



Fractional laser assisted drug delivery

A.A. Meesters

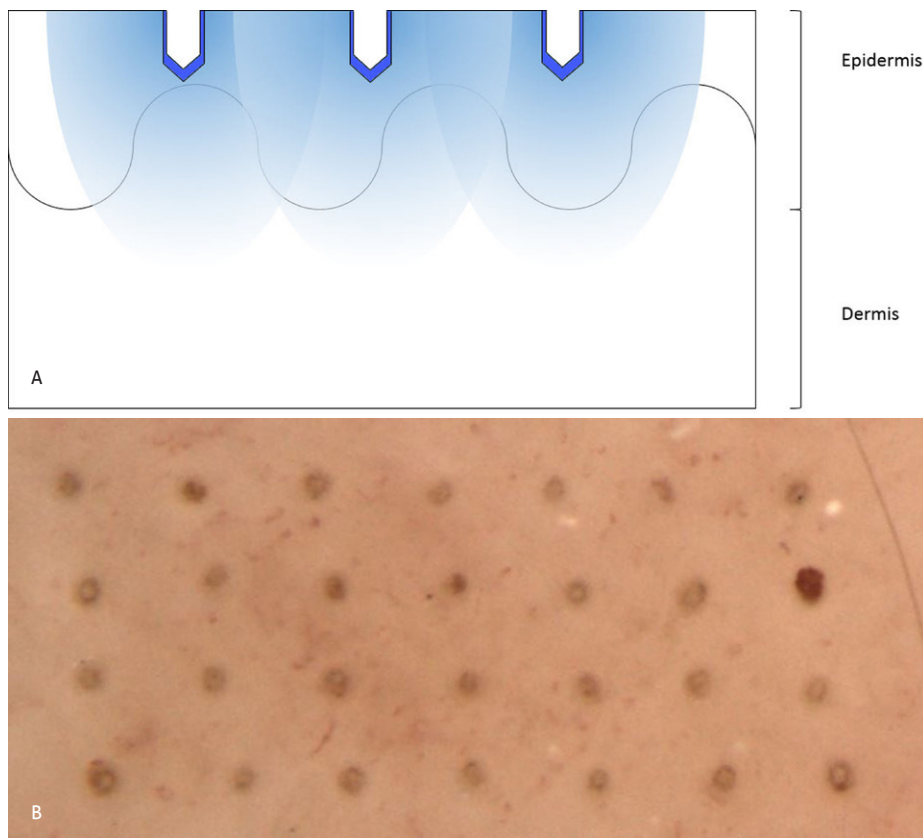
Fractional laser assisted drug delivery is een techniek die sinds een jaar of tien bestaat, waarmee de opname van topische geneesmiddelen in de huid kan worden verhoogd. Wat zijn de mogelijke toepassingen en wat kunnen we in de toekomst van deze techniek verwachten?

ACHTERGROND

Topische behandelingen hebben nog altijd een belangrijke plaats binnen het dermatologische behandelarsenaal. Veel topisch aangebrachte geneesmiddelen worden echter slechts beperkt geabsorbeerd in de huid. Vooral grotere hydrofiele moleculen penetreren slechts in zeer geringe mate de barrière die wordt gevormd door het stratum corneum. Er is onderzoek gedaan naar verschillende fysische technieken die de penetratie van topisch toegediende geneesmiddelen kunnen bevorderen, waaronder elektroporatie, iontoforese, micodermabrasie, microneedling, sonoforese, radiofrequente microporatie en lasertechnieken. In het afgelopen decennium is er met name een opgang geweest in het onderzoek naar 'drug delivery' met behulp van ablatieve fractionele lasers.

FRACTIONAL LASER ASSISTED DRUG DELIVERY

Een ablatieve fractionele laser is een laser die een raster van microscopische openingen in de huid creëert (figuur 1). Deze openingen of ablatiekanalen zijn meestal slechts tussen de 100 en 250 μm breed, waardoor genezing doorgaans snel en restloos optreedt. Afhankelijk van de instellingen kan de diepte van de ablatiekanalen variëren van circa 70 μm tot meerdere millimeters. Van verschillende lasermodaliteiten zijn fractionele apparaten op de markt. Meest gebruikt worden CO_2 -lasers (10600 nm) en Er:YAG-lasers (2940 nm). Aanvankelijk werden fractionele lasers voornamelijk gebruikt voor huidverjongingsprocedures en littekenbehandelingen vanwege de hermodellering van collageen die optreedt na behandeling.



Figuur 1. A. Schematische weergave van drie ablatiekanalen in de huid. In donkerblauw is de coagulatiezone rondom de ablatiekanalen te zien; in lichtblauw de distributie van het geneesmiddel dat via de ablatiekanalen in de huid terechtkomt. B. Dermatoscopieopname van het huidoppervlak direct na behandeling met een ablatieve fractionele laser.

Dermatoloog, afdeling dermatologie Amsterdam UMC en Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Bij fractional laser assisted drug delivery worden de ablatiekanalen gebruikt om topisch aangebrachte geneesmiddelen toe te dienen in de huid, waarbij de barrière van stratum corneum en andere epidermale structuren worden omzeild. De huid wordt vóórbehandeld met een ablatieve fractionele laser waarna een topisch geneesmiddel wordt aangebracht. Het concept werd geïntroduceerd in 2010, toen de eerste preklinische studie verscheen waarin werd aangetoond dat de opname van methylaminolevulinaat in *in vivo* varkenshuid sterk bevorderd werd na voorbehandeling met een fractionele CO₂-laser. [1]

In de jaren daarna is de techniek geoptimaliseerd aan de hand van onderzoek naar verschillende parameters omtrent het principe van fractional laser assisted drug delivery. Opvallend genoeg zijn relatief voorzichtige instellingen van de fractionele laser meestal voldoende om optimale weefselconcentraties van een geneesmiddel te bereiken. Dit geldt voor de energie-instellingen, die gecorreleerd zijn met de diepte van de ablatiekanalen, maar ook voor de zogeheten density-instellingen, die bepalend zijn voor het aantal ablatiekanalen per oppervlakte-eenheid van de behandelde huid. [2] Voor bepaalde indicaties zoals lokale huidanesthesie hoeven de ablatiekanalen slechts 75 µm diep te zijn om een optimaal effect te bereiken. [3] Wat betreft de density-instellingen is 5-15% doorgaans voldoende, wat inhoudt dat van het totaal behandelde oppervlak 5-15% in beslag wordt genomen door ablatiekanalen en de overige 85-95% intact blijft. [2] Waarschijnlijk is ook het vehikel van het toegediende geneesmiddel van belang. Vloeibare oplossingen dringen gemakkelijker door in de ablatiekanalen dan crèmes en zalven, die als een laag op het huidoppervlak blijven liggen. [3] Penetratie van geneesmiddelen kan daarnaast verder worden versneld door direct na applicatie na te behandelen met akoestische drukgolven en mogelijk zelfs door de huid enigszins te masseren. [4]

Een techniek die grote gelijkenis vertoont met ablatieve fractionele laser en daarom eveneens wordt gebruikt voor drug delivery, is microneedling. Ook bij microneedling wordt een raster van openingen in de huid gecreëerd. Het belangrijkste verschil is dat bij ablatieve fractionele lasertherapie rondom

de ablatiekanalen ook een zone van thermische schade ontstaat, de zogeheten coagulatiezone. Hoewel men geneigd zou zijn te veronderstellen dat een dergelijke coagulatiezone enkel een hinderlijke barrière vormt, blijkt dat de coagulatiezone in het bijzonder voor hydrofiele stoffen een reservoirfunctie vervult en er zo voor zorgt dat de afgifte van de stof aan het omringende vitale weefsel uiteindelijk juist toeneemt. [5] Er zijn aanwijzingen dat *in vivo* daadwerkelijk hogere weefselconcentraties van bepaalde testsubstanties kunnen worden aangetroffen na behandeling met ablatieve fractionele laser ten opzichte van microneedling. [6]

KLINISCHE TOEPASSINGEN

Fractional laser assisted drug delivery werd voor het eerst toegepast in de behandeling van actinische keratosen. De techniek wordt succesvol ingezet om de weefselpenetratie van (methyl-)aminolevulinaat en daarmee de effectiviteit van fotodynamische therapie (PDT) te verhogen. Succespercentages van 90-100% complete verdwijning van actinische keratosen worden gerapporteerd ten opzichte van 50-80% bij conventionele PDT. Wel wordt de gecombineerde behandeling als pijnlijker ervaren. Ook combinatie met daglicht-PDT is mogelijk. [7]

Tevens kan de methode worden gebruikt voor lokale huidanesthesie. Substantiële (doch geen volledige) lokale anesthesie kan binnen een kwartier worden bereikt door het onder occlusie aanbrengen van een ultracaïne-oplossing op de huid na voorbehandeling met ablatieve fractionele laser (figuur 2). Het effect hiervan is vele malen groter dan wat in die periode met conventionele lidocaïne/prilocainecrème op de intacte huid kan worden bereikt. [3] Deze methode van lokale anesthesie leent zich vooral voor oppervlakkige dermatologische procedures, zoals huidlaserbehandelingen voor bijvoorbeeld huidverjonging. [8]

De afgelopen jaren zijn publicaties verschenen waarin een groot aantal mogelijke indicaties voor de techniek wordt beschreven. Er bestaan rapportages over de toepassing bij de toediening van onder andere corticosteroiden en lokale immunomodulators bij keloïden en hypertrofische littekens,



Figuur 2. Fractional laser assisted drug delivery met een lokaal anestheticum (articaine 40 mg/ml + adrenaline 0,006 mg/ml oplossing). A. Het anestheticum aangebracht op een proefgebied op de intacte huid. B. Het anestheticum aangebracht op een proefgebied op de met ablatieve fractionele laser vóórbehandelde huid. Merk op dat de adrenaline in de oplossing duidelijk vasoconstrictie veroorzaakt in het vierkant dat met de laser is behandeld, maar niet in de intacte huid, wat aantoont dat de oplossing in de huid wordt opgenomen door de ablatiekanalen.

maar ook voor inflammatoire dermatosen zoals psoriasis, vitiligo en granuloma annulare, retinoïden voor acne, antiparasitaire middelen voor leishmaniasis, tranexaminezuur en hydrochinon voor melasma en diverse vitaminepreparaten en 'cosmeceuticals' voor cosmetische indicaties. [9] Belangrijke kanttekeningen bij het behandelen van chronische huidaandoeningen zijn dat de ablatiekanalen reeds binnen enkele uren opgevuld zijn met een fibrineplug, dat reëpithelialisatie plaatsvindt binnen één à twee dagen en dat daardoor de permeabiliteit al binnen enkele uren significant afneemt. [10] De techniek is daarom vooral geschikt voor behandelingen die in een beperkt aantal sessies kunnen worden uitgevoerd met applicatie van het geneesmiddel direct na de laserbehandeling.

De afgelopen jaren is er veel interesse ontstaan in de mogelijke toepassingen van de techniek in de dermato-oncologie, vooral bij de behandeling van keratinocytcarcinomen. Preklinische studies laten een toegenomen opname zien van verschillende lokaal aangebrachte cytostatica, waaronder 5-fluoro-uracil en cisplatine, na voorbehandeling van de huid met fractionele laser. [11] Recent is dit ook aangetoond voor de modernere doelgerichte therapieën vismodegib en nivolumab. [12,13] In lijn met de ontwikkelingen binnen de oncologie wordt meer en meer gekeken naar de mogelijkheden die de techniek kan bieden wanneer toegepast met combinaties van verschillende oncolytica. Een klinische studie waarin een regime van topische applicatie van zowel 5-fluoro-uracil (dagelijks gedurende zeven dagen) als cisplatine (eenmalig 60 minuten) na voorbehandeling met fractionele laser is toegepast, laat 100% clearance van superfiële basaalcelcarcinomen en 69% clearance van nodulaire basaalcelcarcinomen zien. In deze opzet werden geen meetbare concentraties van cisplatine in

het bloed gevonden. [14] Tegelijkertijd toont deze studie aan dat het succespercentage bij nodulaire basaalcelcarcinomen nog suboptimaal is. Voorts betreft dit een studie waarin hoofdzakelijk relatief kleine, weinig agressieve basaalcelcarcinomen zijn behandeld, waar de praktische meerwaarde ten opzichte van conventionele behandeltechnieken zoals excisie beperkt is. Als proof of concept biedt het evenwel perspectief voor toekomstig onderzoek.

In het kader van immunotherapie wordt daarnaast verondersteld dat fractionele laserbehandeling een potentieel immunogeen effect heeft doordat de thermische schade die de behandeling veroorzaakt als 'danger signal' fungeert voor het immuunsysteem. In een muismodel werd aangetoond dat infiltratie van neutrofiele granulocyten en T-cellen in tumorcellen van basaalcelcarcinomen significant toenam wanneer de combinatie van ablatieve fractionele laserbehandeling en in dit geval een systemisch toegediende PD-1-remmer werd gebruikt ten opzichte van toediening van de PD-1-remmer zonder laserbehandeling. [15] Zelfs als het geneesmiddel systemisch wordt toegediend in plaats van topisch kan fractionele laserbehandeling dus mogelijk een positief effect hebben op de werkzaamheid.

CONCLUSIE

Met behulp van fractional laser assisted drug delivery kan de effectiviteit van topische therapie worden bevorderd. De techniek kan voor verschillende indicaties worden toegepast, waaronder fotodynamische therapie, intralesionale therapieën bij littekens en lokale huidanesthesie. Een belangrijke limitatie van de techniek blijft echter de relatief korte tijdspanne van uren tot maximaal enkele dagen na laserbehandeling

SAMENVATTING

Topicale therapie heeft nog altijd een belangrijke plaats binnen de dermatologie, maar in algemene zin wordt de effectiviteit beperkt door de barrièrefunctie van met name het stratum corneum. Fractional laser assisted drug delivery is een minimaal invasieve techniek waarmee deze barrière kan worden omzeild en de opname van topische geneesmiddelen kan worden verhoogd. Toepassingen liggen onder andere binnen het gebied van fotodynamische therapie, intralesionale behandelingen bij littekens en lokale huidanesthesie, maar vele andere indicaties zijn eveneens onderzocht. Recente studies laten zien dat de techniek daarnaast de opname en effectiviteit kan verhogen van diverse geneesmiddelen die in de dermato-oncologie worden gebruikt, met name in de behandeling van keratinocytcarcinomen en de voorlopers daarvan. Toekomstige studies zullen uitwijzen wat de plaats van fractional laser assisted drug delivery is in de behandeling van huidmaligniteiten.

TREFWOORDEN

fractionele laser - drug delivery - topische therapie

SUMMARY

Topical treatments still play an important role in dermatological therapy, but efficacy is often limited by the barrier function of the stratum corneum. Fractional laser assisted drug delivery is a minimally invasive technique that can be used to bypass this barrier and enhance penetration of topical drugs. This technique is primarily used in photodynamic therapy, intralesional scar treatments and local anesthesia of the skin, although many other indications have been investigated. Recent studies show that fractional laser assisted drug delivery enhances penetration and efficacy of various drugs used in dermato-oncology, particularly in the treatment of keratinocyte carcinoma and its precursor lesions. Future studies will determine the place of fractional laser assisted drug delivery in the treatment of dermatological malignancies.

KEYWORDS

fractional laser - drug delivery - topical therapy

waarbinnen de permeabiliteit voor topisch aangebrachte substanties verhoogd blijft, waardoor de klinische toepasbaarheid in hoge mate beperkt blijft tot behandelingen die in een gelimiteerd aantal sessies kunnen worden uitgevoerd. Toekomstig onderzoek moet uitsluitsel geven of er een rol is weggelegd voor fractional laser assisted drug delivery bij het optimaliseren van behandeling van huidmaligniteiten met cytostatica, doelgerichte therapieën en immunotherapie.

LITERATUUR

1. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010;42(2):113-22.
2. Haak CS, Bhayana B, Farinelli WA, Anderson RR, Haedersdal M. The impact of treatment density and molecular weight for fractional laser-assisted drug delivery. *J Control Release.* 2012;163(3):335-41.
3. Meesters AA, Bakker MM, de Rie MA, Wolkerstorfer A. Fractional CO₂ laser assisted delivery of topical anesthetics: A randomized controlled pilot study. *Lasers Surg Med.* 2016;48(2):208-11.
4. Meesters AA, Nieboer MJ, Almasian M, Georgiou G, de Rie MA, Verdaasdonk RM, et al. Drug penetration enhancement techniques in ablative fractional laser assisted cutaneous delivery of indocyanine green. *Lasers Surg Med.* 2019.
5. Banzhaf CA, Ortner VK, Philipsen PA, Haedersdal M. The ablative fractional coagulation zone influences skin fluorescence intensities of topically applied test molecules-An in vitro study with fluorescence microscopy and fluorescence confocal microscopy. *Lasers Surg Med.* 2019;51(1):68-78.
6. Bay C, Lerche CM, Ferrick B, Philipsen PA, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Comparison of physical pretreatment regimens to enhance Protoporphyrin IX uptake in photodynamic therapy: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017;153(4):270-8.
7. Steeb T, Schlager JG, Kohl C, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C. Laser-assisted photodynamic therapy for actinic keratosis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018.
8. 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(6):854-61.
9. Paasch U, Grunewald S. Update on dermatologic laser therapy II - advances in photodynamic therapy using laser-assisted drug delivery. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(12):1370-7.
10. Banzhaf CA, Thaysen-Petersen D, Bay C, Philipsen PA, Mogensen M, Prow T, et al. Fractional laser-assisted drug uptake: Impact of time-related topical application to achieve enhanced delivery. *Lasers Surg Med.* 2017;49(4):348-54.
11. Wenande E, Tam J, Bhayana B, Schlosser SK, Ishak E, Farinelli WA, et al. Laser-assisted delivery of synergistic combination chemotherapy in in vivo skin. *J Control Release.* 2018;275:242-53.
12. Olesen UH, Clergeaud G, Hendel KK, Yeung K, Lerche CM, Andresen TL, et al. Enhanced and sustained cutaneous delivery of vismodegib by ablative fractional laser and microemulsion formulation. *J Invest Dermatol.* 2020;140(10):2051-9.
13. Christensen RL, Hendel KK, Persson DP, Husted S, Olesen UH, Haedersdal M. Topical delivery of PD-1 inhibitors with laser-assisted passive diffusion and active intradermal injection: Investigation of cutaneous pharmacokinetics and biodistribution patterns. *Lasers Surg Med.* 2022;54(1):170-81.
14. Fredman G, Wenande E, Hendel K, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Efficacy and safety of laser-assisted combination chemotherapy: A follow-up study of treatment with 5-fluorouracil and cisplatin for basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2022;54(1):113-20.
15. Olesen UH, Wiinberg M, Lerche CM, Jæhger DE, Andresen TL, Haedersdal M. Anti-PD-1 therapy with adjuvant ablative fractional laser improves anti-tumor response in basal cell carcinomas. *Cancers (Basel).* 2021;13(24).

CORRESPONDENTIEADRES

Arne Meesters

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