



Daglicht-fotodynamische therapie

Een update en succesbepalende variabelen

T. Smits

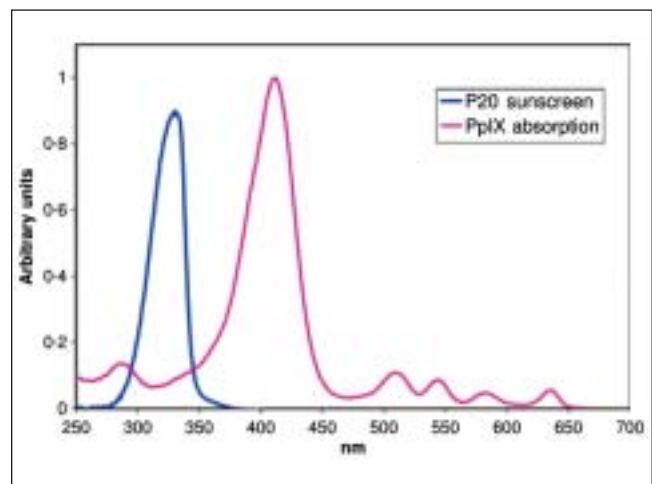
Daglicht-fotodynamische therapie (DL-PDT) is een modificatie op de conventionele fotodynamische therapie zoals die kan worden ingezet bij uitgebreide actinische keratosen (AK's) en actinische veldveranderingen die langzamerhand in steeds meer dermatologiepraktijken wordt toegepast. In 2012 werd in dit tijdschrift een overzichtsartikel gepubliceerd met een voorstel voor een behandelprotocol [1] en enkele jaren later in 2015 werd deze behandeling officieel in Nederland geregistreerd. Inmiddels is er steeds meer ervaring (wereldwijd) met deze behandeling en wordt steeds meer duidelijk welke factoren een rol spelen bij het uiteindelijke resultaat en hoe de behandeling is te positioneren in het behandelarsenaal van AK's. In dit artikel wordt hier verder op ingegaan.

BEHANDELPROTOCOL

Volgens het gebruikelijke behandelprotocol worden patiënten met graad I- en II-actinische keratosen (weinig tot milde hyperkeratosen) geïncludeerd. Idealiter krijgen zij ruim een week tevoren een voorbereidende keratolytische behandeling (bijvoorbeeld 10% salicylzuur in Cremor lanette/vaseline) voor een optimaal behandelresultaat. Op de dag zelf mag er niks op de huid worden aangebracht vanwege mogelijke interactie met de behandeling. De periode in het jaar waarin DL-PDT theoretisch kan worden uitgevoerd is in Nederland van maart tot en met oktober maar de meest optimale periode (qua lichtintensiteit én temperatuur) is van mei tot en met september. Op theoretische gronden kan men verwachten dat een zonnige dag iets meer effect zal hebben dan een bewolkte/regenachtige dag, maar ook in het laatste geval kan de behandeling gewoon doorgang vinden als de patiënt ervoor zorgt dat de huid niet nat regent en hij/zij contact blijft houden met het daglicht (bijvoorbeeld door te schuilen onder een afdak net aan de rand). Nadat alle hyperkeratosen door middel van milde curettage zijn verwijderd wordt zonnebrandcrème (factor 30+ zonder reflecterende bestanddelen zoals titanium- of zinkoxide) aangebracht enerzijds om zonverbranding te voorkomen maar ook om te voorkomen dat het UV-spectrum in het daglicht een significant deel van het voor het fotodynamisch effect noodzakelijke protoporphyrine IX (PpIX) wegvangt. Vervolgens wordt de fotosensitizer methylaminolevulinezuur (MAL) aangebracht op de te behandelen huid. Daarna moet dertig minuten worden gewacht totdat er voldoende porfyrienen zijn gevormd. De patiënt kan in deze tijd naar zijn locatie reizen waar hij twee uur moet verblijven in de buitenlucht maar ook mag hij/zij al direct naar buiten gaan. De totale belichtingsduur bedraagt in het laatste geval 2,5 uur. Daarna dient de patiënt gedurende de rest van de dag binnen te verblijven en moet de MAL wordt verwijderd.

EFFECTIVITEIT VAN DE BEHANDELING

De eerste klinische studies met DL-PDT zijn door de groep van Wulf in Kopenhagen uitgevoerd en vanaf 2008 gepubliceerd. [2] Daarna volgden diverse studies over de hele wereld (Zuid-Europa, Brazilië en Australië). [3-7] Hierbij viel op dat de klinische effectiviteit in de meer zonnige landen iets hoger lag dan in Noord-Europa (respectievelijk 88-89% en 75-83%). De vraag blijft of door de verschillen in studieopzet men deze getallen ook zo exact met elkaar kan vergelijken. Het gebruikte behandelprotocol gaat uit van een minimale lichtdosis die moet worden gehaald voor een klinische adequate behandeling (minimale effectieve lichtdosis voor



Figuur 1. Absorptiespectrum van PpIX (rood) en zonnebrandcrème (blauw). [8] Hieruit blijkt dat PpIX met name door blauw licht wordt geactiveerd.

Dermatoloog, Maxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven

PpIX van 8 J/cm²). [8] Boven deze grens is de lichtintensiteit minder van belang. Theoretisch zou een lage lichtintensiteit juist tot een grotere fotodynamische cytotoxiciteit kunnen leiden vanwege een optimalere doorbloeding van de weefsels (door verminderde vasculaire schade) met als gevolg vorming van meer zuurstofradicalen.

Om voldoende klinisch effect te hebben in twee uur moet er een minimale lichtintensiteit zijn van 130 W/m². Op een gemiddelde dag in Noord-Europa van april tot september zou er aan deze minimale vereisten moeten worden voldaan. Ook moet het minimaal 10 graden Celsius zijn voor een adequate vorming van PpIX. Bij lagere temperaturen vermindert de doorbloeding van de behandelde huid vanwege vasoconstrictie door kou. [9]

Essentieel voor een succesvolle PDT-behandeling is de patiëntselectie. Omdat bij DL-PDT het actiepotentiaal zich hoofdzakelijk in het blauwe deel van het daglicht bevindt (zie figuur 1) en blauw licht niet zo diep in de huid penetreert als rood licht, mogen patiënten slechts graad I- tot graad II-actinische keratosen hebben. Daarbij is het ook van uiterst belang dat net als bij alle lokale behandelingen de laesies goed keratolytisch worden voorbehandeld. De groep van Wiegell heeft de effectiviteit van DL-PDT bij de dikkere (graad III) AK's ook onderzocht maar hierbij werd zoals verwacht een verminderde klinische respons gezien, te weten 49,1% na drie maanden tegenover 61,2% en 75,9% bij respectievelijk graad II- en I-AK's. Deze resultaten zijn ongeveer vergelijkbaar met die van conventionele PDT (cPDT). In deze studie viel verder op dat in de graad II- en III-AK's wel degelijk een reactie plaatsvond, veelal leidend tot transformatie naar graad I. [10] Dit zou een argument kunnen zijn voor de noodzaak van meerdere behandelingen over een langere periode voor een optimaal behandelresultaat. Het nut hiervan is reeds bij cPDT gebleken. [11,12]

LANGETERMIJNFOLLOW-UP

Alhoewel de meeste studies naar DL-PDT kortetermijnstudies zijn, wordt inmiddels over de langetermijnresultaten van DL-PDT steeds meer bekend. In een intrapatiëntstudie door een Italiaanse groep werden cPDT en DL-PDT vergeleken door halfzijdige belichting van het gelaat en de scalp met een van beide modaliteiten. [13] Hierbij werden patiënten met voornamelijk graad I-laesies geïncludeerd. Complete respons werd na drie maanden gezien op DL-PDT in 87% van de gevallen, versus 91% bij cPDT. Van de laesies waarbij er sprake was van complete respons na drie maanden werd gekeken welke daarvan recidiveerden na twaalf maanden follow-up. In deze studie is dus puur gekeken naar de recurrens van geclearde laesies na drie maanden (wat in principe niets zegt over het percentage totaal genezen AK's). Hierbij werden geen significante verschillen gezien in het aantal recidieven tussen DL-PDT en cPDT bij graad I-AK's (11% vs 8%, p = 0,21). Wat wel opviel was een significant beter aantal genezen AK's (cumulatief graad I t/m III) na twaalf maanden in het voordeel van cPDT (76% tegenover 66% bij DL-PDT, p < 0,01). Het lijkt erop dat de dikkere AK's ook beter reageren op cPDT maar dit was in deze studie niet significant. Tevens wordt in ditzelfde onderzoek ook melding gemaakt van een iets hogere effectiviteit bij laesies op de scalp ten opzichte van laesies in het gelaat. Hoogstwaarschijnlijk heeft dit te maken met een betere lichtinval op de scalp wat erop wijst dat goed contact met het daglicht van groot belang is bij de behandeling.

POSITIONERING VAN DL-PDT

DL-PDT is een mooie en patiëntvriendelijke aanvulling op het behandelarsenaal van AK's en actinische veldveranderingen. De behandeling wordt grotendeels uitgevoerd door medisch personeel, in tegenstelling tot imiquimod- of 5-fluorouracilcrème,

Tabel 1. Effectiviteit en aantal recidieven na twaalf maanden. [13] Recurrence rate: aantal laesies genezen na drie maanden die recidiveerden na twaalf maanden/aantal laesies verdwenen na drie maanden. Clearance rate: aantal laesies genezen na twaalf maanden/totaal aantal laesies dat wordt behandeld.

Tijdstip	Klinische respons	Aantal patiënten	DL-PDT	cPDT	RR	p
12 maanden	Recurrence rate					
	AK I	34	0,11 (0,07-0,18)	0,08 (0,04-0,16)	1,34	0,21
	AK II	22	0,18 (0,03-1,04)	0,18 (0,03-0,94)	1,03	0,91
	AK III	8	N/A	N/A	N/A	N/A
	Gemiddelde	34	0,13 (0,08-0,22)	0,10 (0,04-0,23)	1,38	0,16
	Clearance rate					
	AK I	34	0,71 (0,62-0,79)	0,80 (0,74-0,87)	0,89	0,01
	AK II	22	0,29 (0,15-0,5)	0,46 (0,88-0,73)	0,62	0,18
	AK III	8	0,38 (0,15-0,91)	0,33 (0,12-0,93)	1,13	0,78
	Gemiddelde	34	0,66 (0,59-0,74)	0,76 (0,69-0,84)	0,87	<0,01

wat de compliance ten goede komt en de effectiviteit doet niet onder voor cPDT. Alhoewel na een jaar cPDT een beter blijvend effect lijkt te hebben, doet DL-PDT qua effectiviteit na een jaar het geheel niet slecht met 71% van de graad I-laesies die dan nog in remissie zijn. [13]

De belangrijkste meerwaarde van DL-PDT boven cPDT is dat DL-PDT aanzienlijk beter scoort op gebied van pijn tijdens de behandeling en dat de behandeling door de meeste patiënten als zeer prettig wordt ervaren. 80% van de patiënten geeft aan geen pijn te ervaren en de overige 20% nauwelijks pijn (gemiddelde VAS-score van 0,7-0,8 op de 10). [14] In tegenstelling tot cPDT is hier dus sprake van *gain with no pain*.

Dat na een jaar wellicht opnieuw een behandeling nodig zal zijn zal door de meeste patiënten niet als een bezwaar worden gezien. Velen zijn immers gewend aan een jaarlijkse onderhoudsbeurt voor hun zonschade. Dat hun dermatoloog ze nu een verplichte wandeling laat maken op een zonnige dag is voor velen geen straf, zo blijkt uit de diverse klinische studies. De zon die uiteindelijk de huid heeft beschadigd kan zo iets goeds terugdoen. Voor de behandeling van dikkere laesies zoals (superficiële) basaalcelcarcinomen en M. Bowen valt op theoretische gronden te verwachten dat cPDT superieur zal zijn. Bij deze relatief kleinere laesies is pijn gelukkig meestal geen belemmering.

Gezien in het totale behandelarsenaal van actinische veldveranderingen is DL-PDT ook een aantrekkelijke behandelmodaliteit. De behandeling duurt in totaal minder dan drie uur en de huidreactie meestal maximaal twee weken wat veel mensen een enorm voordeel zullen vinden vergeleken met 5-fluorouracil- of imiquimodcrème. Ook de mate van huidreactie valt meestal erg mee vergeleken met 5-fluorouracil, imiquimod of ingenol mebutaat.

Belangrijk voor een optimaal resultaat zijn een adequate patiëntselectie, keratolytische voorbehandeling en geschikte weersomstandigheden. Voor dit laatste zijn er inmiddels alternatieve lichtbronnen in ontwikkeling die het daglicht kunnen simuleren. [15] De eerste resultaten hiervan tonen een gelijke effectiviteit en tolerantie als DL-PDT.

Met deze nieuwe lichtbronnen kan DL-PDT het hele jaar door worden ingezet zonder in te boeten op effectiviteit. De lampen kunnen bijvoorbeeld in een speciale ruimte op de polikliniek worden geïnstalleerd waar de patiënt tijdens de behandeling kan verblijven. Zo is er tevens een goed alternatief mocht het onverwacht gaan regenen.

In het behandelarsenaal van actinische keratosen is DL-PDT een aantrekkelijke optie die zeker meerwaarde kan hebben boven de inmiddels vele alternatieven. Met name op gebied van patiënttevredenheid scoort de behandeling zeer goed zodat we nu nog meer mogelijkheden hebben om een behandeling op maat te kunnen aanbieden. Deze adviezen zijn ook terug te vinden in onze recent geüpdatete richtlijn actinische keratosen.

LITERATUUR

1. Beljaards RC, Venema AW, de Gruijl FR. *Daglicht als alternatieve lichtbron bij fotodynamische therapie voor uitgebreide actinische keratosen (veld dysplasie)*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:407-10.
2. Wiegell SR, Headersdal M, Philipsen PA, et al. *Continuous activation of*

PpIX bij daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008;158:740-6.

3. Braathen LR. *Daylight photodynamic therapy in private practice in Switzerland: gain without pain*. *Acta Derm Venereol* 2012;92:652-3.
4. Perez-Perez L, Garcia-Gav in J, Gilaberte Y. *Daylight-mediated photodynamic therapy in Spain: advantages and disadvantages*. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:663-74.
5. Fai D, Romano I, Fai C, et al. *Daylight photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with actinic keratoses: a preliminary experience in southern Italy*. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151:154-9.
6. Grinblat BM, Festa Neto C, Sanches JA, Jr, et al. *Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses in Sao Paulo, Brazil*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31:54-6.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Daglicht-fotodynamische therapie (DL-PDT) is een tamelijk nieuwe therapie bij de behandeling van actinische keratosen en actinische veldveranderingen. In dit artikel worden de eerste 1-jaars follow-upresultaten en succesbepalende variabelen besproken. Tevens wordt de behandeling vergeleken met de conventionele PDT-behandeling met enkele adviezen met betrekking tot de plaatsbepaling in het huidige behandelarsenaal.

TREFWOORDEN

daglicht-fotodynamische therapie – actinische keratosen – actinische veldveranderingen

SUMMARY

Daylight photodynamic therapy (PDT) is a relatively new treatment modality in the treatment of actinic keratoses and field-cancer. In this article the first 1-year follow-up data and success determining variables are reviewed. Furthermore, the treatment is compared to conventional PDT and suggestions are made with respect to the placement in the current treatment arsenal.

KEYWORDS

daylight photodynamic therapy – actinic keratosis – field-cancer

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling. De auteur heeft financiële steun gehad van Galderma voor het voorzitten van een workshop en doen van wetenschappelijk onderzoek.

CORRESPONDENTIEADRES

Tim Smits

E-mail: t.smits@mmc.nl