

# Een snelweg door de huid: laser assisted drug delivery

A. Wolkerstorfer<sup>1</sup>, A. Meesters<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

<sup>2</sup> Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:

A. Wolkerstorfer, MD, PhD

Academisch Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Meibergdreef 9

1100 DD Amsterdam

Tel.: 020 5666955

E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl

## HUD EN BARRIÈRE

Onze huid staat tussen ons en de omgevende wereld en biedt bescherming tegen stoffen met irritatieve eigenschappen, allergenen en micro-organismen. Echter, ook geneesmiddelen worden door deze barrière tegengehouden. De cutane biologische beschikbaarheid van de meeste geregistreerde topisch toegepaste geneesmiddelen is relatief laag met slechts 1-5%.<sup>1,2</sup> Het grootste deel van het geneesmiddel blijft aan het oppervlak van de huid. Het stratum corneum speelt hierbij de belangrijkste rol. Sterk hydrofiele moleculen en grote moleculen met een moleculair gewicht boven 500 Dalton zijn niet geschikt voor topisch gebruik omdat ze nauwelijks doordringen door het stratum corneum.<sup>3</sup> Een verdere beperking is de wisselende samenstelling van de huid en met name van het stratum corneum tussen personen maar ook tussen verschillende locaties bij een en dezelfde persoon. Hierdoor ontstaan grote variaties in de biologische beschikbaarheid van topische stoffen waardoor het effect minder voorspelbaar wordt.

Onlangs al deze beperkingen is de topische behandeling nog steeds de hoeksteen van de dermatologische therapie. Om een intacte huidbarrière te doordringen, worden vaak lipofiele topische geneesmiddelen gebruikt met een moleculair gewicht dat niet veel groter is dan 500 Dalton, in een crème of zalfbasis. Ook wordt regelmatig gebruikgemaakt van occlusie of de toevoeging van keratolytische stoffen zoals salicylzuur. Andere technieken om de biologische beschikbaarheid van de actieve stoffen te verhogen zijn elektroporatie, iontoforese, microderma-

bratie, peelings, micronealden, mechanische druk, radiofrequentie, sonoforese en lasertechnieken.<sup>4</sup>

## EEN SNELWEG DOOR DE HUD

De smalle kanalen die een fractionele laser achterlaat, zorgen voor een snel transport van stoffen naar de dermis. Hierdoor wordt de epidermis met een bypass overbrugd en dringt de vergelijking met een snelweg door de huid zich op. In de afgelopen jaren heeft de ablatieve fractionele laser zich snel ontwikkeld tot een veelbelovende techniek om geneesmiddelen toe te dienen aan de huid. In de internationale literatuur spreekt men van Fractional Laser Assisted Drug Delivery. Hierdoor is een paradigmaverschuiving aangezwengeld. Actieve stoffen zoals methotrexaat die alleen systemisch toegediend worden, kunnen in de toekomst mogelijkerwijze topisch gebruikt worden.<sup>5,6</sup> Actieve stoffen die normaal gesproken een lange occlusieduur behoeven worden in een fractie van de tijd biologisch beschikbaar.<sup>7,8</sup> Actieve stoffen die tot nu toe in een zalf werden 'verpakt', werken mogelijk sneller en beter in een waterige oplossing.<sup>8</sup> Hoewel er inmiddels tegen de honderd publicaties op dit gebied zijn verschenen, staat het concept van Fractional Laser Assisted Drug Delivery nog in de kinderschoenen. Dit concept werd pas in 2010 geïntroduceerd door de groep van prof. M. Haedersdal uit Kopenhagen.

## WAT IS EEN FRACTIONELE LASER

Bij een fractionele laser wordt maar een fractie van het behandelde gebied daadwerkelijk geraakt door de microscopisch kleine laserstralen.<sup>9</sup> Op elke vierkante centimeter van de huid ontstaan hierdoor tientallen tot honderden 'microwondjes' die vaak volgens een geometrisch patroon zijn gerangschikt. Afhankelijk van de specificaties van de laser variëren de wondjes van 0,1 mm tot iets meer dan 1 mm doorsnede. De huid tussen de gaatjes blijft gespaard waardoor genezing zeer snel verloopt en de kans op littekens zeer klein is, zelfs als de gaatjes tot in de subcutis reiken. De diameter van deze microwondjes is voornamelijk afhankelijk van het type fractionele laser, terwijl de diepte afhankelijk is van de energie per micropuls. Re-epithelialisatie wordt doorgaans binnen 24 uur bereikt. In en om deze kleine gaatjes wordt na de behandeling nieuw bindweefsel aangemaakt. Na meestal meerdere

behandelingen kan het cosmetisch aspect van de huid verbeteren.

## GESCHIEDENIS VAN DE FRACTIONELE LASERS

In 2004 publiceerde de groep van Rox Anderson uit Boston als eerste over het concept van de fractionele laser.<sup>10</sup> Een jaar later, in 2005, werd de eerste fractionele laser door de FDA geregistreerd en op de markt gebracht. Aanvankelijk werden deze fractionele lasers voornamelijk voor 'huidverjonging' gebruikt met als doel het vervagen van kleurverschillen, verbeteren van textuur en structuur van de huid en verstrakken van de huid.

Inmiddels hebben veel laserproducenten een of meerdere fractionele laserapparaten ontwikkeld en zijn er meer dan honderd commercieel verkrijgbare fractionele lasers geregistreerd. Het is onjuist dat deze fractionele lasers vaak als een homogene groep worden beschouwd. De verschillen tussen deze apparaten en de interactie met de huid zijn namelijk zeer groot. Ruwweg kunnen fractionele lasers worden onderverdeeld in twee categorieën: ablatieve (verdampende) fractionele lasers waardoor echte kanaaltjes in de huid ontstaan en niet-ablatieve (niet-verdampende) fractionele lasers waardoor kleine kolommetjes van necrose in de huid ontstaan.

De meest gangbare ablatieve fractionele lasers zijn de 10600 nm CO<sub>2</sub>-lasers en de 2940 nm Erbium:Yttrium Aluminium Garnet (Er:YAG)-lasers. Elk van beide lasermodaliteiten heeft zijn theoretische voor- en nadelen maar er zijn tot op heden nauwelijks vergelijkende klinische of preklinische studies verschenen met betrekking tot toediening van geneesmiddelen.

## KLINISCHE TOEPASSINGEN

De beste wetenschappelijk onderbouwing is er tot nu toe voor de lasergeassisteerde toediening van methylaminolevulinaat (MAL) voor fotodynamische therapie (PDT). Meerdere studies tonen niet alleen hogere dermale concentraties van MAL aan maar ook een kortere occlusietijd en betere klinische resultaten dan conventionele PDT voor de behandeling van actinische keratose, vooral voor de dikkere laesies.<sup>11,12</sup> Opvallend is dat met relatief voorzichtige laserinstellingen, dat wil zeggen met vrij oppervlakkige kanalen, reeds een hoge dermale concentratie van MAL kan worden bereikt, waardoor de voorbehandeling met de laser over het algemeen goed verdragen wordt door de patiënt.<sup>11,13</sup> Klaarblijkelijk is met het overbruggen van het stratum corneum de belangrijkste hindernis al geslecht. Lasergeassisteerde toediening van topische corticosteroiden zou een alternatief voor intralaesionale injecties kunnen zijn. Voor hypertrofische littekens zijn er aanwijzingen dat de combinatie van fractionele laser en een corticosteroidsuspensie effectief is voor de verbetering van textuur en hypertrofie.<sup>14</sup> Meerdere studies hebben inmiddels de effecten van de laserkanalen op topische anesthetica onderzocht.

Opvallend is dat een relatief korte applicatieduur van maar tien minuten kan resulteren in een significante anesthesie, afhankelijk van de keuze van het anestheticum.<sup>8,15</sup> Voor methotrexaat heeft preklinisch onderzoek aangetoond dat via voorbehandeling met een fractionele laser hoge concentraties in de dermis bereikt kunnen worden.<sup>5,6</sup>

Bovendien zijn er naast de bovengenoemde toepassingen studies gedaan naar lasergeassisteerde toediening van ingenolmebutaat, timolol, bimatoprost, tretinoïne, pimecrolimus, minoxidil, diphencyprone, imiquimod, opiaten, vitamine C, poly-L-melkzuur en botulinetoxine.<sup>4</sup> Recent zijn er proof of concept studies gepubliceerd over de succesvolle lasergeassisteerde transcutane transplantatie van adipocyte derived stem cells en bone marrow derived stem cells. Ook de transepidermale lasergeassisteerde non-invasieve vaccinatie is een van de visionaire potentiële toepassingen van deze techniek. De ontwikkeling van eenvoudigere, handzamere en beter betaalbare fractionele lasers kan bijdragen aan de bredere klinische toepasbaarheid van de techniek in de toekomst.

## CONCLUSIE

Concluderend mag gesteld worden dat de lasergeassisteerde toediening van geneesmiddelen, cellen en vaccins veelbelovend is maar ook nog in de kinderschoenen staat.

## LITERATUUR

1. Surber C, Davis AF. Bioavailability and Bioequivalence of Dermatological Formulations p401-98. in: *Dermatological and Transdermal Formulations*. Vol 119. Marcel Dekker, Inc. New York 2002.
2. Nino M, Calabro G, Santoianni P. Topical delivery of active principles: the field of dermatological research. *Dermatol Online J* 2010;16:4.
3. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000;9:165-9.
4. Haedersdal M, Erendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:981-1004.
5. Taudorf EH, Lerche CM, Vissing AC, et al. Topically applied methotrexate is rapidly delivered into skin by fractional laser ablation. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:1059-69.
6. Taudorf EH, Lerche CM, Erendsson AM, et al. Fractional laser-assisted drug delivery: Laser channel depth influences biodistribution and skin deposition of methotrexate. *Lasers Surg Med* 2016;48:519-29.
7. Haak CS, Christiansen K, Erendsson AM, et al. Ablative fractional laser enhances MAL-induced PpIX accumulation: Impact of laser channel density, incubation time and drug concentration. *J Photochem Photobiol B* 2016;159:42-8.
8. Meesters AA, Bakker MM, Rie MA de, Wolkerstorfer A. Fractional CO<sub>2</sub> laser assisted delivery of topical anesthetics: A randomized controlled pilot study. *Lasers Surg Med* 2016;48:208-11.

9. Paasch U, Haedersdal M. Laser systems for ablative fractional resurfacing. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:67-83.
10. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. *Lasers Surg Med* 2004;34:426-38.
11. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Haedersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO<sub>2</sub> laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012;166:1262-9.
12. Song HS, Jung SE, Jang YH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy for patients with actinic keratosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31:296-301.
13. Haak CS, Farinelli WA, Tam J, Doukas AG, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinic acid: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med* 2012;44:787-95.
14. Waibel JS, Wulkan AJ, Shumaker PR. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Lasers Surg Med* 2013;45:135-40.
15. Oni G, Rasko Y, Kenkel J. Topical lidocaine enhanced by laser pretreatment: a safe and effective method of analgesia for facial rejuvenation. *Aesthet Surg J* 2013;33:854-61.

## SAMENVATTING

De epidermis is de belangrijkste belemmering voor een effectieve topische behandeling. Doorgaans hebben geneesmiddelen met een hydrofiele structuur en een hoog moleculair gewicht een bijzonder lage biologische beschikbaarheid. Verschillende fysische en chemische technieken worden gebruikt om de toediening van deze geneesmiddelen te verbeteren. In de laatste jaren heeft de laser assisted drug delivery zich ontwikkeld tot een veelbelovende techniek voor de toediening van uiteenlopende geneesmiddelen.

## TREFWOORDEN

laser – behandeling – fractioneel

## SUMMARY

The epidermis is the main limiting factor for effective topical drug treatment. Generally, drugs with a hydrophilic structure and a high molecular weight have a very low topical bioavailability. Different physical and chemical techniques have been adopted to improve topical drug delivery. In recent years, laser assisted drug delivery has become a promising technique for the delivery of a variety of topical drugs.

## KEYWORDS

laser – treatment – fractional

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen