van de golflengte van de laser veroorzaken ze thermische reacties in het weefsel. De meest gebruikte lasers in studies zijn de Co²-laser, de argon laser, de ND-YAG en de PDL (585nm). In een studie werd de 585nm PDL onderzocht, hieruit bleek dat een grote afname van jeuk en erytheem in de behandelde groep werd waargenomen. Ook is een studie onderzocht dat de behandeling van littekens met de PDL en siliconenpleisters onderzocht, hieruit kwamen geen significante verschillen in erytheem naar voren. Uit case series kwam positief bewijs naar voren met betrekking tot de behandeling van littekens met de PDL.
Conclusie	Onderzoeken van hoge kwaliteit naar de evaluatie van behandelingen van keloid ontbreken, behoefte naar goed ontworpen RCT's bestaat.
Discussie	De onderzoekspopulatie in een studie met de 585nm PDL was klein en ook werd geen onderscheid gemaakt tussen keloid en hypertrofische littekens. De follow-up in de studies naar de PDL was kort en niets werd vermeld over de blinding van de evaluaties. Deze studie heeft maar dertien RCT's gevonden uit alle 112 studies die gedaan zijn de afgelopen 25 jaar. Over het algemeen is weinig beschikbaar bewijs voor de behandeling van keloid op zich, weinig studies maken een onderscheid tussen keloid en hypertrofische littekens. Keloid littekens gedragen zich namelijk anders dan hypertrofische littekens en kunnen daarom ook anders op behandelingen reageren.

Auteurs, titel, jaartal	Leclère, F.M. & Mordon, S.R. Twenty-five years of active laser prevention of scars: What have we learned? 2010
Level of evidence	2
Design	Systematische review.
Patiëntenpopulatie	-
Exclusie	-
Interventie	Het beoordelen van de verschillende laserbehandelingen voor preventieve behandeling van littekens.
Meetmethode	-
Follow-up	-
Resultaten	Twee verschillende technieken werden gebruikt voor littekenpreventie, namelijk de Co₂-laser en de ER:YAG, echter veroorzaakten deze brandwonden en het genezingsproces verbeterde niet. Echter de PDL (585 en 595 nm), de laser-assistent skin healing (LASH, 810nm) en ander golflengtes (1550nm) lieten wel een verbetering zien in het genezingsproces. De PDL is een veel gebruikte laser voor verbetering van de vasculariteit, de kleur, de dikte, de textuur en de plooibaarheid van een litteken. Er zijn verschillende onderzoeken gevonden die aantonen dat behandeling van littekens met de PDL effectief is en verbetering laat zien in de vasculariteit, de kleur, de dikte, de textuur en de plooibaarheid van het litteken. In sommige studies zijn de 585nm en de 595nm afzonderlijk van elkaar onderzocht en in één studie zijn ze met elkaar vergeleken. Uit deze studie kwam naar voren dat de 585 en de 595nm PDL beide effectief waren op de verbetering van de vasculariteit en de plooibaarheid van het litteken. Echter liet de 585nm PDL meer verbetering zien in de dikte van het litteken (niet significant). Ook kan de PDL bijwerkingen, als purpura veroorzaken, wat weer verdwijnt na 7-10 dagen. En tevens bestaat de kans om hyperpigmentatie te ontwikkelen (1-24%), dit kan dan wel weer behandeld worden met de laser. <i>De resultaten van de overige lasers zijn hier buiten beschouwing gelaten.</i>
Conclusie	Meestal worden twee verschillende soorten lasers gebruikt bij de behandeling van het voorkomen van littekens, namelijk de PDL en de diode laser (LASH), beide laten goede resultaten zien. Het inzetten van laserbehandelingen in de vroege fase van het genezingsproces van het litteken blijkt belangrijk te zijn in het verbeteren van het litteken. Hoe vaker met een laser wordt gewerkt, des te makkelijker het gebruik ervan wordt.
Discussie	Twee studies zijn twee weken na de chirurgische procedure begonnen met laseren, echter is dan de ontstekingsfase al ten einde en is de celproliferatie fase al begonnen. Wel hebben beide studies verbetering aangetoond in de verschillende symptomen van een litteken. Een vroege toepassing van het laseren van littekens kan waarschijnlijk het genezingsproces veranderen, waardoor een wond zonder litteken zou kunnen genezen. De 810nm diode laser (LASH) is makkelijker in gebruik dan de PDL.

Auteurs, titel, jaartal	Vrijman, C., van Drooge, A.M., Limpens, J., Bos, J.D., van der Veen, J.P.W., Spuls, P.I. & Wolkerstorfer, A. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. 2011
Level of evidence	2
Design	Systematische review.
Patiëntenpopulatie	Patiënten met hypertrofische littekens van tenminste zes maanden oud.
Exclusie	- Artikelen die geen RCT's of CCT's waren; - Een studie waarin minder dan vijf patiënten zijn onderzocht; - Littekens <6 maanden; - Andere ziektes, andere littekens en keloid; - Geen controlegroep; - Andere interventies.
Interventie	Alle lasers en IPL-soorten als standaardtherapie of als aanvullende therapie zijn onderzocht op effectiviteit en evidence. Controle behandelingen konden allerlei soorten behandelingen zijn of helemaal geen behandeling.
Meetmethode	De kwaliteit van de artikelen is beoordeeld met behulp van de Cochrane Collaboration's tool.
Follow-up	-
Resultaten	Met vier RCT's en vier CCT's was de PDL 585nm de meest geëvalueerde laser in deze studie. Over het algemeen liet de PDL 585nm weinig verbetering zien bij hypertrofische littekens. De puls duur verschilde per studie van 0,0015ms tot 0,45ms en de energie van 3-8 J/cm². Uit 1 RCT bleek dat de behandeling met de 595nm met een puls duur van 0,45ms effectiever was dan met 40ms op de dikte van het litteken en de plooibaarheid. Een CCT liet matige verbetering zien op alle effecten van de PDL 595nm behandeling met een puls duur van 1,5-10ms. <i>De resultaten van de overige lasers en IPL soorten zijn hier buiten beschouwing gelaten.</i>
Conclusie	Het huidige bewijs is onvoldoende om de effectiviteit van de verschillende laserbehandelingen aan te tonen, omdat het aantal geïncludeerde artikelen erg weinig was. Ook waren weinig artikelen met voldoende bewijskracht te vinden en tevens was geen statistische analyse beschikbaar vanwege de heterogeniteit van de gegevens. Het meeste bewijs is gevonden voor de PDL 585nm, welke aangeeft dat het de beste laserbehandeling is voor hypertrofische littekens. Echter liet het weinig resultaat zien (0-33%). De PDL 595nm liet gemiddelde resultaten zien (34-66%), daarom lijkt deze laser veelbelovend, echter verder onderzoek wordt aanbevolen. Het is belangrijk om de volgende punten van een hypertrofisch litteken te evalueren: dikte van het litteken, de huidtextuur, de

	plooibaarheid en de door de patiënt vermelddde resultaten. De Patiënt and Observer Scar Assessment Scale en de Vancouver Scar Scale worden aanbevolen om te gebruiken bij de evaluatie van de behandeling van een hypertrofisch litteken.
Discussie	Het is opmerkelijk dat het meeste bewijs is gevonden voor de PDL 585nm, gevolgd door de PDL 595nm. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de PDL 585nm een van de eerst ontwikkelde lasers was van de geïnccludeerde lasers in deze studie. Om de effectiviteit van een laser aan te tonen is bij de meeste studies het erytheem gemeten, terwijl dit niet de belangrijkste symptomen van een hypertrofisch litteken zijn.

6. Overzicht wetenschappelijke en overige artikelen

Onderstaande tabellen zijn een overzicht van de gebruikte artikelen met de bijbehorende level of evidence. In **tabel 16** zijn de artikelen die gebruikt zijn voor de resultaten, conclusie en discussie weergegeven (wetenschappelijke artikelen) en in **tabel 17** de overige artikelen.

Wetenschappelijke artikelen	Level of evidence
Bouzari, N. , Davis, S.C. & Nouri, K. (2007). Laser treatment of keloids and hypertrophic scars. <i>International Journal of Dermatology</i> , 46, 80-88.	2
Davari, P. , Gorouhi, F. , Hashemi, P. , Behnia, F. , Ghassemi, A. , Nasiri-Kashani, M. & Firooz, A. (2012). Pulsed dye laser treatment with different onset times for new surgical scars: a single-blind randomized controlled trial. <i>Lasers in Medical Science</i> , 27, 1095-1098.	4
Durani, P. & Bayat, A. (2008). Levels of evidence for the treatment of keloid disease. <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i> , 61, 4-17.	2
Leclère, F.M. & Mordon, S.R. (2010). Twenty-five years of active laser prevention of scars: What have we learned? <i>Journal of Cosmetic and Laser Therapy</i> , 12, 227-234.	2
Tierney, E. , Mahmoud, B.H. , Srivastava, D. , Ozog, D. & Kouba, D.J. (2009). Treatment of Surgical Scars with Nonablative Fractional Laser versus Pulsed Dye Laser: A Randomized Controlled Trial. <i>Dermatologic Surgery</i> , 35, 1172-1180.	4
Vrijman, C. , van Drooge, A.M., Limpens, J. , Bos, J.D. , van der Veen, J.P.W. , Spuls, P.I. & Wolkerstorfer, A. (2011). Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. <i>British Association of Dermatologists</i> , 165, 934-942.	2
Yang, Q. , Ma, Y., Zhu, R. , Huang, G. , Guan, M. , Avram, M.M. & Lu, Z. (2012). The Effect of Flashlamp Pulsed Dye Laser on the Expression of Connective Tissue Growth Factor in Keloids. <i>Lasers in Surgery and Medicine</i> , 44, 377-383.	3

Tabel 16. Wetenschappelijke artikelen.

Overige artikelen	Level of evidence
Alster, T.S. & Tanzi, E.L. (2003). Hypertrophic Scars and Keloids. <i>American Journal of Clinical Dermatology</i> , 4, 235-243.	7
Alster, T. & Zauyanov-Scanlon, L. (2007). Laser Scar Revision: A Review. <i>The American Society for Dermatologic Surgery</i> , 33, 131-140.	7
Berman, B. & Flores, F. (1998). The treatment of hypertrophic scars and keloids. <i>European Journal of Dermatology</i> , 8, 591-6.	7
Chernoff, W.G. , Cramer, H. & Su-Huang, S. (2007). The Efficacy of Topical Silicone Gel Elastomers in the Treatment of Hypertrophic Scars, Keloid Scars, and Post-Laser Exfoliation Erythema. <i>Aesthetic Plastic Surgery</i> , 31, 495-500.	7
Fearmonti, R., Bond, J., Erdmann, D. & Levinson, H. (2010). A review of Scar Scales and Scar Measuring Devices. <i>Journal of plastic surgery</i> , 10, 354-363.	7
Gaughlitz, G.C. , Kunte, C. (2011). Empfehlungen zur Prävention und Therapie hypertropher Narben und Keloide. <i>Hautarzt</i> , 62, 337-346.	7
Harithy, Al, R. & Pon, K. (2012). Scar Treatment with Lasers: A Review and Update. <i>Medical Surgery</i> , 1, 69-75.	7
Kaartinen, I.S. , Välsuö, P.O. , Bochko, V. , Alander, J.T. , Kuokkanen, H.O. (2011). How to assess scar hypertrophy – a comparison of subjective scales and Spectrocutometry: A new objective method. <i>Wound Repair and Regeneration</i> , 19, 316-323.	7
Nouri, K. , Elsaie, M.L. , Vejjabhinanta, V. , Stevens, M. , Patel, S.S. , Caperton, C. & Elgart, G. (2010). Comparison of the effects of short and long pulse durations when using a 585-nm pulsed dye laser in the treatment of new surgical scars. <i>Lasers in Medical Science</i> , 25, 121-126.	3
Nouri, K. , Jimenez, G.P. , Harrison-Balestra, C. & Elgart, G.W. (2003). 585-nm Pulsed Dye Laser in the Treatment of Surgical Scars Starting on the Suture Removal Day. <i>American Society for Dermatologic Surgery</i> , 29, 65-73.	4
Patridge, J. & Rumsey, N. (2003). Skin scarring: new insights may make adjustment easier. <i>British Medical Journal</i> , 5, 326 (7392): 765.	7
Reish, R.G. & Eriksson, E. (2008). Scars: A Review of Emerging and Currently Available Therapies. <i>Plastic en Reconstructive surgery</i> , 122(4): 1068-78.	7
Sussman, G. (2010). Scars and Scarring. Gevonden op 27 maart 2013, op http://www.healthcert.com.au/newsletter/2010-dec/Scars-and-Scarring-GPAdvice.pdf	7

Tabel 17. Overige artikelen.

7. Individuele discussie

Yvet Wissing

In dit onderzoekrapport zijn in totaal drie randomised controlled trials beschreven. Alle drie de RCT's geven aan dat behandeling van littekens met de PDL effectief is. In alle drie de RCT's wordt aangegeven dat de PDL effectief is in het verbeteren van erytheem bij littekens. *Davari et al., (2012)* zagen ook verbetering in elasticiteit en pigment en *Tierney et al., (2009)* zagen net als *Davari et al., (2012)* ook verbetering in pigment en daarnaast ook in de dikte en textuur van de littekens. In de studie van *Yang et al., (2012)* kwam naar voren dat de PDL ook voor verbetering van pijn en jeuk zorgt, de plooibaarheid van het litteken verbetert en het weefsel verzacht. Echter hebben alle drie de RCT's een ander meetinstrument gebruikt voor de beoordeling van de littekens, dit maakt de vergelijking van de verschillende effecten moeilijker.

Davari et al., (2012) hebben onderzoek gedaan naar de behandeling met de PDL 595nm en zij zagen betere resultaten bij de littekens met behandeling dan de niet behandelde littekens. In deze studie was minder erytheem zichtbaar en de elasticiteit meer verbeterd bij de littekens die direct na het verwijderen van de hechtingen zijn behandeld, in vergelijking met de littekens die na negen weken zijn behandeld, het zou kunnen zijn dat het zo vroeg mogelijk behandelen van littekens meer effect heeft, echter was het pigment meer verbeterd bij de littekens die na negen weken werden behandeld en *Yang et al., (2012)* geven aan dat zij geen relatie hebben gezien tussen de effectiviteit van de behandeling van PDL en de leeftijd van het litteken. Opmerkelijk in het onderzoek van *Davari et al., (2012)* is dat ook de onbehandelde gebieden vooruitgang hebben geboekt, weliswaar minder dan de behandelde gebieden, maar toch kan dit van invloed zijn op de resultaten, wanneer een litteken uit zichzelf al hersteld.

Tierney et al., (2009) beschrijven dat het met de PDL mogelijk is om de pigmentatie, het erytheem, de dikte en de textuur van chirurgische littekens te verbeteren. Ook geven *Tierney et al., (2009)* aan dat wanneer een grotere spotgrootte gebruikt zou worden, meer penetratiediepte bereikt kan worden en waarschijnlijk beter resultaat worden verkregen met betrekking tot stimulatie van collageen en wondgenezing. Mogelijk zou dit voor meer behandelresultaat kunnen zorgen.

In het onderzoek van *Yang et al., (2012)* wordt gebruik gemaakt van antibioticacrème op de littekens, wat de wondgenezing zou kunnen verbeteren, echter omdat geen vergelijking is gedaan is het niet vast te stellen of het gebruik van antibioticacrème effect heeft op de resultaten.

Volgens *Davari et al., (2012)* was een betere huidreactie zichtbaar bij een hogere fluence (10-12 J/cm²), maar onderzoeken hebben aangetoond dat ook instellingen met een lagere fluence goed resultaat leverden. Wel waren bij hogere instellingen meer bijwerkingen. *Tierney et al., (2009)* hebben gewerkt op 7,5 J/cm² en *Yang et al., (2012)* op 10 J/cm². *Yang et al., (2012)* hebben dus met minder energie gewerkt dan de overige twee, echter hebben zij maar drie behandelingen uitgevoerd om tot het gewenste resultaat te komen en *Tierney et al., (2009)* en *Davari et al., (2012)* respectievelijk vier en zes. Hierdoor zou het mogelijk kunnen zijn dat met verschillende standen behandelresultaat kan worden verkregen.

Volgens *Yang et al., (2012)* kan de PDL ook effectief zijn voor het in bedwang houden van de CTFG (groeicellen), dit is belangrijk voor de behandeling van keloid. Na de behandeling met de PDL zijn de groeicellen afgenomen en juist toegenomen bij de controle groep. In de overige RCT's zijn geen biopten van de littekens afgenomen en is het effect op de groeicellen niet onderzocht, echter is het wel aannemelijk dat de PDL effectief is voor het in bedwang houden van de groeicellen.

Een aandachtspunt in de studie van *Tierney et al., (2009)* is dat variatie voorkwam in dikte, textuur, hyperpigmentatie en het anatomisch gebied van de littekens. En ook door het nemen van de helft van de littekens, voor vergelijking, waren verschillen waarneembaar, omdat bijna elk litteken asymmetrisch was. Dit maakt de uitkomsten van de metingen onbetrouwbaarder, omdat de littekens op deze manier niet goed te vergelijken zijn. Ook lopen het aantal littekens uiteen bij de onderzoeken, van tien littekens bij *Davari et al., (2012)* tot 26 littekens bij *Yang et al., (2012)*.

In dit onderzoeksrapport zijn in totaal vier systematic reviews beschreven. Drie van de vier systematic reviews geven aan dat behandeling met de PDL effectief is bij de behandeling van hypertrofische littekens en keloid. Zo bleek uit de studies van *Bouzari et al., (2007)* en *Leclère & Mordon, (2010)* dat littekens verbeteren in de grootte, de dikte, de plooibaarheid, de textuur en de roodheid (vasculariteit) van een litteken bij behandeling met de PDL. *Bouzari et al., (2007)* zagen deze verbetering vooral bij hypertrofische littekens, de behandeling van keloid met de PDL 585nm laat verschillende resultaten zien, maar de behandeling lijkt wel veelbelovend. *Durani et al., (2008)* hebben ook onderzoek gedaan naar de behandeling van keloid met de PDL 585nm en hierbij werd een grote afname van jeuk en erytheem van het litteken gezien. *Leclère & Mordon, (2010)* hebben in hun studie niet beschreven welke littekens ze hebben onderzocht, hierdoor kan dit onderzoek niet goed worden vergeleken met de overige onderzoeken. *Vrijman et al., (2011)* waren als enige auteurs minder positief over het effect van de PDL bij hypertrofische littekens. Zij beschrijven dat de PDL 585nm weinig verbetering laat zien bij hypertrofische littekens (0-33%), de PDL 595nm liet gemiddelde resultaten zien (34-66%). Echter hebben *Vrijman et al., (2011)* het minst aantal studies geïnccludeerd in het onderzoek van de gebruikte systematic reviews in dit onderzoeksrapport, mogelijk dat dit effect heeft op de betrouwbaarheid van het onderzoek, omdat hierdoor het bewijs voor de werking van de PDL beperkter is. Daarentegen hebben *Bouzari et al., (2007)* het meest aantal studies (24) met de PDL onderzocht, wat zou kunnen aangeven dat het onderzoek van *Bouzari et al., (2007)* betrouwbare resultaten weergeeft.

De juiste laserinstellingen zijn bij de SR's niet eenduidig naar voren gekomen. Uit de theorie is wel gebleken dat hemoglobine kan worden aangepakt met een laser welke een golflengte heeft in de buurt van 542nm. De PDL met 585nm of 595nm richt zich dan ook op hemoglobine, wat zou kunnen betekenen dat de effecten van een litteken kunnen worden verminderd door behandeling met de PDL. Tevens is uit één studie in het onderzoek van *Vrijman et al., (2011)* gebleken dat behandeling met de PDL 595nm met een pulsduur van 0,45ms effectiever was dan met 40ms op de dikte van het litteken en de plooibaarheid, ook liet één studie matige verbetering zien op alle symptomen van het litteken bij behandeling met de PDL 595nm met een pulsduur van 1,5-10ms, echter hebben andere auteurs geen onderscheid beschreven in het verschil in effecten van behandeling met verschillende milliseconden en ook in dit onderzoeksrapport is hier geen onderscheid in gemaakt. Volgens *Bouzari et al., (2007)* is de keuze van de fluence zeer belangrijk, omdat een te lage fluence bij de PDL kan leiden tot een toename van de collageenproductie in het litteken en een te hoge fluence kan bijwerkingen geven, vooral bij mensen met een donkere huid. De aanbevolen fluence bij de behandeling van hypertrofische littekens en keloid ligt tussen de 3,5-7,5 J/cm². De meeste auteurs in dit onderzoeksrapport hebben behandeld met een fluence variërend tussen de 3-8 J/cm², alleen in de studie van *Durani et al., (2008)* staat niet beschreven op welke fluence behandeld is.

Eén studie in het onderzoek van *Bouzari et al., (2007)* toonde betere resultaten aan bij de behandeling van littekens in het gezicht, op de schouders en de armen, dan bij littekens op de borst. Ook toonde een andere studie betere resultaten bij littekens in het gezicht. Weer een

andere studie liet geen verschillen zien tussen behandellocatie en het behandelresultaat. Ook is te verwachten dat oude en jongere littekens anders reageren op laserbehandeling. Zo heeft één studie aangetoond dat littekens jonger dan één jaar beter reageren op de laserbehandeling dan oudere littekens, echter een andere studie zag hier geen associatie in. In de overige systematische reviews, gebruikt voor dit onderzoeksrapport, is dit niet beschreven en ook in dit onderzoeksrapport is geen rekening gehouden met de behandellocatie en de leeftijd van een litteken. Mogelijk is het effect van de behandeling afhankelijk van de behandellocatie en de leeftijd van het litteken.

Verder hebben *Bouzari et al.*, (2007) een vermindering in het voorkomen van het aantal mestcellen aangetoond in een studie, echter liet een andere studie weer een toename zien in het voorkomen van het aantal mestcellen. Hetzelfde geldt voor de pijn bij littekens, een studie toonde aan dat dit verminderde, terwijl een andere studie geen verschillen zag in pijn. In de overige systematische reviews is het effect op de mestcellen niet beschreven.

Om de effectiviteit van een laser aan te tonen is in het onderzoek van *Vrijman et al.*, (2011) bij de meeste studies het erytheem gemeten, terwijl dit niet de belangrijkste symptomen van een hypertrofisch litteken zijn. In de overige onderzoeken uit de systematische reviews is ook op andere symptomen gelet, echter verschilt dit wel per onderzoek, wat de beoordeling van de effectiviteit van de PDL moeilijker maakt. Ook hebben maar twee van de vier systematische reviews de resultaten weergegeven in percentages, de overige twee systematische reviews hebben de effecten alleen beschreven. Ook dit maakt het moeilijk om alle systematische reviews betrouwbaar met elkaar te kunnen vergelijken.

Omdat drie van de vier systematische reviews en alle drie de RCT's positief zijn over de effectiviteit van de PDL en de resultaten van de SR's meer verbetering laten zien dan die van de RCT's, is het goed mogelijk dat de PDL effectief is in het verbeteren van chirurgische, hypertrofische littekens en keloid, ook omdat SR's een hoger niveau van betrouwbaarheid hebben. Mogelijk zou de PDL kunnen worden ingezet bij de behandeling van chirurgische en hypertrofische littekens en keloid binnen de huidtherapie, als aanvulling op de bestaande therapieën om tot een zo goed mogelijk behandelresultaat te komen.

Kritische terugblik

Omdat uit chirurgische littekens ook keloid en hypertrofische littekens kunnen ontstaan en omdat naast de behandeling van hypertrofische littekens en keloid met de PDL ook chirurgische littekens kunnen worden behandeld met deze laser (*Nouri et al.*, 2003) is in dit onderzoeksrapport ook het effect op chirurgische littekens beschreven, echter zijn geen SR's gevonden die specifiek gaan over chirurgische littekens. Dit heeft mogelijk effect op de betrouwbaarheid van de bevindingen op de effectiviteit van behandeling met de PDL bij chirurgische littekens. Wel zijn twee RCT's gevonden die gaan over de behandeling met de PDL van chirurgische littekens en deze waren positief over het effect van de PDL op deze littekens. De gevonden SR's gingen tevens niet allemaal over hypertrofische littekens en keloid, maar over één van deze beiden en omdat dit onderzoeksrapport over beide littekens (en chirurgische littekens) gaat is gekozen om de resultaten uit SR's te verwerken in dit onderzoeksrapport.

In dit onderzoeksrapport is geen onderscheid gemaakt in het effect van de PDL bij verschillende huidtypen, mogelijk is het behandelresultaat verschillend per huidtype. Verder scoorden twee van de vier systematische reviews en één van de drie RCT's twijfelachtig bij de beoordeling volgens het CBO, dit kwam doordat soms te weinig informatie in de artikelen stond om de vragen te kunnen beantwoorden, dit maakte de artikelen minder betrouwbaar en mogelijk ook dit onderzoeksrapport.

Marlyn van Elk

Drie RCT's zijn in totaal gebruikt voor dit onderzoeksrapport. Algemeen valt op dat de onderzoeken een positief resultaat beschrijven over de effectiviteit van de PDL op littekens. Twee van de drie onderzoeken lieten verbetering zien van erytheem. *Davari et al., (2012)* toonde een verbetering aan van elasticiteit en pigmentatie. Uit onderzoek van *Tierney et al., (2009)* is eveneens een verbetering van pigmentatie zichtbaar, maar ook verbetering in dikte en structuur is aangetoond. *Yang et al., (2012)* onderzochten het effect van de PDL bij keloid, hieruit is gebleken dat de behandeling voor verbetering van jeuk en pijn zorgt, ook de plooibaarheid van het litteken verbetert en versoepeling van het littekenweefsel treedt op.

Davari et al., (2012) hebben onderzoek gedaan met de PDL 595nm, één litteken werd hierbij verdeeld in drie gebieden. Uit de resultaten is gebleken dat een totaal van zes behandelingen heeft gezorgd voor significante verbetering van het litteken. Een deel van het litteken werd gelijk behandeld nadat de hechtingen waren verwijderd, het andere deel is negen weken nadat de hechtingen waren verwijderd behandeld. Bij dit eerste deel is meer zichtbare verbetering van erytheem en elasticiteit. Bij het tweede deel is meer verbetering in pigmentatie. Bij het onbehandelde deel is ook verbetering opgetreden. Een aandachtspunt voor de resultaten is daarom dat een litteken na verloop van tijd uit zichzelf herstelt.

Tierney et al., (2009) hebben een vergelijkend onderzoek uitgevoerd naar de behandeling met de nonablatieve fractionale laser (NAFL) en de PDL 595nm. Hieruit is gebleken dat na een totaal van vier behandelingen, de NAFL meer effectief is dan de PDL, maar dat de PDL wel degelijk voor zorgt voor verbetering van erythemateuze littekens.

Het zou mogelijk zo kunnen zijn dat de penetratiediepte van de NAFL voor meer resultaat zorgt. Onderzoek van *Tierney et al., (2009)* heeft aangetoond dat het waarschijnlijk is dat gebruik van een grotere spot grootte zou hebben geleid tot een grotere penetratiediepte en meer stimulatie van collageen contractie en herstel van de wond. Mogelijk zou dit kunnen zorgen voor meer resultaat.

Yang et al., (2012) hebben onderzoek gedaan naar de behandeling van de PDL 595nm bij keloid. Een totaal van drie behandeling liet een significante verbetering zien voor structuur van het litteken, erytheem, pijn en jeuk. Ook is hier onderzoek gedaan naar de groeifactor (CTFG) en is aangetoond dat deze na behandeling is afgenomen. Dit kan echter niet worden vergeleken, omdat overige RCT's hier geen onderzoek naar hebben gedaan.

Over het algemeen genomen waren de instellingen van de behandelingen met de PDL bij de onderzoeken niet overeenstemmend. *Tierney et al., (2009)* hebben gewerkt op 7,5 J/cm² en *Yang et al., (2012)* op 10 J/cm². Volgens *Davari et al., (2012)* was een betere huidreactie zichtbaar bij een hogere fluence (10-12 J/cm²), maar onderzoeken hebben aangetoond dat ook instellingen met een lagere fluence goed resultaat leverden. Wat de juiste instellingen zijn voor behandeling van littekens, zal verder onderzocht moeten worden.

Het aantal behandelingen bij de drie RCT's komen niet overeen, mogelijk heeft het aantal behandelingen invloed op het uiteindelijke effect van de behandeling. Daarnaast worden bij alle drie de RCT's verschillende meetmethodes toegepast. Een goede vergelijking is hierdoor niet mogelijk, omdat eenduidig resultaat ontbreekt. In twee van de drie onderzoeken is gewerkt op verschillende huidtypen (II-IV), dit is bij onderzoek van *Tierney et al., (2012)* niet beschreven. Huidtype kan invloed hebben op hoe een litteken zich ontwikkelt, maar ook is het effect van de laserbehandeling afhankelijk van het huidtype.

Per onderzoek verschillen ook de behandellocaties. Littekengenezing kan afhankelijk zijn van de anatomische locatie op het lichaam. Tevens wordt in één van de onderzoeken gebruik gemaakt van antibioticacreme, dit kan een positief effect hebben op de wondgenezing. Ook lopen het aantal littekens uiteen bij de onderzoeken, van tien littekens bij *Davari et al., (2012)* tot 26 littekens bij *Yang et al., (2012)*. Omdat de littekens bij de onderzoeken zijn

onderverdeeld in gebieden wordt vergelijking al moeilijker, littekens zijn vaak asymmetrisch van aard. Dit maakt mogelijk uitkomsten van een meting al onbetrouwbaarder. Het verdient aanbeveling om bovengenoemde factoren nader te onderzoeken.

In totaal zijn vier SR's gebruikt voor dit onderzoeksrapport. Uit de vier SR's komen verschillende resultaten naar voren. Wel wordt in drie van de vier SR's een positief effect weergegeven. Duidelijke meetmethoden worden echter niet beschreven, waardoor onduidelijk wordt hoe tot een resultaat is gekomen. Twee van de vier studies beschrijven een effect, maar dit is niet uitgedrukt in percentages, wat bij de overige twee onderzoeken wel het geval is.

Uit de studies van *Bouzari et al., (2007)* en *Leclère & Mordon, (2010)* bleek dat littekens verbeterden in de grootte, de dikte, de plooibaarheid, de textuur en de roodheid (vasculariteit) van een litteken bij behandeling met de PDL. *Bouzari et al., (2007)* zagen deze verbetering vooral bij hypertrofische littekens, de behandeling van keloid met de PDL 585nm laat verschillende resultaten zien, maar de behandeling lijkt wel veelbelovend. *Leclère & Mordon, (2010)* beschrijven niet duidelijk welke littekens zij hebben geïnccludeerd in hun studie, hierdoor kan dit onderzoek niet goed worden vergeleken met de overige onderzoeken. *Durani et al., (2008)* hebben onderzoek gedaan naar de behandeling met de PDL 585nm bij keloid, hierbij was een grote afname van jeuk en roodheid van het litteken. *Vrijman et al., (2011)* waren als enige auteurs minder positief over het effect van de PDL bij hypertrofische littekens. Echter hebben *Vrijman et al., (2011)* het minst aantal studies geïnccludeerd in het onderzoek van de gebruikte systematische reviews in dit onderzoeksrapport, mogelijk dat dit effect heeft op de betrouwbaarheid van het onderzoek, omdat hierdoor het bewijs voor de werking van de PDL beperkter is. *Bouzari et al., (2007)* hebben daarentegen het meest aantal studies (24) met de PDL onderzocht, wat zou kunnen aangeven dat het onderzoek van *Bouzari et al., (2007)* betrouwbare resultaten weergeeft.

Eén studie in het onderzoek van *Bouzari et al., (2007)* toonde betere resultaten aan bij de behandeling van littekens in het gezicht, op de schouders en de armen, dan bij littekens op de borst. Ook toonde een andere studie betere resultaten bij littekens in het gezicht. Weer een andere studie liet geen verschillen zien tussen behandellocatie en het behandel-effect. Tevens heeft één studie aangetoond dat littekens jonger dan één jaar beter reageren op de laserbehandeling dan oudere littekens, echter zag een andere studie hier geen associatie in. *Leclère & Mordon, (2010)* concluderen dat het van belang lijkt voor de resultaten om laserbehandeling in een vroeg stadium van wondgenezing uit te voeren voor verbetering van een litteken. Verder onderzoek is hiervoor noodzakelijk. Dit wordt tevens beschreven door *Durani et al., (2008)*.

Bij de verschillende studies is gebruik gemaakt van verschillende instellingen met de PDL. In dit onderzoeksrapport is hier geen onderscheid in gemaakt. Wel is uit de theorie gebleken dat hemoglobine kan worden aangepakt met een laser welke een golflengte heeft in de buurt van 542nm. De PDL met 585nm of 595nm richt zich dan ook op hemoglobine, wat zou kunnen betekenen dat de effecten van een litteken kunnen worden verminderd door behandeling met de PDL. *Bouzari et al., (2007)* beschrijven dat de keuze van de fluence zeer belangrijk is, omdat een te lage fluence bij de PDL kan leiden tot een toename van de collageenproductie in het litteken en een te hoge fluence kan bijwerkingen geven, vooral bij mensen met een donkere huid. De aanbevolen fluence bij de behandeling van hypertrofische littekens en keloid ligt tussen de 3,5-7,5 J/cm². De meeste studies hebben een vergelijkbare fluence (Joule) toegepast bij de behandeling van de verschillende littekens. Uit onderzoek van *Vrijman et al., (2011)* bleek dat de PDL 585nm weinig verbetering liet zien bij hypertrofische littekens. Uit één RCT bleek dat de behandeling met de 595nm met een pulsduur van 0,45ms effectiever was dan met 40ms op de dikte van het litteken en de

plooibaarheid. Het verdient een aanbeveling om de juiste instellingen van de PDL bij littekens nader te onderzoeken.

Over het algemeen genomen worden in de SR's gekeken naar verschillende symptomen van littekens, dit maakt beoordeling van de effectiviteit van de PDL moeilijker. Zo is bij de studie van *Vrijman et al., (2011)*, om de effectiviteit aan te tonen, het erytheem gemeten. Dit zijn echter niet de belangrijkste symptomen van een hypertrofisch litteken.

Drie van de vier SR's en alle RCT's zijn positief over de effectiviteit van de PDL, wel lieten de resultaten van de SR's meer verbetering zien dan uit de RCT's is gebleken. Aannemelijk is daarom, ook gezien het feit dat de SR's een hoger niveau van betrouwbaarheid hebben, dat op basis van deze positieve resultaten, mogelijk gebruik zou kunnen worden gemaakt van de PDL bij chirurgische, hypertrofische littekens en keloid in een huidtherapeutische praktijk om tot een zo goed mogelijk behandelresultaat te komen.

Kritische terugblik

Tijdens de zoekprocedure naar wetenschappelijke literatuur kwam naar voren dat de PDL de beste keuze is voor behandeling van littekens (*Davari et al., 2012*). Het was moeilijk om veel artikelen te vinden over één soort litteken. Omdat littekens zich veelal verschillend kunnen uiten, is afgebakend tot drie soorten littekens die veel overeenkomsten hebben. Gezien het feit dat uit een chirurgisch litteken een hypertrofisch litteken of keloid kan worden ontwikkeld (*Nouri et al., 2003*), zijn hier de zoekstrategieën op aan gepast om zo tot meer wetenschappelijke literatuur te komen. SR's die specifiek over een chirurgisch litteken gaan zijn niet gevonden, dit kan de uitkomsten voor de hoofdvraag van dit onderzoeksrapport wellicht wat beïnvloeden. Daarnaast zijn echter wel twee RCT's gevonden die een positief effect beschrijven over behandeling met de PDL bij deze littekens. De gevonden SR's gingen tevens niet allemaal over hypertrofische littekens en keloid, maar over één van deze beiden. Deze resultaten zijn wel verwerkt in dit onderzoeksrapport, omdat het beide littekens (en chirurgische littekens) betreft, met overeenkomende effecten. Met de resultaten en uiteindelijke conclusie is gekeken naar deze effecten van de verschillende littekens.

Bij de beoordeling van de artikelen volgens het CBO scoorden één van de drie RCT's en twee van de vier SR's twijfelachtig. Dit had te maken met het feit dat te weinig informatie werd vermeld in de artikelen om de vragen te kunnen beantwoorden. Omdat verder geen artikelen gevonden zijn die beter scoorden, is ervoor gekozen om deze artikelen alsnog te gebruiken voor dit onderzoeksrapport. De betrouwbaarheid van dit onderzoeksrapport zou mogelijk minder kunnen zijn door het gebruik van deze artikelen. Omdat de SR's een hoger niveau van betrouwbaarheid hebben in vergelijking tot de RCT's wegen deze SR's zwaarder mee in de conclusie van dit onderzoeksrapport.