



# Ablatieve fractionele lasers in de behandeling van huidziekten

A.A. Meesters

---

Op 24 september 2019 promoveerde Arne Meesters aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Ablative fractional lasers in the treatment of skin disorders. A new aurora in dermatologic therapy*. Zijn promotoren waren prof. dr. M.A. de Rie en prof. dr. ir. R.M. Verdaasdonk, zijn copromotor was dr. A. Wolkerstorfer.



Arne Meesters ontvangt zijn bul van zijn promotor prof. dr. ir. Ruud M. Verdaasdonk.

Ablatieve fractionele lasers worden tegenwoordig regelmatig gebruikt binnen de dermatologie. Deze lasers creëren een rasterpatroon van microscopische ablatiekanalen in de huid, waar verdamping optreedt. De huid tussen deze kanalen blijft intact. Behandeling met een ablatieve fractionele laser is minimaal invasief, aangezien de ablatiekanalen snel en zonder littekenvorming genezen. De meest gebruikelijke indicaties zijn huidverjonging en littekenbehandelingen, hoewel de behandeling tevens wordt toegepast voor veel andere huidproblemen.

In de afgelopen jaren worden ablatieve fractionele lasers steeds vaker gebruikt voor *drug delivery* met topische geneesmiddelen. Bij deze zogeheten *fractional laser assisted drug delivery* worden de ablatiekanalen gebruikt om lokale geneesmiddelen door toe te dienen, zodat de barrière van het stratum corneum wordt omzeild. Lokaal aangebrachte geneesmiddelen kunnen hierdoor beter doordringen in de huid. In het proefschrift beschrijven we verschillende aspecten van fractionele lasertechnologie en -therapie.

---

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

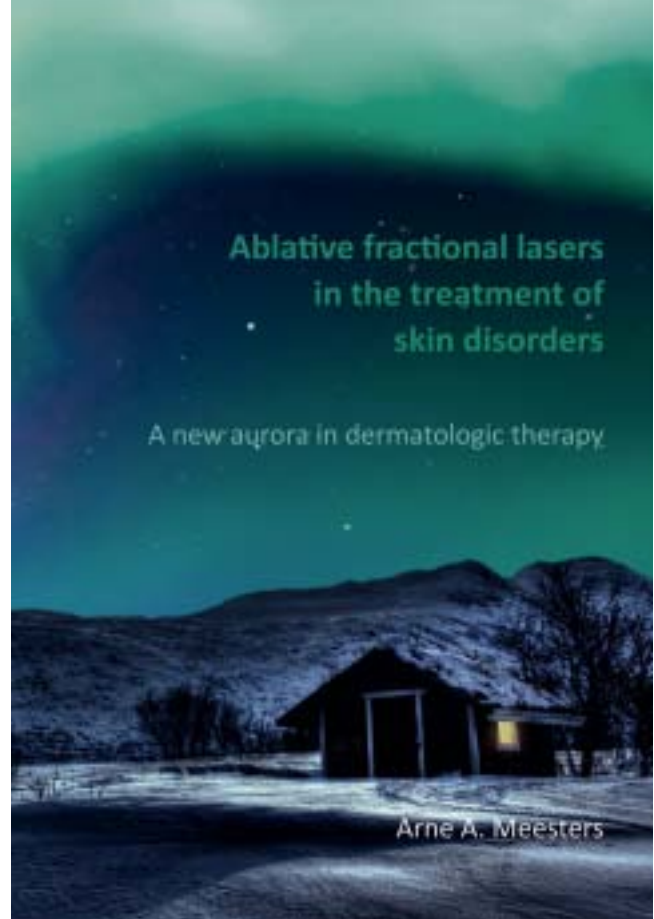
## TECHNISCHE ASPECTEN

In **hoofdstuk 2** beschrijven we een aantal vergelijkende experimenten met een fractionele CO<sub>2</sub>-laser, een fractionele Er:YAG-laser en een fractionele Er,Cr:YSGG-laser. De dynamische effecten van variaties in pulsduur, pulsenergie en spotgrootte op de vorming van ablatiekanalen hebben we beoordeeld in polyacrylamidegel met behulp van een hogesnelheidscamera. We vonden dat variaties in pulsduur, pulsenergie en spotgrootte een duidelijke invloed hebben op de uiteindelijke eigenschappen van ablatiekanalen. Verrassend was dat het gebruik van verschillende golflengten (dat wil zeggen, een variatie in het type laser) bij de gebruikte instellingen geen effect had op de eigenschappen van de ablatiekanalen, zolang alle andere laserparameters constant werden gehouden. Behandeling met een korte pulsduur leidt tot diepe smalle kanalen. Hogere pulsenergie geeft diepere en bredere kanalen. Behandeling met grotere spotgrootten kan paradoxaal genoeg leiden tot smallere ablatiekanalen. Deze bevindingen benadrukken het belang van de pulsduur. In tegenstelling tot wat algemeen wordt aangenomen, zijn wij van mening dat deze parameter een grotere invloed heeft op de eigenschappen van de ablatiekanalen dan de golflengte van de laser.

In **hoofdstuk 3** bespreken we de histopathologische bevindingen in biopten van patiënten die deel hebben genomen aan twee gerandomiseerde gecontroleerde studies. Biopten afgenomen van acht patiënten die behandeld zijn met ablatieve fractionele laser voor naevus van Becker hebben we vergeleken met biopten afgenomen van vier patiënten met postinflammatoire hyperpigmentatie en zes patiënten met ashy dermatose die behandeld zijn met non-ablatieve fractionele laser. Drie maanden na de behandeling werd in de biopten van patiënten behandeld met ablatieve fractionele laser dermale fibrose waargenomen, terwijl dit in de biopten van patiënten die met een non-ablatieve fractionele laser werden behandeld niet het geval was. Deze fibrose zou een subtiele subklinische uiting van verlittekening kunnen aanduiden, maar zou mogelijk ook kunnen worden gezien als een teken van de dermale hermodellering die vaak verantwoordelijk wordt gehouden voor het verstrakkende effect waarvan bij huidverjongingsprocedures gebruik wordt gemaakt. Dit zou dan weer een aanwijzing kunnen zijn dat ablatieve fractionele lasertherapie meer effect zou kunnen hebben dan non-ablatieve fractionele lasertherapie voor deze indicatie.

## FRACTIONAL LASER ASSISTED DRUG DELIVERY

In **hoofdstuk 4** beschrijven we drie studies met betrekking tot *fractional laser assisted drug delivery* van lokale anesthetica. Het doel was om adequate lokale anesthesie van de huid te verkrijgen door lokale anesthetica aan te brengen op huid die is voorbehandeld met ablatieve fractionele laser met relatief pijnloze instellingen. In alle drie de studies hebben we verschillende combinaties van voorbehandeling en lokale anesthetica toegepast op proefplekken op de rug van gezonde vrijwilligers. Na een vooraf bepaalde applicatieduur hebben we een gestandaardiseerde pijnprikkel toegediend met de fractionele laser en hebben we om een pijnscore gevraagd.



Uit deze studies volgt dat voorbehandeling met een ablatieve fractionele laser met zeer lage instellingen leidt tot significante reductie van pijn, reeds binnen 10-15 minuten na het aanbrengen van een topisch anestheticum. Een applicatieduur langer dan 15 minuten heeft geen toegevoegde waarde. Een vloeibare oplossing met 4% articaïne en 0,001% adrenaline is hierbij effectiever dan topische anesthetica in crèmeformulering, zoals 2,5%/2,5% lidocaïne/prilocainecrème of 7%/7% lidocaïne/tetraïne-crème. We zien hierin een aanwijzing dat een vloeibare formulering effectiever is dan een crème, omdat dit gemakkelijker in de laserkanalen intrekt. Het gebruik van een laserdensity van 15% leidt tot effectievere anesthesie dan een density van 5%, terwijl wij geen onderlinge verschillen zagen tussen het gebruik van een CO<sub>2</sub>-laser en een Er:YAG-laser.

In **hoofdstuk 5** behandelen we twee studies met als doel om de *fractional laser assisted delivery* te onderzoeken van de fluorescerende stof indocyaninegroen (ICG). Meerdere proefplekken in ex vivo menselijke buikhuid kregen verschillende voorbehandelingen met uiteenlopende fractionele apparaten. Na verschillende applicatieduren, hebben we fluorescentie van ICG beoordeeld met behulp van fluorescentiefotografie aan het huidoppervlak en in diepere lagen.

Voorbehandeling met de fractionele CO<sub>2</sub>-laser, fractionele Er:YAG-laser en met microneedling vergroot de opname van ICG in de huid. Bij fractionele radiofrequentie zagen we dit effect niet. Hogere fluorescentie-intensiteit zagen we op de plekken die voorbehandeld waren met de Er:YAG-laser met relatief hoge pulsenergie. Mogelijke verklaringen hiervoor blijven speculatief, maar zijn mogelijk de grotere diameter van de ablatiekanalen bij de Er:YAG-laser of het feit dat deze laser misschien meer mechanische schade aan de huid veroorzaakt, waardoor de huid meer permeabel wordt voor ICG, in vergelijking met de CO<sub>2</sub>-laser en microneedling.

We vergeleken verder het effect van *penetration enhancement techniques* zoals handmatige massage, akoestische drukgolven en alternerende over- en onderdruk op de opname van ICG in huid die voorbehandeld is met de fractionele CO<sub>2</sub>-laser. Met name akoestische drukgolven en massage gaven verbeterde opname van ICG in dit model en leidden tot een mogelijke reductie van de noodzakelijke applicatieduur. Massage gaf de meest homogene en reproduceerbare resultaten.

## POTENTIËLE KLINISCHE INDICATIES

In **hoofdstuk 6** presenteren wij de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie met betrekking tot ablatieve fractionele lasertherapie voor naevus van Becker. Bij elf patiënten met naevus van Becker hebben we een proefplek behandeld met ablatieve fractionele laser in drie sessies. Na een follow-up van zes maanden werd een significante verbetering in de *physician's global assessment* geobserveerd ten opzichte van de onbehandelde controleplek. Meer dan 50% verbetering van de pigmentatie werd slechts bij vijf patiënten waargenomen. In twee patiënten werd zelfs verslechtering van de hyperpigmentatie gezien in het kader van postinflammatoire hyperpigmentatie. De conclusie is dat ablatieve fractionele lasertherapie met de hier gebruikte instellingen tot verbetering van hyperpigmentatie kan leiden bij sommige patiënten met naevus van Becker, maar dat er een risico bestaat op het ontstaan van postinflammatoire hyperpigmentatie. De effectiviteit op de lange termijn is bovendien niet bekend.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we twee patiënten met een allergische reactie op rode tatoeage-inkt. Beide patiënten werden behandeld met ablatieve fractionele lasertherapie. Bij de eerste patiënt was aan het einde van de behandeling de rode tatoeage-inkt nagenoeg verdwenen. Deze patiënt rapporteerde een duidelijke verbetering van haar symptomen, waaronder jeuk. De tweede patiënt ontwikkelde echter een gegeneraliseerde eczematuze reactie na de vijfde behandeling. Deze bevindingen bevestigen dat het mogelijk is om substantiële hoeveelheden tatoeagepigment te verwijderen met behulp van ablatieve fractionele laser, maar dat er een risico bestaat op een gegeneraliseerde overgevoelheidsreactie, mogelijk door lymfogene verspreiding van de allergene tatoeage-inkt.

In **hoofdstuk 8** presenteren wij drie casus van patiënten die werden behandeld met gefractioneerde CO<sub>2</sub>-laser voor mild rhinophyma. In twee van deze patiënten zagen we verbetering van erytheem en huidtextuur na een follow-up van 6-18 maanden. Deze patiënten rapporteerden afname van talgafscheiding van de neus en afname van jeukklachten. Bij de derde patiënt zagen we geen duidelijke veranderingen na meerdere behandelingen. Ook de patiënt zelf had geen verbetering bemerkt. Deze resultaten suggereren dat gefractioneerde CO<sub>2</sub>-lasertherapie tot verbetering kan leiden bij sommige patiënten met mild rhinophyma met weinig *downtime* en een gunstig bijwerkingenprofiel in vergelijking met conventionele chirurgische procedures. We veronderstellen evenwel dat voor patiënten met verder gevorderd rhinophyma volledig ablatieve behandelingen, zoals conventionele CO<sub>2</sub>-laserablatie en elektrocoagulatie, geschikter zijn.

In **hoofdstuk 9** beschrijven we een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin autologe celsuspensietransplantatie voor piebaldisme en segmentale vitiligo wordt onderzocht. Bij deze techniek worden autologe epidermale cellen uit non-laesionale huid verwerkt tot een suspensie, die vervolgens wordt aangebracht op laesionale gedepigmenteerde huid (het acceptorgebied). Van oorsprong werd de gehele laesionale epidermis van het acceptorgebied afgeschaafd met een volledig ablatieve laser voorafgaand aan het aanbrengen van de suspensie. Doel van deze studie was om een minimaal invasieve methode van voorbehandeling van het acceptorgebied te vinden om genezing te bespoedigen en het risico op littekenvorming en infectie te reduceren. Met dit doel vergeleken we de conventionele diepe volledige CO<sub>2</sub>-laserablatie van het acceptorgebied met oppervlakkige volledige CO<sub>2</sub>-laserablatie en fractionele CO<sub>2</sub>-laserablatie. Oppervlakkige volledige CO<sub>2</sub>-laserablatie bleek even effectief te zijn als diepe volledige CO<sub>2</sub>-laserablatie. Fractionele CO<sub>2</sub>-laserablatie was niet effectief.

## TOEKOMSPERSPECTIEVEN

In de algemene discussie (**hoofdstuk 10**) van dit proefschrift bespreken we de huidige situatie ten aanzien van fractionele lasertherapie. We concluderen dat de potentiële klinische indicaties talrijk zijn (waarvan enkele tevens besproken in dit proefschrift), maar dat de algehele kwaliteit van het onderzoek betrekkelijk laag is. Wij geven aan dat meer gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies noodzakelijk zijn, maar ook dat een goed begrip van laserweefselinteractie van groot belang is. Fantoomhuidmodellen kunnen in dit kader in de toekomst vaker gebruikt worden om de karakteristieken van de ablatiekanalen bij de vele verschillende beschikbare fractionele lasers te onderzoeken. Verder benadrukken wij het belang van internationale registers voor de documentatie van de laserapparatuur en -instellingen zoals die voor verschillende indicaties in verschillende centra in de praktijk worden gebruikt.

Daarnaast concluderen we dat *fractional laser assisted drug delivery* een opkomende techniek is. In onze visie is de volgende stap de ontwikkeling van geneesmiddelen exclusief voor het doel van *fractional laser assisted drug delivery*. We speculeren over de mogelijke toekomstige rol van *fractional laser assisted drug delivery* in de dermato-oncologie. Ten slotte bespreken we de mogelijkheden van ontwikkeling van zogenoemde *home-based* fractionele lasersystemen. Dergelijke systemen zouden nieuwe perspectieven kunnen bieden voor de behandeling van chronische inflammatoire huidaandoeningen vanuit de thuissituatie.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Arne Meesters

**E-mail:** a.a.meesters@amsterdamc.nl