

Optimization Strategies for Laser Therapy in Dermatology

K. Greveling

Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. Karin Greveling

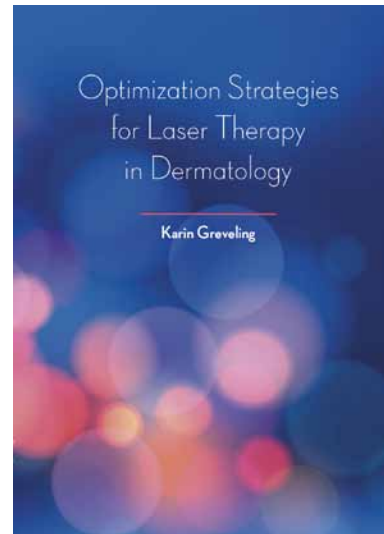
E-mail: k.greveling@erasmusmc.nl

Karin Greveling promoveerde op 24 maart 2017 aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam op het proefschrift *Optimization Strategies for Laser Therapy in Dermatology*. Haar promotor was prof. dr. E.P. Prens en haar copromotor was dr. M.B.A. van Doorn.

Het proefschrift gaat over het ontwikkelen en evalueren van verschillende strategieën voor de verbetering van laserbehandelingen in de dermatologie.

INTRODUCTIE

Lasers worden in toenemende mate gebruikt voor verschillende medische en cosmetische indicaties en spelen inmiddels een belangrijke rol binnen de dermatologie. Hoewel lasers voor dermatologische toepassingen de laatste decennia sterk zijn verbeterd zijn de behandelresultaten helaas nog niet altijd optimaal. Daarnaast zien we dat het wetenschappelijk bewijs voor laserbehandelingen op basis van goed uitgevoerde studies veelal ontbreekt.



Cover proefschrift.

In dit proefschrift hebben we verschillende laserbehandelingen en gerelateerde procedures onderzocht. Hierbij werden drie verschillende strategieën gevolgd: 1) verbetering van reeds gevestigde laserbehandelingen, zoals de laserbehandeling van naevus flammeus, 2) verbetering van pijn als ongewenste bijwerking tijdens laserbehandelingen en 3) het optimaliseren van laserbehandelingen als alternatieve therapie voor een invasieve chirurgische behandeling, zoals bij lentigo maligna.

NAEVUS FLAMMEUS

Een naevus flammeus is een aangeboren vaatmalformatie van de huid die voorkomt bij 0,3-0,5% van de populatie.¹ Initieel zijn het vaak roze maculae, maar later kunnen ze een diepere rode of paarse kleur ontwikkelen en kunnen er nodulaire componenten (*blebs*) en hypertrofie ontstaan. Naevus flammeus behoort tot de oudste en meest voorkomende indicaties voor lasertherapie. In de afgelopen decennia is de laserbehandeling van deze aandoening significant verbeterd. Echter, met een 0-22% complete oplichting²⁻⁶, en 14-40% therapieresistente laesies na de goudenstandaardbehandeling met de Pulsed Dye Laser (PDL)⁷ is er duidelijk nog ruimte voor verbetering.

Adjuvante therapie met sirolimus (rapamycine) wordt beschouwd als een van de meest belovende nieuwe behandelingen voor naevus flammeus. Echter bewijs voor deze behandeling op basis van goed uitgevoerde studies ontbreekt. Om deze reden hebben wij de effectiviteit van het adjuvant gebruik van (commercieel beschikbaar) topicaal sirolimus na de PDL-behandeling van patiënten met naevus flammeus onderzocht. We hebben een prospectieve, intrapatiënt, gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd, waarbij vier behandelgebieden van 1 cm² in elke wijnvlek werden gecreëerd. PDL-monotherapie werd vergeleken met de volgende drie behandelingen: PDL + rapamycine, PDL + Erbium YAG-laser-ablatie van het stratum corneum + rapamycine, en rapamycine monotherapie. Het primaire eindpunt was het percentage oplichting dat zes maanden na de behandeling werd vastgesteld door middel van een kleurmeter ('colorimeter'). Veertien patiënten voltooiden de zes maanden follow-up. Het hoogste percentage verbetering werd bereikt met de PDL-monotherapie (gemiddeld [SD] 16% [34]), maar er was geen statistisch significant verschil tussen de verschillende behandelingen. Jeuk in het applicatiegebied was een vaak voorkomende bijwerking. We concludeerden dat het topicaal aanbrengen van de commercieel beschikbare oplossing van rapamycine (Rapamune® 0,1%), als aanvulling op de PDL-behandeling, het oplichten van de wijnvlek niet lijkt te verbeteren. Daarnaast ontwikkelde een van onze studiepatiënten een forse contactallergische reactie op de plaats van het topicaal toegepaste rapamycine die met epicutane testen kon worden bevestigd. Hoewel er een aantal meldingen zijn van huidirritatie veroorzaakt door rapamycine is dit, voor zover ons bekend, de eerste melding van een daadwerkelijk allergisch contacteczeem.

PIJN

Pijn is een veelvoorkomende bijwerking van nagevoeg alle dermatologische laserbehandelingen en kan de patiënttevredenheid sterk verminderen. Daarnaast kan het ook de effectiviteit van de laserbehandeling beïnvloeden, aangezien er door de pijn

mogelijk lagere (en minder effectieve) laserinstellingen moeten worden gebruikt.

Invasieve methoden voor lokale anesthesie zijn beschikbaar, deze zijn echter vaak pijnlijk om toe te dienen. Daarnaast zijn er ook verschillende niet-invasieve methoden voor lokale anesthesie voorhanden die pijnloos kunnen worden toegepast. Door middel van een systematische review hebben we de beschikbare gegevens met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van niet-invasieve methoden van anesthesie voor dermatologische laserbehandelingen samengevat. Gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies werden geïncludeerd (20 RCTs en 12 CCTs). De niet-invasieve methoden van anesthesie (dat wil zeggen lokale verdovende middelen, huidkoeling, en *pneumatic skin flattening* [PSF]), type laser, laserinstellingen, applicatietijd en soorten pijnschalen varieerden tussen de geïncludeerde studies. In het algemeen leken de actieve methoden van anesthesie betere resultaten op te leveren dan placebo of geen anesthesie en leken lokale verdovende middelen en PSF te resulteren in een betere pijnreductie dan koeling van de huid. Alle studies hadden een onduidelijk tot hoog risico op bias en de algehele kwaliteit van de studies was laag. We concludeerden dat het huidige bewijs onvoldoende is om aanbevelingen te kunnen doen voor de dagelijkse klinische praktijk en dat er meer prospectieve gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit nodig zijn.

Gezien deze bevindingen besloten we twee gerandomiseerde gecontroleerde studies uit te voeren. Hierin vergeleken we de effectiviteit van lidocaïne/tetracaïne 7% crème (Pliaglis®) en lidocaïne/prilocaine 2,5% crème (EMLA®) in het verminderen van zelfgerapporteerde pijn tijdens laserbehandelingen. Dit waren twee gerandomiseerde, dubbelblind, gecontroleerde klinische studies met een intrapatiënt, splitlaesie design: studie A in patiënten met acne keloidalis nuchae (AKN) ($n = 15$), en studie B in patiënten met zwarte tatoeages ($n = 15$). Het primaire eindpunt was de zelfgerapporteerde pijn van de patiënt op een 10 cm *visual analog scale* (VAS). De secundaire eindpunten waren het percentage patiënten met adequate pijnbestrijding en de veiligheid van de crèmes. In beide studies waren de VAS-scores lager voor lidocaïne/prilocaine crème, met een gemiddeld verschil in studie A van 1,9 (95% betrouwbaarheid interval [BI], 1,0-2,8) en in studie B van 0,6 (95% BI, -0,7-1,9). In studie A werd de pijnbestrijding adequaat bevonden in 13% (2/15) van de patiënten met lidocaïne/tetracaïne crème versus 73% (11/15) met lidocaïne/prilocaine crème ($P = 0,004$) en in studie B in 53% (8/15) versus 80% (12/15) ($P = 0,289$), respectievelijk. Er waren geen ernstige bijwerkingen. We concludeerden dat lidocaïne/prilocaine crème, aangebracht onder plastic occlusie, het voorkeursmiddel is voor lokale verdoving tijdens pijnlijke laserbehandelingen van dermaal gelegen chromoforen.



Dr. Karin Greveling ontvangt haar bul van prof. dr. Errol Prens.

LENTIGO MALIGNA

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende subtype in-situmelanoom en wordt beschouwd als een voorloper van het lentigo-malignamelanoom (LMM). We onderzochten de incidentietrends van LM en LMM tussen 1989 en 2013 in Nederland en schatten het risico op een LMM na een LM. Tussen 1989 en 2013 werden er in Nederland 10.545 patiënten gediagnosticeerd met een primair LM en 2.898 met een primair LMM. Tussen 1989 en 2013 steeg de leeftijdgestandaardiseerde incidentie (aangepast voor de Europese standaardbevolking (ESR)) voor LM van 0,72 naar 3,84 per 100.000 persoonsjaren, en voor LMM van 0,24 naar 1,19 per 100.000 persoonsjaren. Als we kijken naar de geschatte jaarlijkse procentuele veranderingen (EAPC), steeg de incidentie van LM van 2002 tot 2013 met 6,8% per jaar, voorafgaand aan de nog steilere stijging van de incidentie van LMM tussen 2007 en 2013 (EAPC: 12,4%). De gestegen incidentie van LM en LMM in Nederland lijkt, naast een toegenomen bewustzijn en een toegenomen histologische bevestiging van LM, een werkelijke stijging weer te geven. De cumulatieve incidentie van LMM na een primair LM na 25 jaar follow-up was 2,0% voor mannen en 2,6% voor vrouwen. Het absolute risico op een LMM (op elke locatie) na een histologisch bevestigd LM was dus laag. Deze resultaten kunnen artsen en patiënten helpen om de voor- en nadelen van de verschillende behandelingen voor LM tegen elkaar af te wegen.

Chirurgische excisie is de goudenstandaardbehandeling voor LM, echter voor grote laesies in het gelaat, of bij kwetsbare ouderen kunnen alternatieve niet-chirurgische behandelingen worden overwogen. Een voorbeeld hiervan is de behandeling van LM met de ablatieve laser gevolgd door zes weken lokaal imiquimod 5% crème. We onderzochten de recidiefkans, het cosmetisch resultaat en de patiënttevredenheid van deze behandeling. De gegevens van patiënten met histologisch bewezen LM, die tussen 2008 en 2014 waren behandeld met de ablatieve laser gevolgd door imiquimodcrème, werden verzameld. 35 patiënten werden geïdentificeerd en geëvalueerd, met een mediane (IQR) follow-up tijd van 19 (13-38) maanden. Lokale recidieven werden gevonden in zes patiënten. Vijf van deze zes recidieven waren gelokaliseerd op de neus (van de in totaal vijftien patiënten met LM op de neus). Patiënten gaven het cosmetisch resultaat een gemiddelde score van 8,5 (95% BI, 8,2-8,9) en het ongemak tijdens de behandeling een gemiddelde score van 4,9 (95% BI, 3,9-5,9), beide op een schaal van 0-10. 90% van de patiënten zou deze behandeling aanbevelen aan anderen. Geen van de patiënten ontwikkelde een LMM. We concludeerden dat de gecombineerde behandeling van ablatieve laser met imiquimodcrème een redelijk alternatief is voor LM-patiënten die ongeschikt zijn voor chirurgische behandeling (of die deze behandeling weigeren), met extra aandacht voor LM gelokaliseerd op de neus. De grootste voor-

delen van de gecombineerde behandeling zijn de cosmetische en functionele resultaten. Echter, totdat er meer gegevens beschikbaar zijn, blijft het belangrijk om de patiënten goed te informeren over de potentiële voor- en nadelen van deze experimentele behandeling en is het cruciaal om deze patiënten intensief te blijven vervolgen.

Vervolgens onderzochten we de histologische parameters die mogelijk gerelateerd zijn aan de geobserveerde hogere incidentie van LM-recidieven op de neus na de gecombineerde behandeling met de ablatieve laser en lokaal imiquimodcrème. We selecteerden willekeurig materiaal van 22 chirurgische excisies van LM op de neus en 22 van LM op de wang. De neus toonde een significant hogere dichtheid van pilosebaceous units (PSU) dan de wang. De atypische melanocyten breidden zich dieper uit langs de PSU op de neus, met een gemiddelde (SD) diepte van 1,29 mm (0,48) versus een gemiddelde diepte van 0,72 mm (0,30) op de wang ($P < 0,001$). De maximale diepte van de PSU op de neus was groter dan die op de wang, met een gemiddelde (SD) diepte van 2,28 mm (0,41) versus 1,65 mm (0,82) ($P = 0,003$). We concludeerden dat het hogere recidiefrisico voor LM op de neus na niet-chirurgische behandeling, die we eerder observeerden in ons cohort, het meest waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een hogere dichtheid van atypische melanocyten en hun diepere extensie in de follikels. Deze resultaten geven meer inzicht in onze eerdere bevindingen en laten zien dat de anatomische locatie relevant is voor het recidief risico van LM na niet-chirurgische behandelingen.

CONCLUSIE

Lasers worden tegenwoordig gebruikt voor veel dermatologische toepassingen. Nieuwe behandelingen

met lasers als primaire interventie of als aanvulling op andere therapieën worden steeds verder ontwikkeld. De keuze voor een bepaalde laser, instellingen of pijnbestrijding wordt echter voornamelijk gebaseerd op de ervaringen en meningen van experts. Om beter onderbouwde aanbevelingen te kunnen doen voor de dagelijkse klinische praktijk is een meer evidencebased benadering van groot belang. In dit proefschrift hebben we laten zien dat deze benadering verrassende resultaten kan opleveren en daarmee een belangrijke invloed kan hebben op ons dagelijks handelen in de klinische praktijk.

LITERATUUR

1. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:218-22.
2. van der Horst CM, Koster PH, de Borgie CA, Bossuyt PM, van Gemert MJ. Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. *N Engl J Med* 1998;338:1028-33.
3. Morelli JG, Weston WL, Huff JC, Yohn JJ. Initial lesion size as a predictive factor in determining the response of port-wine stains in children treated with the pulsed dye laser. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1142-4.
4. Lanigan SW. Port-wine stains unresponsive to pulsed dye laser: explanations and solutions. *Br J Dermatol* 1998;139:173-7.
5. Yohn JJ, Huff JC, Aeling JL, Walsh P, Morelli JG. Lesion size is a factor for determining the rate of port-wine stain clearing following pulsed dye laser treatment in adults. *Cutis* 1997;59:267-70.
6. Katugampola GA, Lanigan SW. Five years' experience of treating port wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 1997;137:750-4.
7. Chen JK, Ghasri P, Aguilar G, van Drooge AM, Wolkerstorfer A, Kelly KM, et al. An overview of clinical and experimental treatment modalities for port wine stains. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:289-304.