

Dermatologisk laser- og lysbehandling af ar

Katrine Karmisholt¹, Jakob E. Borch², Silje Haukali Omland¹ & Merete Hædersdal¹



STATUSARTIKEL

1) Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Hudklinikken, Kastrup

Ugeskr Læger
2016;178:V04160287

Ar kan opstå efter kirurgiske indgreb, brandsår, traumatisk beskadigelse af huden og inflammatoriske hudsygdomme som f.eks. akne. Mange patienter er generet af deres ar og søger derfor behandling for at forbedre hudens farve og tekstur samt for at lindre smerte, kløe og stramning i arrene. Ofte kan kirurgisk intervention alene ikke bedre arrene.

Laserbehandling af generende ar har været benyttet som behandlingsmodalitet internationalt og i Danmark siden starten af 1990'erne, hvor især udviklingen af fraktioneret laserteknik ti år senere har givet nye muligheder. Patienterne kan i dag tilbydes en individualiseret behandlingsstrategi på baggrund af artype og tilgængelige laser- og lysbehandlingsprincipper. Formålet med denne artikel er at præsentere en oversigt over tilgængelige laser- og lysbehandlinger af ar, herunder *intense pulsed light* (IPL), evaluere behandlingernes effekt på forskellige typer ar og introducere en guideline til laser- og IPL-behandling af ar. Der foreligger flere studier om laser- og IPL-behandling af ar, men hovedparten er kasuistikker, ukontrollerede studier eller klinisk kontrollerede studier uden randomisering. Mhp. at tilvejebringe den højeste evidens på området er der udelukkende inkluderet randomiserede kliniske studier (RCT) i denne artikel.

Ar i huden forbedres i nogen grad spontant med tiden, hvorfor det er afgørende at evaluere en eventuel behandlingseffekt i forhold til ubehandlede kontrolar. På baggrund af ovenstående ræsonnement er studier, hvor man har afprøvet forskelligt apparatur eller forskellige doser uden at sammenligne med ubehandlet kontrol, ikke inddraget [1, 2].

ARDANNELSE OG ARTYPER

Vævstraumer af huden initierer en sårhelingsproces,

hvor fibrøst væv erstatter normalt væv, hvilket resulterer i ardannelse. Klinisk inddeles ar i atrofiske, normotrofiske, hypertrofiske og keloide ar, hvor sidstnævnte ikke uddybes yderligere i denne artikel. I atrofiske ar ses der et substanstab i huden. Substanstabet i atrofiske ar kan være resultatet af inadækvat kollagendannelse efter f.eks. cystisk akne, variceller, kirurgi eller hudtraumer.

Normotrofiske ar optræder i hudniveau, men med desorganiseret kollagen og teksturforskel sammenlignet med normal hud. Hypertrofiske ar har fast nodulært arvæv hævet over hudniveau, men respekterer det oprindelige sårs afgrænsning. Det fibrøse væv i hypertrofiske ar består af kollagene fibriller, som er desorganiseret i bundter. Typiske hypertrofiske ar ses efter kirurgiske indgreb og som fladeformede ar efter brandsår. Generelt gælder for farveforandringer i alle ovennævnte artyper, at nye ar er røde, hvorefter de med tiden bliver hudfarvede, hvide eller hyperpigmenterede [3, 4].

LASER-HUD-INTERAKTION

Laserlys er elektromagnetisk stråling, som er monokromatisk, kohærent og har parallelle fotoner. Den enkelte lasertype er karakteriseret ved en specifik bølglængde, mens IPL er polykromatisk og inkohærent, hvor applikation af filtre genererer lys med et spektrum af specifikke bølglængder. IPL kan benyttes til behandling af erytematøse læsioner, herunder erytematøse ar.

Hudens lysabsorberende vævsbestanddele kaldes kromoforer og kan f.eks. være vand, hæmoglobin, melanin og tatoveringspartikler. Kromoforerne absorberer specifikke bølglængder og giver mulighed for at opnå en kontrolleret energiafsættelse med selektiv målrettet opvarmning af strukturer i huden jf. teorien om selektiv fototermolyse [5, 6].

Lasere kan være ablative eller nonablative, afhængigt af om vævet evaporeres eller koaguleres. Den ablative laserstråle kan påvirke både epidermis og dermis og anvendes som skalpel til incisioner og til evaporation af afgrænsede læsioner på huden ved defokuseret stråle. Nonablative lasere inducerer koagulation af specifikke strukturer i huden eller som fraktioner af huden, alt efter hvilke bølglængder og lasertyper der benyttes. Non-ablative lasere påvirker primært dermis og i mindre grad epidermis, som derfor efterlades intakt [7, 8].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Arvæv i huden kan være mutilerende og give gener i form af ømhed, kløe og stramning. Laserbehandling er en af flere behandlingsmodaliteter til forbedring af ar.
- ▶ Valget af behandlingsstrategi afhænger af artypen. Der foreligger 12 randomiserede kliniske studier, der dokumenterer effekten af laserbehandling af ar.
- ▶ På baggrund af de foreliggende studier, internationale konsensusrapporter og forfatternes kliniske erfaring introduceres en dansk guideline til laserbehandling af ar i huden.

TABEL 1

Arkarakteristika	Mål for behandling	Kromofor	IPL/ lasertype	Bølge- længde, nm	Formodet virkningsmekanisme
Erytematøse ar	Reducere rødme	Hæmoglobin	IPL KTP PDL	500-1200 532 585, 595	Selektiv fototermodyse af hæmoglobin førende til mikrovaskulær fotokoagulation
Atrofiske ar/normotrofiske ar	Stimulere bindevævsdannelse Øge smidighed	Vand	Fraktioneret Er:glass Fraktioneret CO ₂ -laser	1.540/1.550 10.600	Fibroblastaktivering og neokollagenese
Hypertrofiske ar	Reducere tykkelse Stimulere bindevævsdannelse Øge smidighed	Vand	Fuld ablativ CO ₂ -laser Fraktioneret CO ₂ -laser Fraktioneret Er:glass	10.600 10.600 1.540/1.550	Reducerer tykkelse ved evaporisering Fensterer kollagenbundter i arret Fibroblastaktivering og neokollagenese Fibroblastaktivering og neokollagenese

IPL = *intense pulsed light*; KTP = kaliumtitanylfosfat; PDL = *pulsed dye laser*.

Intense pulsed light og lasermodaliteter, der anvendes i behandling af ar.

De hyppigst tilgængelige lys- og laserbehandlinger, der i dag anvendes til behandling af ar, er præsenteret i **Tabel 1**. Grundlaget for valg af behandlingsmodalitet bygger på, hvilken komponent af arret der ønskes behandlet.

Et ar med dominerende erytematøs komponent behandles primært med vaskulære lasere eller lysbehandlinger. Her kan følgende nonablative behandlinger benyttes: IPL, kaliumtitanylfosfat (KTP)-laser og farvestoflasere (*pulsed dye laser* (PDL)). Ved alle tre metoder anvendes hæmoglobin som kromofor (Tabel 1). Når lysenergi absorberes i hæmoglobin, konverteres den til varmeenergi, som hurtigt breder sig i blodkarret og medfører mikrovaskulær fotokoagulation, mens den overliggende hud efterlades intakt. Ud over den primære indikation til behandling af erytematøse ar, kan de øvrige komponenter som stivhed, tykkelse og tekstur muligvis også i mindre grad forbedres ved anvendelse af vaskulære lasere [6, 9-11].

Atrofiske ar kan optimeres ved at stimulere dannelse af kollagen ved anvendelse af nonablativ fraktioneret laser (NAFL) eller ablativ fraktioneret laser (AFL). NAFL-genererer fraktioneret varmepåvirkning i huden, så der skabes vertikale koagulationssøjler, mens AFL evaporerer vertikale søjler i epidermis og dermis. Dybden af vævspåvirkning afhænger af den anvendte laserenergi. For begge fraktionerede behandlingsprincipper gælder, at de har vand som kromofor og via selektiv opvarmning af huden i fraktioner igangsættes aktiveringen af en cytokinkaskade, der medfører stimulering af omgivende fibroblaster og hermed kollagenydannelse (Tabel 1). Fraktioneret erbium:glass-laser er et eksempel på en NAFL og den fraktionerede CO₂-laser er eksempel på en AFL. De kraftigste fraktionerede CO₂-lasere kan penetrere indtil 4 mm dybt i huden. Den NAFL-inducerede koagulation påvirker i mil-

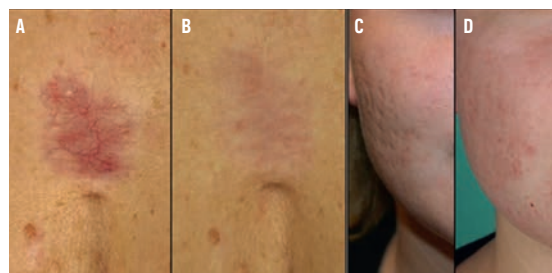
dere grad huden end evaporation, som AFL forårsager. Begge lasere er påvist at kunne forbedre stivhed, tykkelse og tekstur af ar.

Til reduktion af tykkelsen i hypertrofiske ar kan lave *debulking* med fuld ablativ CO₂-laser. Efter ablation af overskydende væv er det i mange hypertrofiske ar også gavnligt at stimulere neokollagenese med NAFL eller AFL for at danne nyt bindevæv, da organiseringen af de kollagene fibre således optimeres, så fibreens type og arrangering minder mere om normal hud [12-15].

Laserbehandling til erytematøse ar

Flere studier har vist, at den røde komponent i ar kan mindskes især ved behandling med de vaskulære lasere. I **Figur 1** A og B ses et erytematøst ar før og efter PDL-behandling. Et af de tidligste RCT fra 1995 viser, at rødmen i kirurgiske ar aftog hurtigere efter PDL-behandling ($p < 0,0001$), end rødmen i ubehandlede kontrolar [11]. I et andet RCT fra 2003 fandtes reduceret rødme af de PDL-behandlede kirurgiske ar sammenlignet med ubehandlede kontrolar ved blindet evaluering på en valideret arevalueringsskala [16].

FIGUR 1



A. Før laserbehandling af erytematøst ar. B. Efter laserbehandling med *pulsed dye laser*. C. Før laserbehandling af atrofiske aknear. D. Efter laserbehandling med ablativ fraktioneret laser.

TABEL 2

Karakteristik af randomiserede kontrollerede studier, der undersøger laserbehandling af ar sammenlignet med ubehandlet kontrol.

Reference ^a	CEBM-niveau ^b	n	Artype	Intervention, (bølgelængde, nm)	Followup-tidspunkt, uger	Hovedeffekt mål	Overordnede fund (p-værdi)
<i>Alster & Williams, 1995</i> [11]	1b	16	Hypertrofiske kirurgiske ar	PDL (585)	24	Reflektanserytem Blindet evaluering Arhøjde Blindet evaluering <i>Pliability</i>	Forbedret (< 0,0001) Forbedret (< 0,0001) Forbedret (< 0,0004)
<i>Wittenberg et al, Arch Dermatol 1999</i>	1b	20	Hypertrofiske kirurgiske ar	PDL (585)	40	Blodflow Elasticitet Volumen	Ingen signifikant forskel
<i>Manuskiatti & Fitzpatrick, Arch Dermatol 2002</i>	1b	10	Hypertrofiske kirurgiske ar	PDL (585)	32	Colormeter-måling Arhøjde <i>Pliability</i>	Ingen signifikant forskel
<i>Nouri et al, 2003</i> [16]	1b	11	Nye kirurgiske ar	PDL (585)	4	Blindet VSS	Forbedring (0,0002)
<i>Haedersdal et al, 2009</i> [19]	1b	17	Hypertrofiske brandsårsar	NAFL, Er:glass-laser (1.540)	12	Blindet evaluering: Erytem-10-pointskala Blindet evaluering Artekstur	Ingen signifikant forskel Forbedring (0,0007)
<i>Hedelund et al, 2010</i> [17]	1b	10	Atrofiske aknear	NAFL, Er:glass-laser (1.540)	12	Blindet evaluering af artekstur og farve, 10-pointskala	Forbedring af arrenes tekstur (0,03) Farve uændret
<i>Lin et al, 2011</i> [14]	1b	20	Hypertrofiske kirurgiske ar	NAFL (1.550)	12	Blindet evaluering: 4-pointskala	Forbedring (0,001)
<i>Hedelund et al, 2012</i> [18]	1b	13	Atrofiske aknear	AFL: CO ₂ -laser (10.600)	24	Blindet evaluering af artekstur og atrofi, 10-pointskala	Forbedring af arrenes tekstur og atrofi (< 0,0001)
<i>Verhaeghe et al, 2013</i> [20]	1b	24	Nye kirurgiske ar	NAFL, Er:glass (1.540)	12	Blindet PhGA, PGA, POSAS	Forbedring (< 0,001)
<i>Gladsjo & Jiang, Dermatol Surg 2014</i>	1b	26	Kirurgiske ar	PDL (595)	16	Blindet VSS	Ingen signifikant forskel
<i>Taudorf et al, 2015</i> [13]	1b	17	<i>Grafted</i> brandsårsar	NAFL, Er:glass-laser (1.540)	24	Blindet POSAS	Forbedring (< 0,001)
<i>Sobanko et al, Lasers Surg Med 2015</i>	1b	20	Kirurgiske ar	AFL: CO ₂ -laser (10.600)	12	Blindet VSS Patient-VAS	Forbedring (0,31) Forbedring (0,002)

AFL = ablativ fraktioneret laser; CEBM = Centre of Evidence-Based Medicine; NAFL = nonablativ fraktioneret laser; PDL = *pulsed dye laser*; PGA = *patient global assessment*; PhGA = *physician global assessment*; POSAS = *patient observer scar assessment scale*; VAS = visuel analog skala; VSS = Vancouver Scar Scale.

a) Kontakt forfatterne for yderligere oplysninger; b) Evidensniveau.

Laserbehandling af atrofiske ar

I Figur 1 C ses atrofiske aknear, og Figur 1 D aknear, som er blevet behandlet med AFL. Ved gennemgang af den eksisterende litteratur fandt vi to RCT, hvor man sammenlignede laserbehandling af atrofiske aknear med ubehandlede kontrolar. I det ene studie benyttede man NAFL og fandt ved blindet evaluering af tekstur på en tipointskala en signifikant forbedring af de behandlede ar ($p = 0,03$), men ingen effekt på farveforandringer [17].

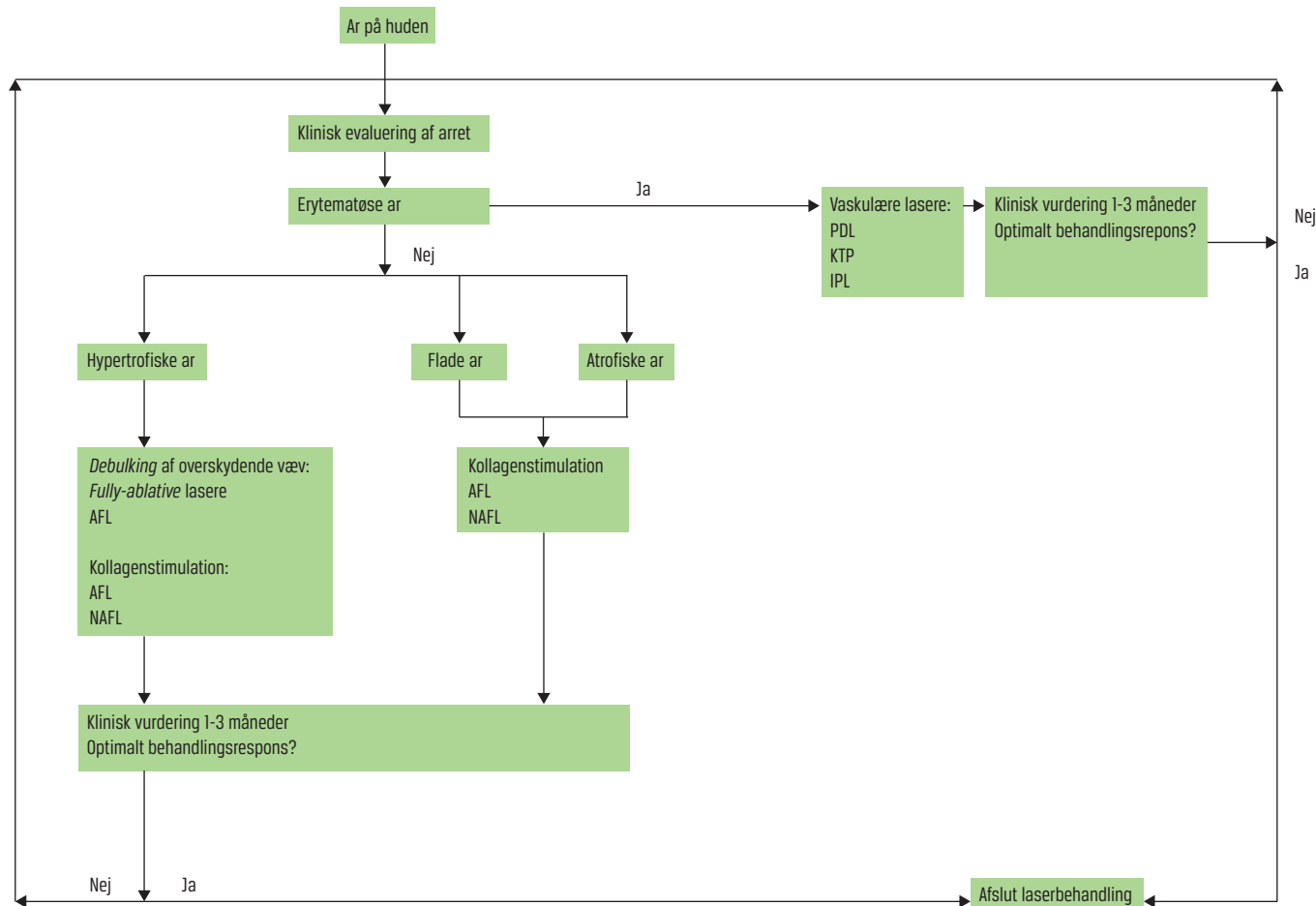
I det andet RCT benyttede man fraktioneret CO₂-laser, og ved blindet evaluering sås en signifikant forbedring af arrenes tekstur og atrofi af de laserbehandlede områder på en tipointskala [18].

Laserbehandling til hypertrofiske ar

Patienter med hypertrofiske ar efter brandsår er ofte generet af stivhed i arrene, hvilket tidligere har været vanskeligt at afhjælpe. To nyere studier viser, at NAFL-laserbehandling af denne type ar har en gavnlige effekt: I det første studie fra 2009 fandt man en signifikant forbedring af brandsårsarrene ved blindet evaluering af arrenes tekstur på en tipointskala ($p = 0,0007$) [19]. I det andet RCT fra 2015 fandtes der ved blindet evaluering signifikant forbedring af tykkelse, overfladerelief og strækbarhed af NAFL-behandlede grafted brandsårsar sammenlignet med kontrolområder. Der rapporteredes kun om mindre bivirkninger i form af forbigående rødme og hyperpigmentering efter NAFL-behandling


FIGUR 2

Algoritme til laser og IPL-behandling af ar.



AFL = ablativ fraktioneret laser; IPL = *intense pulsed light*; KTP = kaliumtitanlyfosfat; NAFL = nonablativ fraktioneret laser; PDL = *pulsed dye laser*.

[13]. Forbedring af hypertrofiske kirurgiske ar er ligeledes påvist efter laserbehandling. I et RCT fra 2011 undersøgte effekten af lav og høj dosis af NAFL-behandling af hypertrofiske kirurgiske ar i et *split-scar* setup. I den NAFL-behandlede halvdel fandtes moderat forbedring af tekstur på en firetrinsskala sammenlignet med den ubehandlede del af arret. Effekten var højest ved den laveste NAFL-dosis. [14]. I et RCT fra 2013 blev der ligeledes benyttet NAFL til kirurgiske ar, og ved blindet evaluering fandtes signifikant forbedring af de behandlede ar sammenlignet med intern kontrol-ar ($p < 0,001$) [20].

Ved sammenligning af fraktionerede laserteknikker (AFL og NAFL) og PDL konkluderer International Advisory Panel on Scar Management, at effekten på kirurgiske ar, som er blevet behandlet med fraktionerede laserteknikker, er større end effekten på ar, som er blevet behandlet med PDL [21].

Laserbehandling af hyperpigmenterede ar

Der er ikke fundet nogen RCT, hvor man har dokumenteret lys- eller laserbehandlingens effekt på den hyperpigmenterede komponent i ar.

ALGORITME TIL LASERBEHANDLING AF AR

Med baggrund i den evidensbaserede litteratur, som er gennemgået i denne artikel (Tabel 2), en international konsensusrapport fra Anderson *et al* [22] og den kliniske erfaring fra forfatterne af denne artikel har vi udarbejdet en algoritme til laserbehandling af ar (Figur 2). Overordnet undersøges patientens ar mhp. at lave en individualiseret behandlingsplan for hvert ar. Mange patienter har brug for en kombination af forskellige lasere til dels behandling af den vaskulære komponent af arret, dels remodellering af arvævet gennem fjernelse af overskydende væv og endelig til stimulering af kollagen dannelse. Hvis arret indeholder både en erytematøs

komponent og har en strukturelt generende del, behandles erytemet først med vaskulære lasere. Dernæst behandles arvævet struktur, hvor behandlingen vælges ud fra, om arret er atrofisk, normotrofisk eller hypertrofisk som illustreret i Figur 2. Vurdering af behandlingseffekten afgøres 1-3 måneder efter første behandling, og ved behov gentages behandlingen.

Algoritmen omfatter PDL, IPL, KTP, AFL, NAFL og *fully ablative* lasere, som er de mest anvendte lasertyper og lysbaserede behandlingsmodaliteter i Danmark.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING

Der er fundet 12 RCT, hvori man har dokumenteret effekten af laser til behandling af ar. Området bærer dog fortsat præg af at være nyt, og generelt er studierne for heterogene til at blive sammenlignet. Der mangler således ensartede retningslinjer for studiesetup, evalueringsværktøj og followuptidspunkter, så studierne kan sammenlignes i et større perspektiv.

Laserbehandling af ar skiller sig ud fra kirurgisk intervention, da det kirurgiske indgreb efterlader en ny deformitet, mens laserpåvirkning af arvævet kan forbedre selve arret. En del patienter vil have behov for kombinationer af de eksisterende behandlingsformer, herunder optimering af sårpleje, kirurgiske interventioner og laserbehandlinger, for at behandle deres ar mest hensigtsmæssigt.

Ud fra litteraturen og forfatternes kliniske erfaringer introduceres behandlingsalgoritmen i Figur 2 som retningsgivende ved laserbehandling af ar.

Der forskes nu, på både dansk og internationalt niveau, i laserbehandling af ar, herunder tidlig laserintervention allerede under sårhelingen, og i laserassisteret intralæsonel administration af lægemidler, der kan påvirke ardannelsen. Radiofrekvens, som monoterapi eller i kombination med ablative lasere, er en anden behandlingsform, som vinder frem til behandling af ar [23]. Vi forventer derfor, at der inden for en overskuelig årrække vil være endnu mere effektive behandlingsalgoritmer til laserbehandling af ar.

SUMMARY

Katrine Karmisholt, Jakob E. Borch, Silje Haukali Omland & Merete Hædersdal:

Dermatological laser- and light treatments of scars
Ugeskr Læger 2016;178:Vo416o287

Many patients struggle with tender, rigid and erythematous scars. Various modalities are used to treat cutaneous scars and in recent years, laser treatments are emerging as promising procedures. This article describes laser systems used for scar treatment according to scar type, evaluates the highest available level of evidence from randomized controlled trials (RCTs) and introduces a guideline for laser treatment of scars. Twelve RCTs documented effect on acne, burn and surgical scars. It is recommended that laser- and

light-based treatments are considered according to the scar type.

KORRESPONDANCE: Katrine Karmisholt.

E-mail: katrine.karmisholt@gmail.com

ANTAGET: 20. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Brown BC, McKenna SP, Siddhi K et al. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1049-58.
2. Manstein D, Herron GS, Sink RK et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004;34:426-38.
3. Profyris C, Tziotziou C, Do Vale I. Cutaneous scarring: pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics part I. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:1-10.
4. Baker R, Urso-Baiarda F, Linge C et al. Cutaneous scarring: a clinical review. *Dermatol Res Pract* 2009;2009:625376.
5. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-31.
6. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220:524-7.
7. Grunewald S, Bodendorf M, Illes M et al. In vivo wound healing and dermal matrix remodelling in response to fractional CO(2) laser intervention: clinicopathological correlation in non-facial skin. *Int J Hyperthermia* 2011;27:811-8.
8. Orringer JS, Rittié L, Baker D et al. Molecular mechanisms of nonablative fractionated laser resurfacing. *Br J Dermatol* 2010;163:757-68.
9. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: a review. *Lasers Surg Med* 2003;32:78-87.
10. Bjerring P, Christiansen K, Troilius A. Intense pulsed light source for treatment of facial telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther* 2001;3:169-73.
11. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet* 1995;345:1198-200.
12. Vrijman C, van Drooge AM, Limpens J et al. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011;165:934-42.
13. Taudorf EH, Danielsen PL, Paulsen IF et al. Non-ablative fractional laser provides long-term improvement of mature burn scars - a randomized controlled trial with histological assessment. *Lasers Surg Med* 2015;47:141-7.
14. Lin JY, Warger WC, Izikson L et al. A prospective, randomized controlled trial on the efficacy of fractional photothermolysis on scar remodeling. *Lasers Surg Med* 2011;43:265-72.
15. Paasch U, Haedersdal M. Laser systems for ablative fractional resurfacing. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:67-83.
16. Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C et al. 585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. *Dermatol Surg* 2003;29:65-73.
17. Hedelund L, Moreau KE, Beyer DM et al. Fractional nonablative 1,540-nm laser resurfacing of atrophic acne scars. *Lasers Med Sci* 2010; 25:749-54.
18. Hedelund L, Haak CS, Togsverd-Bo K et al. Fractional CO2 laser resurfacing for atrophic acne scars: a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Surg Med* 2012;44:447-52.
19. Haedersdal M, Moreau KE, Beyer DM et al. Fractional nonablative 1540 nm laser resurfacing for thermal burn scars: a randomized controlled trial. *Lasers Surg Med* 2009;41:189-95.
20. Verhaeghe E, Ongenaes K, Dierckxens L et al. Nonablative fractional laser resurfacing for the treatment of scars and grafts after Mohs micrographic surgery: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:997-1002.
21. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 - algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg* 2014;40:825-31.
22. Anderson R, Donelan MB, Hivnor C et al. Laser treatment of traumatic scars with an emphasis on ablative fractional laser resurfacing: Consensus report. *JAMA Dermatology* 2014;150:187-93.
23. Campolmi P, Bonan P, Cannarozzo G et al. Efficacy and safety evaluation of an innovative CO2 laser/radiofrequency device in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1481-90.