

Interessante aktuelle Entwicklungen

Update Lasermedizin

Nina Bunert¹ & Peter Arne Gerber¹
¹ Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Zusammenfassung

Medizinisch-ästhetische Laserbehandlungen sind für die tägliche dermatologische Praxis von zunehmender Bedeutung. Dieser Trend wird nicht zuletzt durch die Entwicklung neuer Lasersysteme und eine stete Erweiterung der Einsatzgebiete für energiebasierte Therapien unterstützt. Im Folgenden sollen einige dieser neuen Entwicklungen anhand der aktuellen Literatur und eigener Erfahrungen der Autoren diskutiert werden.

Schlüsselwörter: Laserbehandlungen, Lasersysteme

Abstract

Medical and aesthetical laser treatment is becoming increasingly important in dermatological practice. This trend is not least because of the development of new laser systems and the extension of possible applications. This article will summarize and discuss latest developments described in literature and those made by personal experience.

Key words: laser treatment, laser systems

Einleitung

Biophysikalisches Wirkprinzip der Lasertherapie ist die selektive Absorption. Das monochromatische Licht des Lasers wird spezifisch durch sein respektives Zielchromophor absorbiert, so dass umgebende Strukturen weitestgehend geschont und Nebenwirkungen minimiert werden. Die wichtigsten Zielchromophore der dermatologischen Lasertherapie sind Hämoglobin (nicht-ablative Lasertherapie vaskulärer Läsionen), Melanin oder exogenes Pigment (nicht-ablative Lasertherapie pigmentierter Läsionen und von Tätowierungen; Laser-Epilation) und Wasser (ablative Lasertherapie).

Interessante aktuelle Entwicklungen im Kontext nicht-ablativer Laserqualitäten sind die Therapie der Onychomykose und neue Optionen in der Behandlung von Tätowie-

rungen (Picosekunden-Laser und „R20“-Technik). Eine vielversprechende Entwicklung im Kontext ablativer Laserqualitäten ist die Laser assisted drug delivery (LADD) mittels fraktionaler Systeme.

Nicht-ablative Lasertherapie der Onychomykose

Die Onychomykose ist eine der häufigsten chronischen Infektionserkrankungen mit einer Punkt-Prävalenz von 12,4 Prozent in der deutschen Bevölkerung¹. Neben etablierten Therapiekonzepten wie einer konsequenten medizinisch-kosmetischen Nagelhygiene sowie topischen und systemischen Antimykotika werden seit einigen Jahren nicht-ablative Lasersysteme für die Behandlung der Onychomykose eingesetzt. Im Jahr 2010 wurde der „PinPointe™ FootLaser™“, ein

kurzgepulster Nd:YAG-Laser (1064 nm), durch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) als erster Laser für die Behandlung der Onychomykose zugelassen. Alleine bis Dezember 2013 erfolgte eine Zulassung für fünf weitere Lasersysteme⁸. Der antimykotische Wirkmechanismus der Lasertherapie ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Propagierte Hypothesen umfassen: i) eine hitzeinduzierte Denaturierung von Proteinen, ii) einen toxischen Effekt durch die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sowie iii) mechanische/photoakustische Schäden durch die selektive Absorption kurzgepulster Laserimpulse durch das Xanthomegninpigment von *Trichophyton rubrum*^{7,11,16}.

Frühe Studien, wie etwa von Kozarev et al. (2010; Abheilungsraten von 95,8 % und eine 100%ige Regression nach 12 Monaten), ließen auf eine Revolution in der Onychomykose-therapie schließen^{11,16}. Tatsächlich wird aber die neue Technik mittlerweile sehr kontrovers diskutiert. So konnten etwa Zhang und Kollegen in einer Studie aus 2012 eine Ansprechrate von 51 bis 68 Prozent nach Behandlung mit einem 1064 nm Nd:YAG-Laser zeigen (Chin. Med. J.) während Carney und Kollegen in einer hochrangig publizierten Studie (J. Am. Acad. Derm., 2013) bei ihren Patienten nach fünf Sitzungen mit einem 1064 nm Nd:YAG-Laser keinerlei klinische Effekte erzielen konnten^{5,19}. In einer aktuellen Pilotstudie der Arbeitsgruppe um Chrisitan Raulin konnte eine kulturelle Heilung (also negativer Befund der Pilzkultur nach Lasertherapie) in 65 Prozent der Fälle nachgewiesen werden⁸.

Eigene Erfahrungen zeigen, dass die nicht-ablative Lasertherapie der Onychomykose

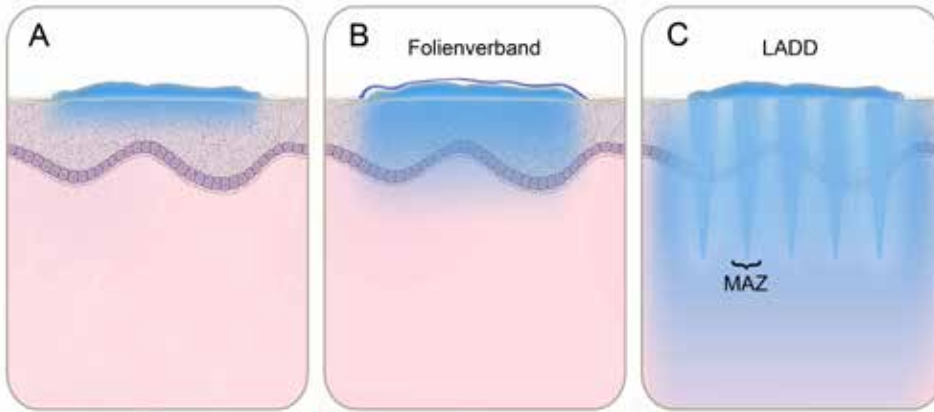


Abb. 1: Laser assisted drug delivery (LADD) zur Steigerung der Bioverfügbarkeit extern applizierter Wirkstoffe. (A) Konventionelle topische Applikation. (B) Okklusionsbehandlung unter Folienverband. (C) Laser assisted drug delivery (LADD) unter Verwendung ablativer fraktioneller Lasersysteme (AFXL); MAZ (microscopic albation zone).

bei einigen Patienten durchaus erfolgreich ist³. In unserer täglichen Praxis führen wir die Therapie nur nach mikroskopischem und kulturellem Erregernachweis durch. Vor jeder Lasersitzung erfolgt ein mechanisches Schleifen der erkrankten Nägel durch eine medizinische Podologin. Begleitend (und als Rezidivprophylaxe) empfehlen wir die Durchführung einer topischen antimykotischen Therapie. Unabhängig vom eingesetzten System (lang-gepulste 1064 nm sowie 980 nm Laser) sehen wir nach drei bis fünf Sitzungen Ansprechraten im Bereich von circa 60 Prozent. Eine tatsächliche Heilung (klinisch, mikroskopisch und kulturell) konnten wir aber bis dato nur in circa fünf bis sieben Prozent der Fälle erreichen. Möglich erscheint die Durchführung der Lasertherapie auch in Ergänzung zu einer antimykotischen Systemtherapie in Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes. Kontrollierte Studien zu möglichen synergistischen Effekten werden hier mit Spannung erwartet. In Zusammenschau der aktuellen Literatur sowie unserer eigenen Erfahrungen bewerten wir die nicht-ablative Lasertherapie als durchaus sinnvolle, ergänzende Option zur Behandlung der Onychomykose.

Lasertherapie von Tätowierungen

Die Lasertherapie gilt heutzutage als Goldstandard für die narbenfreie Entfernung von Tätowierungen. Voraussetzung für die erfolgreiche Entfernung ist die Anwendung von Lasersystemen mit Güteschaltung. Konventionelle gütegeschaltete (q-switched) Laser emittieren kurze Impulse im Nanosekunden-Bereich. Diese hochenergetischen Riesenimpulse führen durch eine starke Erhitzung sowie einen photoakustischen Effekt zu einer Zerspaltung der Tattoo-

pigmente in Mikrofragmente, welche dann über das Immunsystem abtransportiert beziehungsweise über die Epidermis ausgeschleust werden. Je nach Farbe der Tätowierung können zum Beispiel Rubinlaser (694 nm), Nd:YAG-Laser (1064 nm und 532 nm) oder Alexandritlaser (755 nm) eingesetzt werden^{9,21}. Die Anzahl der benötigten Sitzungen ist hierbei abhängig von der Zusammensetzung der verschiedenen Farben, dem Pigmentgehalt, der Eindringtiefe der Pigmente und der Körperlokalisation^{9,10,21}. Zur Entfernung von Laientätowierungen sind in der Regel deutlich weniger Sitzungen notwendig (ca. 4-6 Sitzungen) als für die Entfernung von Profitätowierungen (z.T. über 20 Sitzungen)^{9,10}. Da Behandlungen in der Regel nur alle vier bis sechs Wochen erfolgen resultieren lange Behandlungszeiträume.

Seit Kurzem stehen nun Lasersysteme zur Verfügung, die extrem kurze Impulse im Picosekunden-Bereich emittieren. Die Verkürzung der Impulsdauer verschiebt die Laserwirkung von einem thermischen in Richtung eines verstärkten photoakustischen Effekts. In der Theorie werden Tattoo-pigmente somit effektiver zersprengt – die Anzahl der benötigten Sitzungen sinkt. In einer der ersten Publikationen zu den neuen Systemen beobachteten Brauer und Kollegen an zehn Patienten mit mehrfarbigen Tätowierungen eine Aufhellung von blauen und grünen Pigmenten um 75 Prozent nach ein bis zwei Sitzungen². Bei genauer Betrachtung der Vorher-Nachher-Bilder der Originalpublikation lässt sich aber nach Ansicht der Autoren die Bildung von Narben als Folge der Laserbehandlung nicht sicher ausschließen. Randomisierte Studien mit relevanten Patientenzahlen, die die Effektivität der

neuen Systeme gegenüber konventioneller gütegeschalteter Lasern belegen stehen derzeit noch aus. Es ist aber wahrscheinlich, dass sich ultra-kurzgepulste gütegeschaltete Lasersysteme als effektive Therapieoption für die Entfernung von Pigmentläsionen auf absehbare Zeit in der Lasermedizin fest etablieren werden.

Neu Technik „R20“-Methode

Eine interessante neue Technik um Tätowierungen mit konventionellen gütegeschalteten Lasersystemen effektiver zu entfernen ist die sogenannte „R20“-Methode. „R20“ steht hierbei für eine repetitive Behandlung einer Tätowierung in Abständen von jeweils 20 Minuten in einer einzigen Sitzung (Repetitiv nach jeweils 20 Minuten = „R20“). Rox Anderson und Kollegen berichten, dass sich in dem Patientenkollektiv 61 Prozent der Tätowierungen mit vier Behandlungsdurchgängen in einer einzigen Sitzung komplett entfernen ließen⁹. Die biophysikalische Grundlage der „R20“-Methode ist der sogenannte „Blanching“- oder „Popcorn“-Effekt. So kommt es klinisch unmittelbar nach der Applikation eines gütegeschalteten Laserimpulses auf Tattoo-Pigmente zu einem knackenden Geräusch und einer weißlichen Verfärbung der Haut. Mikroskopisches Korrelat der Weißfärbung sind sogenannten „Microbubbles“ (Dampfbläschen), die in Folge der extremen Erhitzung durch den gütegeschalteten Laserimpuls durch eine spontanen Verdampfung von Gewebswasser entstehen^{9,10}. Durch die Laserimpulse werden zunächst vor allem die oberen Pigmentlagen zerstört. Der hohe Brechungsindex der „Microbubbles“ verhindert dann aber eine weitere, effektive Zerstörung tiefer gelegener Pigmentschichten durch zusätzliche Behand-

lungsdurchgänge. Nach 20 Minuten kommt es im Normalfall zu einer Rückbildung des „Blanching“, so dass dann weitere effektive Behandlungsdurchgänge angeschlossen werden können. In unseren eigenen Händen konnten wir durch die „R20“-Technik nach drei Sitzungen mit einem gütegeschalteten 694 nm Rubin-Laser mit jeweils drei Behandlungsdurchgängen eine Reduktion des schwarzen Pigments einer Profitätowierung um 95 Prozent versus 37 Prozent für die konventionelle Technik (1 Behandlungsdurchgang) erreichen⁴.

Eine vollständige Entfernung von Tätowierungen bereits nach einer Sitzung, wie sie in der Studie um Anderson publiziert wurde, konnten wir bis dato allerdings bei keinem unserer Patienten beobachten. Schließlich muss angemerkt werden, dass sich in der Literatur bereits Berichte über ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko der „R20“-Methode finden. So berichteten Drosner und Trennheuser über Erytheme und Blasen bis hin zu Narben- und Nekrosenbildung bei vier von sechs Patienten deren Tätowierungen im Rahmen der „R20“-Methode mit vier Durchgängen behandelt worden waren⁶.

Laser assisted drug delivery (LADD)

Eine der wichtigsten Therapieoptionen bei der Behandlung von Hauterkrankungen ist die Anwendung lokal applizierter Externa. Aufgrund



Foto: © Universitätsklinikum Düsseldorf

Abb. 2: Laser-assistierte photodynamische Therapie (AFXL-PDT). (A) Aktinischen Feldkanzerisierung – Dekolleté einer 72-jährigen Patientin. (B) Befund 5 Tage nach Durchführung einer AFXL-PDT (Er:YAG-Laser, MCL 31 Dermablade®, Asclepion Laser Technologies, Jena; Gesamt-fluence: 20 J/cm², spot size: 350 µm; coverage: 10 % bei 1 pass), links, vs. konventioneller PDT, rechts. (C) Befund nach ca. 2 Monaten.

der dichten Barriere des Stratum corneum ist eine Penetration von Wirkstoffen in tiefere Hautschichten jedoch erschwert und somit die Bioverfügbarkeit der aufgetragenen Pharmaka häufig gering¹³.

Techniken um die epidermale Barriere zu überwinden umfassen zum Beispiel die Applikation unter Okklusion, die Iontophorese oder die Elektroporation¹³. Ein neues Verfahren um die dermale Bioverfügbarkeit in einem definierten Areal zu erhöhen ist die sogenannte Laser assisted drug delivery (LADD) unter Verwendung fraktionaler ablativer Laser (AFXL). Hierbei kommen der Er:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 2940 nm und der CO₂-Laser mit einer Wellenlänge von 10.600 nm zum Einsatz¹². Beide Lasersysteme adressieren als Zielchromophor Wasser, wodurch es zur Ablation von Gewebe kommt. Eine fraktionale ablative Lasertherapie definiert hierbei die Verteilung der Laserenergie auf multiple kleinste Mikroimpulse, welche die Haut unter Ausbildung von nadelstichartigen Defekten, auch Mikroablationszonen (MAZ) genannt, penetrieren. Die lokale Applikation von Wirkstoffen unmittelbar im Anschluss an die Laserbehandlung verbessert deren Penetration in tiefere Hautschichten und steigert die Bioverfügbarkeit signifikant (Abb. 1).

Relevanz der LADD

Die klinische Relevanz der LADD wird nun durch erste Studien und Fallserien eindrucksvoll demonst-

riert. Am weitesten fortgeschritten ist diese Entwicklung im Kontext der sogenannten Laser-assistierten photodynamische Therapie (Laser-PDT). Die konventionelle PDT ist heute Goldstandard bei der Feldtherapie aktinisch-geschädigter Haut. Eine Studie von Togsverd-Bo verglich in 2012 die konventionelle PDT mit einer Kombinationstherapie aus AFXL und PDT (AFXL-PDT)¹⁴. Die Autoren konnten zeigen, dass die Vorbehandlung mit einer CO₂-AFXL zu einer signifikant gesteigerten Effektivität der im Anschluss durchgeführten PDT führte¹⁵. Gleichsam zeigt sich allerdings auch eine gesteigerte Schmerzhaftigkeit sowie ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie etwa Entzündungsreaktionen, Krusten- oder Blasenbildung (Abb. 2 zeigt ein Behandlungsbeispiel aus unserer Klinik).

Neben der PDT finden sich aber auch bereits erste Berichte über die LADD anderer Wirkstoffe. Waibel und Kollegen applizierten unmittelbar nach Durchführung einer AFXL eine Triamcinolon-Kristallsuspension auf hypertrophe Narben. Nach drei bis vier Sitzungen in Abständen von zwei bis drei Monaten zeigte sich eine deutliche Reduktion der Hypertrophie und eine Verbesserung der Oberflächenbeschaffenheit¹⁷. Trelles und Kollegen berichteten über die Kombinationstherapie von AFXL und Vitamin C- und E-haltigen Präparaten zur Behandlung von Hautalterungszeichen¹⁵. Schließlich zeigen eigene Erfahrungen eine verstärkte klinische Reaktion nach der LADD von Ingenolmebutat bei der Therapie nicht-melanozytärer Hauttumoren. Perspektivisch könnte die LADD auch bei der Vakzinierung oder bei der allergologischen Hyposensibilisierung Anwendung finden. Das Potenzial der LADD

für die Dermatopharmakotherapie erscheint aktuell bei weitem noch nicht ausgeschöpft.

Literatur

1. Abeck D; Haneke E; Nolting S; Reinel D; Seebacher C (2000) Onychomykose: Aktuelle Daten zu Epidemiologie, Erregerspektrum, Risikofaktoren sowie Beeinflussung der Lebensqualität. Dt Ärztebl 97: A 1984-1986 [Heft 28-29].
2. Brauer JA, Reddy KK, Anolik R, Weiss ET, Karen JK, Hale EK, Brightman LA, Bernstein L, Geronemus RG (2012) Successful and rapid treatment of blue and green tattoo pigment with a novel picosecond laser. Arch Dermatol. 148(7):820-823.
3. Bunert N., Homey B, Gerber PA. (2013) Onychomycosis. Successful treatment with a 1064 nm Nd:YAG-Laser. Hautarzt 64(10):716-718.
4. Bunert N., Homey B, Gerber PA (2014) Successful treatment of a professional tattoo with the R20 method. Hautarzt.
5. Carney, C., Cantrell, W., Warner, J., Elewski, B. (2013) Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. J Am Acad Dermatol. 69(4):578-582.
6. Drosner M, Trennheuser L (2013) Mehrfachbehandlungen von Tätowierungen – bessere Aufhellung bei höherem Nebenwirkungsrisiko? Akt Dermatol 39:283-287.
7. Hees, H., Raulin, C., Bäuml, W. (2012) Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. J Dtsch Dermatol Ges. 10(12):913-918.
8. Hees, H., Jäger, M.W., Raulin, C. (2014) Treatment of onychomycosis using the 1064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. J Dtsch Dermatol Ges. 12(4):322-329.
9. Karsai, S., Raulin, C. (2013) Tätowierungen und andere Dyschromien. In: Raulin C, Karsai S (Hrsg) Lasertherapie der Haut. Springer, Berlin Heidelberg, S. 151-169.
10. Kossida T, Rigopoulos D, Katsambas A, Anderson RR (2012) Optimal tattoo removal in a single laser session based on method of repeated exposures. J Am Acad Dermatol 66(2):271-277.
11. Kozarev, J., Vižintin, Z. (2010) Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. Journal of the Laser and Health Academy 1:1-8.
12. Manstein, D., Herron, GS., Sink, RK., Tanner, H., Anderson, RR (2004) Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 34:1202-1208.
13. Nino, M., Calabro, G., Santoianni P., (2010) Topical delivery of active principles: the field of dermatological research. Dermatol Online J 16:4.
14. Togsverd-Bo, K., Haak, CS., Thaysen-Petersen, D., Wulf, HC., Anderson, RR., Haedersdal, M. (2012) Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. Br J Dermatol 166:1262-1269.
15. Trelles MA1, Leclère FM, Martínez-Carpio PA (2013) Fractional carbon dioxide laser and acoustic-pressure ultrasound for transepidermal delivery of cosmeceuticals: a novel method of facial rejuvenation Aesthetic Plast Surg. 37(5):965-972.
16. Vural, E., Winfield, HL., Shingleton, AW., Horn, TD., Shafrstein, G. (2008) The effects of laser ir-radiation on Trichophyton rubrum growth. Lasers Med Sci. 23:349-353.
17. Waibel, JS., Wulkan, AJ., Shumaker, PR. (2013) Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. Lasers Surg Med 45:135-140.
18. Werner S, Drosner M, Raulin C (1999) Entfernung von Tätowierungen mit dem gütegeschalteten Rubinlaser (694 nm) und dem gütegeschalteten Nd:YAG-Laser (532 und 1064 nm). Hautarzt 50:174-180.
19. Zhang, R., Wang, D., Zhuo, F., Duan, X., Zhaon, J. (2012) Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. Chin Med J. 125(18):3288-3291.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Peter Arne Gerber, D.A.L.M.
Abteilung für Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und medizinische Kosmetik Hautklinik
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: peterarne.gerber@med-uni-duesseldorf.de