

Kann die Aktivierung von körpereigenen Schlüsselzellen für die Wundheilung, **DEN WUNDMAKROPHAGEN**, eine positive Wirkung bei der Behandlung von chronischen Wunden haben?

Ingrid Skjæveland, Erstautorin, PhD, Scientific Product Manager Biotec BetaGlucans, is@biotec.no

Rolf E Engstad, Koautor, PhD, Research Director, Biotec BetaGlucans, re@biotec.no

Übersetzt aus Sår 2013, volume 21 no. 4.

Ein feuchtes Wundmilieu gilt seit langem als das Prinzip für eine optimale Heilung in der Wundbehandlung. Daher gibt es zahlreiche Produkte auf dem Markt, die auf diesem Prinzip basieren, sowohl in Form von reinen Hydrogelen als auch Wundverbänden mit feuchtigkeitsspendenden Wirkstoffen. Trotz dieser Produktvielfalt für die Wundbehandlung gibt es Bedarf an neuen und besseren Produkten zur Behandlung komplexer, chronischer Wunden, die nicht oder nur sehr langsam verheilen. Dies hat zur Erforschung und Entwicklung von aktiven Produkten geführt, die nicht nur nach dem Prinzip des feuchten Wundmilieus funktionieren, sondern zudem den Wundheilungsprozess an sich direkt beschleunigen können. Produkte mit rekombinanten Wachstumsfaktoren, Enzymen oder künstlichem Hautgewebe sind darauf ausgelegt, den Wundheilungsprozess zu unterstützen und zu beschleunigen. Die meisten dieser aktiven und fortschrittlichen Produkte sind im obersten Preissegment für spezielle Anwendungen angesiedelt und daher Nischenprodukte.

Demnächst kommt ein neues Produkt auf den Markt, das einerseits die Wundheilung als klassischer Feuchtigkeitsträger beschleunigt und andererseits einen makrophagenaktivierenden Stoff enthält. Das Produkt ist kosteneffizient und daher für eine breitere Nutzung als andere aktive Produkte geeignet. Woulgan[®] Biogel basiert auf den entscheidenden Prinzipien für ein optimales feuchtes Wundmilieu, unterstützt die natürliche Autolyse und bleibt als Schutzgel auf der Wundoberfläche. Das Gel enthält den medizinischen Stoff lösliches Beta-Glucan (SBG[®]- Soluble Beta-Glucan), der neben den Gel-Eigenschaften auch makrophagenaktivierende Eigenschaften besitzt, die zur Beschleunigung des Wundheilungsprozesses beitragen. Da die positiven Eigenschaften von Hydrogelen sehr gut bekannt sind, konzentriert sich dieser Artikel auf die makrophagenaktivierenden Eigenschaften von Beta-Glucan.

Beta-Glucan wird von unserem angeborenen Immunsystem erkannt

Beta-Glukane bzw. Verbindungen, die primär Beta-Glukane sind, werden in der fernöstlichen Medizin seit mehr als 2000 Jahren verwendet. Infolge ihrer Fähigkeit, das angeborene Immunsystem zu modulieren, v.a. durch ihre Wirkung auf Leukozyten (Monozyten und Makrophagen), wurden diese Präparate im letzten Jahrhundert in der westlichen Medizin anerkannt (2-4). Beta-Glucan ist ein sogenanntes Pathogen-assoziiertes molekulares Muster (in der Immunologie als PAMP bezeichnet). Diese Verbindungen sind in verschiedenen Mikroorganismen wie etwa bestimmten Bakterientypen, vor allem jedoch in Hefe und Pilzen präsent. Das angeborene Immunsystem hat Erkennungsmechanismen (Zellrezeptoren) für diese Strukturmerkmale als Signal für einen mikrobiologischen Angriff entwickelt. Eine Reihe verschiedener Rezeptoren auf den Leukozyten sind imstande, sich an das Beta-Glucan zu binden (5-6). Mit der Bindung an die Rezeptoren wird signalisiert, dass ein Angriff bevorsteht, und die Leukozyten rüsten sich für geeignete Gegenangriffsmechanismen. In diesem Kontext bedeutet dies primär eine erhöhte Fähigkeit, mikrobielle Erreger in der

Wunde abzutöten, ebenso jedoch auch einen beschleunigten Wundverschluss durch Revaskularisation, erhöhte Reepithelialisierung sowie erhöhte Wundkontraktion.

Die Stimulation von Makrophagen mit SBG in der Wunde führt dazu, dass mehr Phagozyten zum Wundbett angezogen werden, was den Reinigungsprozess unterstützt, da diese Zellen die Hauptrolle bei der Bekämpfung von mikrobiellen Organismen, sowie der Beseitigung von nekrotischem Gewebe spielen. Die Stimulation von Makrophagen in der Wunde mittels SBG führt zudem zur Freisetzung verschiedener Signalmoleküle, die den akuten Entzündungsprozess modulieren (7). Die Makrophagen leisten in allen Phasen der Wundheilung einen Beitrag, indem sie die Signalmoleküle und Wachstumsfaktoren produzieren, die beide direkt auf den Heilungsprozess einwirken. Zudem koordinieren sie die verschiedenen Phasen des Heilungsprozesses (8-9). Es ist bekannt, dass chronische Wunden in der frühen Phase der Wundheilung (Entzündungsphase) aus verschiedenen Gründen stagnieren zu scheinen. Dies ist nicht auf einen Mangel an Zellen oder Reaktionen zurückzuführen, die zur Heilung erforderlich sind, sondern auf ein Ungleichgewicht zwischen diesen. Daher sind Produkte wünschenswert, die dazu beitragen können, bei chronischen Wunden das nächste Stadium im normalen Heilungsprozess einzuleiten (Abb. 1).

Fibroblastzellen aus chronischen Wunden und bei Diabetikern im Allgemeinen, zeichnen sich erwiesenermaßen durch eine vorzeitige Alterung (sogenannte seneszente Zellen) aus. Diese Zellen reagieren nur schwach auf Signalmoleküle und weisen eine weitaus geringere Zellproliferationsrate als normale Zellen auf (10-11). Zudem ist bekannt, dass Makrophagen von Diabetikern dysfunktional hinsichtlich der Produktion von Neurotransmittern und Wachstumsfaktoren (12-13) sind, die bei der beeinträchtigten Wundreparatur in dieser Patientengruppe eine Rolle spielen dürften. Makrophagen aus diabetischen Tieren und Menschen sind bekanntermaßen empfänglich für die Stimulation mit Beta-Glucan, das ihre Funktion somit „wiederherstellen“ kann (14). Die Hauptrolle der Makrophagen in der Wundheilung macht eine gezielte Behandlung für diesen Zelltyp attraktiv, vor allem für chronische und komplexe Wunden.



Praktische Anwendung von Beta-Glukan in der Wundbehandlung

Ein kürzlich veröffentlichter Artikel (15) über die Anwendung von löslichem Beta-Glukan (SBG®) in der Behandlung von diabetischen Fußulzera, zeigte eine komplette Wundheilung bei ca. 45 % der mit SBG behandelten Gruppe über einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen, im Vergleich zu lediglich weniger als 20 % in der Kontrollgruppe (Abb. 2). Die Unterschiede bei der Behandlungswirksamkeit waren bereits zu diesem frühen Zeitpunkt signifikant. Im Vergleich dazu beträgt die erforderliche normale Behandlungsdauer, bis Unterschiede bei der vollständigen Wundheilung zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar sind, üblicherweise 12 Wochen (16-19). Man nimmt an, dass der bei der Glukan-Gruppe beobachtete positive Effekt auf die Wirkung von Beta-Glukan auf die Makrophagen zurückzuführen ist. Zudem scheint es, dass Beta-Glukane imstande sind, die Kollagenproduktion durch Fibroblasten in vitro zu induzieren (20), was darauf hinweist, dass SBG das Potenzial hat, durch die verschiedenen Zelltypen und Prozesse des Wundbettes zu wirken.

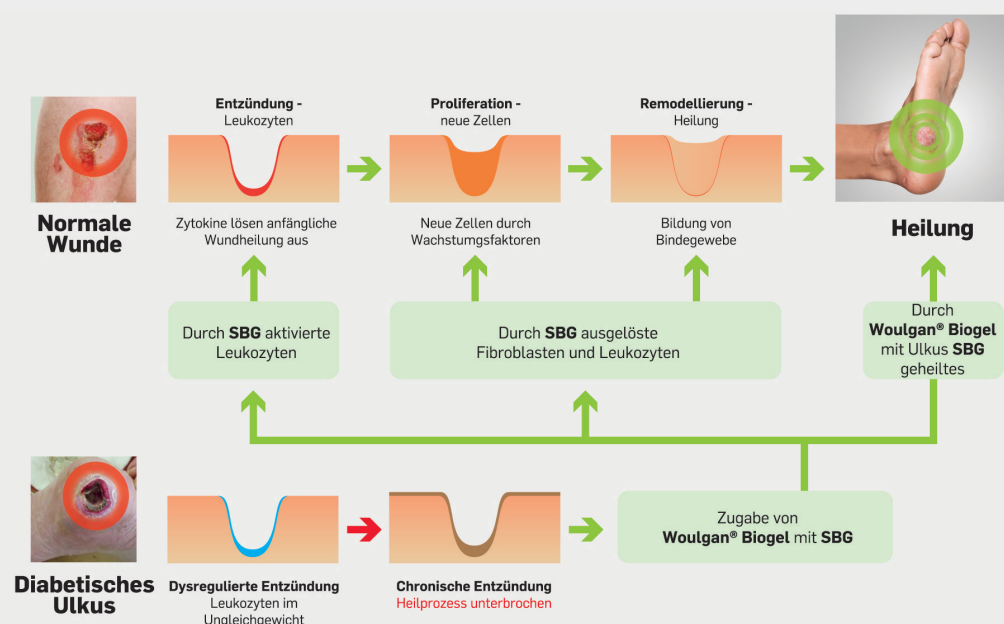
Diese vielversprechenden Ergebnisse aus der klinischen Studie waren der Hintergrund für die Weiterentwicklung dieses Gelprodukts zur Anwendung in der Behandlung von chronischen und komplizierten Wunden. Die Wirkung von Beta-Glukan wurde näher an Wunden bei diabetischen Mäusen untersucht, einem anerkannten Modell für chronische Wunden. Die Wundreduktion, -kontraktion, Revaskularisation und Zellteilung/-proliferation wurden untersucht (Abb. 3). Es wurde gezeigt, dass die SBG-Komponente im Gel für alle gemessenen Parameter entscheidend war und eine positive Wirkung auf den Wundverschluss ausübte. Sowohl die Zellproliferation als auch Angiogenese lassen sich durch die Makrophagenaktivität infolge der Stimulation durch SBG erklären. Zudem ist bekannt, dass Wunden am besten in einem sauren Milieu heilen. Dieses

Produkt weist einen niedrigen pH-Wert von ca. 6 auf, um die Wundheilung noch stärker zu unterstützen. Ein niedriger pH-Wert wirkt sich auch positiv hinsichtlich der Senkung der erhöhten Proteaseaktivität aus, die neues und fragiles Gewebe abbaut - ein bekannter Faktor von chronischen Wunden (21).

In der Praxis zeichnet sich die Wundbehandlung typischerweise durch die individuelle Produktwahl und Erfahrung des Arztes als Basis für eine Therapiemethode aus. In den letzten Jahren verlagerte sich der Schwerpunkt vermehrt auf das evidenzbasierte Wundmanagement, wo verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien den „Gold Standard“ darstellen. Nicht alle Produkte auf dem Markt beziehen sich auf derartige Studien, durch entsprechende Erfahrung haben sie sich jedoch als wirksam erwiesen. Da immer mehr und detailliertere Kenntnisse der grundlegenden Wundheilung und Problematik chronischer Wunden verfügbar sind, könnten die neuen Produkte, die sich diese neuen Kenntnisse zunutze machen und sich auf Schlüsselfaktoren der Wundheilung konzentrieren, neue Standards in der praktischen Wundpflege setzen.



Abbildung 1: Beta-Glukan hat eine erwiesene Wirkung auf mehrere Zelltypen, v.a. Makrophagen, die in allen Phasen des Wundheilungsprozesses eine Rolle spielen. Daher wirkt sich eine Behandlung mit SBG während des gesamten Prozesses von der offenen Wunde bis zur kompletten Heilung positiv aus.

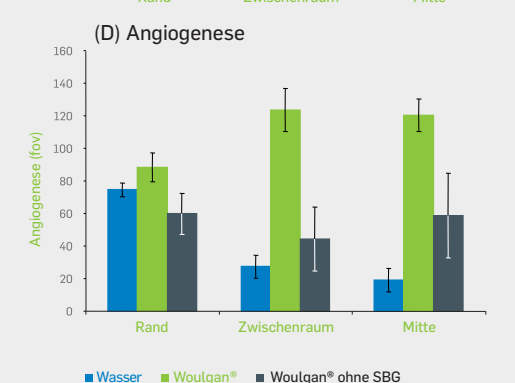
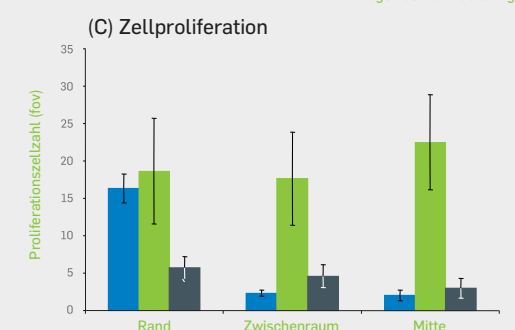
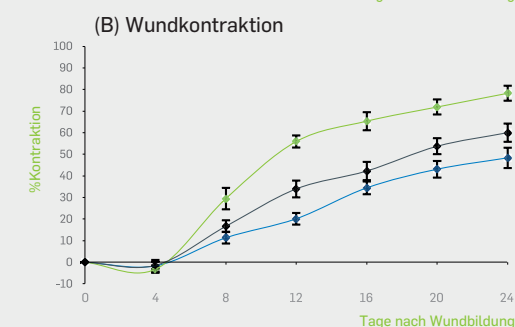
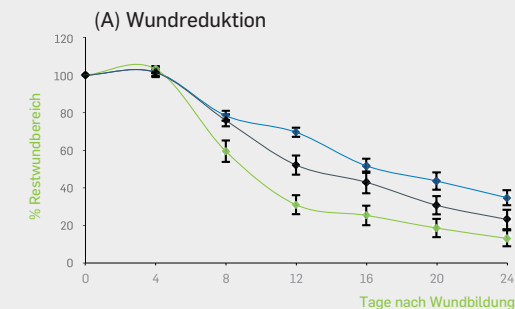


Prozent Ulzera mit Heilung in Woche 8



Abbildung 2 (oben): In einer klinischen Phase-II-Studie wurden diabetische Fußulzera mit löslichem Beta-Glukan (SBG) behandelt und mit einem anderen Gelpräparat (Methylcellulose) verglichen. Bereits in Woche 8 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der kompletten Wundheilung zugunsten der Behandlung mit SBG. Die Abbildung zeigt eine grafische Darstellung der Ergebnisse nach 8 Wochen (aus Quellenangabe 15).

Abbildung 3 (rechts): Ein diabetisches Mausmodell wurde zur detaillierten Untersuchung der Wirkung von Beta-Glukan auf die Wundheilung herangezogen. Bei dem verwendeten Mausmodell handelt es sich um ein anerkanntes Modell für die Untersuchung chronischer Wunden. Beta-Glukan wirkt sich positiv auf die Verringerung der Wundgröße aus (A) und der Primärmechanismus hinter dieser Wirkung besteht in der Kontraktion der Wunde (B). Beta-Glukan wirkt sich zudem positiv auf die Zellproliferation und Revaskularisation aus (C bzw. D). Diese Parameter wurden in unterschiedlichen Wundbereichen untersucht. Die Außenränder der Wunde (Randbereich) sprachen weniger auf die Behandlung im Vergleich zum mittleren Bereich der Wunde (Mitte) und den Zwischenbereichen an. In diesem Bereich induzierte Beta-Glukan eine signifikant erhöhte Zellproliferation und eine erhöhte Angiogenese. Das SBG-Gelprodukt wurde mit der entsprechenden Gelzusammensetzung ohne SBG verglichen, um die konkrete Auswirkung von Beta-Glukan auf die verschiedenen gemessenen Parameter zu untersuchen. Als negative Kontrolle wurde Wasser verwendet.



Quellenangabe:

1. Jones V, Grey JE, Harding KG 2006 Wound dressings. ABC of Wound Healing. Blackwell publishing 31-35
2. Di Luzio NR 1983 Immunopharmacology of glucan: a broad spectrum enhancer of host defence mechanisms. Trends in Pharmacology Science 4:344-347.
3. Brown GD, Gordon S 2003 Fungal beta-glucans and mammalian immunity. Immunity 19:311-315.
4. Chen J, Seviour R 2007 Medicinal importance of fungal beta-(1->3), (1->6)-glucans. Mycol Res 111:635-652.
5. Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM 2009 Beta-glucan recognition by the innate immune system. Immunol Rev 235:38-50.
6. Kougias P, Wei D, et al., 2001 Normal human fibroblasts express pattern recognition receptors for fungal (1->3)-beta-D-glucans. Infect Immune 69:3933-3938.
7. CS Engstad Engstad, RE, et al., 2002 The effect of soluble beta-1, 3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. Int Immunopharmacol 2:1585-1597.
8. Leibovich SJ & Ross R. 1975 The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. Am J Pathol 8:71-100.
9. Delavary BM, Van der Veer WM, et al., 2011 Macrophages in skin injury and repair, Immunobiology Volume 216, Issue 7, pp 753-762.
10. Mendez MV, Stanley A, et al., 1998 Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. Journal of Vascular Surgery Volume 28, Issue 5, pp 876-883.
11. Loots MAM, Lamme EN, et al., 1999 Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. Archives of Dermatological Research Volume 291, Issue 2-3, pp 93-99.
12. Zykova SN, Jenssen TG, et al., 2000 Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. Diabetes 49:1451-1458.
13. Zykova SN, Svartberg J, et al., 2004 Release of TNF-alpha from in vitro-stimulated monocytes is negatively associated with serum levels of apolipoprotein B in patients with type 2 diabetes. Scand J Immunol 60:535-542.
14. Leibovich SJ & Danon D. 1980 Promotion of wound repair in mice by application of glucan. J Reticuloendothel Soc 27:1-11. SBG to be able to study the specific impact of the beta-glucan on the various measured parameters. Water was used as negative control.
15. Zykova SN, Balandina KA, et al., 2013 The macrophage stimulating agent soluble yeast beta 1,3/1,6-glucan as a topical treatment of diabetic foot and leg ulcers: a randomised, double blind, placebo-controlled phase II study. Journal of Diabetes Investigation; in press
16. Veves A, Falanga V, et al., 2001 Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care 24:290-295.
17. Veves A, Sheehan P & Pham HT. 2002 A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg 37:822-827.
18. Marston WA, Hanft J, et al., 2003 The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. Diabetes Care 26:1701-1705.
19. Sniell JM, Wieman TJ, et al., 1999 Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. Wound Repair Regen 7:335-346.
20. Wei D, Zhang L, et al., 2002 Glucan stimulates human dermal fibroblast collagen biosynthesis through a nuclear factor-1 dependent mechanism. Wound Repair Regen 10:161-168.
21. Schneider LA, Korber A, et al., 2007 Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? Archives of Dermatological Research Volume 298, Issue 9, pp 413-420.