

SÅR

december 2016 • ÅRGANG 25 NR 4

MEMLEMSBLAD FOR
DANSK SELSKAB FOR SÅRHELING
OG FOR
NORSK INTERESSEFAGGRUPPE
FOR SÅRHELING

ÅRSMØDET 2016 – SÅRINFEKTIONER – HVOR ER VI I DAG?

AMBROISE PARÉ – DEN SKÅNSOMME KIRURG

NYT LÆRINGSREDSKAB I SÅRBEHANDLING: FILM

FDA – GÆSTEFØRELÆSNING VED PANELMØDE

INFLAMASJON VED KRONISKE SÅR – BETA-GLUKAN

Inflammasjon ved kroniske sår

Bedre enn sitt rykte?

Ingrid Skjæveland, PhD, Faglig Produktsjef Biotec BetaGlucans is@woulgan.com,
Dag Grønvoll RN, Markeds koordinator Biotec BetaGlucans dag@woulgan.com

Kunnskapen om faktorer som innvirker på sårtilheling har økt betydelig de senere år, alt fra overordnede faktorer som ernæring, mobilitet, sirkulasjon og vekt, til molekylære faktorer i såret. Det er velkjent at majoriteten av kroniske sår stagnerer i inflammasjonsfasen [1]. Dette skyldes i all hovedsak enten en for dårlig inflammasjonsrespons som hos diabetiske pasienter [2], eller en unormalt langvarig inflammasjonsrespons som ender med å være destruktiv for vevet [3]. Resultatet av dette er at inflammasjon ofte oppfattes som den store, stygge ulven i sårtilheling.

Under normal sårtilheling karakteriseres inflammasjonsfasen ved at et stort antall proinflammatoriske celler entrer såret. Disse skiller ut proinflammatoriske signalstoffer (cytokiner) og molekyler som er med på å bekjempe eventuelle innkommende patogene mikrober. De starter også fagocyttering av ødelagt vev og mikrober. Størstedelen av disse cellene er såkalte nøytrofile celler som er spesialister på fagocyttering samt å skille ut antimikrobielle forbindelser, inkludert proteaser og reaktive oksygenforbindelser (ROS). Disse er også skadelig for omkringliggende vev og molekyler og skaper problemer når sårene stagnerer i inflammasjonsfasen. Disse faktorene har hatt et økt fokus i kronisk sårbehandling de siste årene og har medvirket til det dårlige ryktet for inflammasjon i sin helhet ved kroniske sår.

Nøytrofile celler er kortlevde og under inflammasjonsfasen bygger det seg opp døde cellerester som består hovedsakelig av denne celletypen. Disse tas hånd om av en annen celletype, nemlig makrofagene. Makrofagene er en sentral aktør i sårtilheling og er ansvarlig for å koordinere den overordnede helingsprosessen. Det er makrofagene som er ansvarlig for å avslutte inflammasjonsfasen [4]. Også makrofager har fagocytterende egenskaper og de rensar såret for døde nøytrofile celler og andre vevsrester. Fagocytose av nøytrofile celler er en hovedtrigger for makrofagene til å avslutte inflammasjonsfasen og får makrofagene til å gå fra en proinflammatorisk type (M1) til en anti-inflammatorisk type (M2) [4]. Ved denne prosessen skilles det ut anti-inflammatoriske signalmolekyl som signaliserer til de andre cellene i såret at inflammasjonen er over og det er klart for å starte neste steg i helingsprosessen. Inflam-

masjonsfasen etterfølges av proliferasjonsfasen som karakteriseres av celledeling (som følge av utskilte vekstfaktorer fra M2 makrofager), fremming av granulasjonsvev og nydannelse av blodårer, alt styrt av M2 makrofager.

Makrofager hos eldre pasienter samt diabetikere fungerer ikke optimalt, de eldes for tidlig (såkalt senescense) – ofte før de får fullført arbeidsoppgavene sine. De er i tillegg noe «tunghørte» og responderer dårligere på signalmolekyler i miljøet rundt [3]. Dette er en medvirkende årsak til at sår hos denne pasientgruppen har større risiko for å stagnere og få et kronisk forløp. Ettersom makrofagene har en sentral rolle i koordinering av helingsprosessen, og når de fungerer som de skal, har de potensiale til å rette opp i majoriteten av de molekylære ubalansene i stagnerte og kroniske sår. Dette gjør dem til attraktive mål for sårbehandlingen [5]. Den gode nyheten er at de dysfunksjonelle makrofagene hos for eksempel diabetikere og eldre pasienter er mottakelig for stimulering av beta-glukan som gjør at de får tilbake en del av sin opprinnelige kapasitet og funksjon [6]. Ved å aktivere makrofager i stagnerte sår med beta-glukan kan man re-starte helingsprosessen, herunder inflammasjonsfasen. Ettersom makrofagene etter glukanaktivert er i bedre stand til å avslutte jobben og få såret over i proliferasjonsfasen er prognosene for disse sårene betraktelig forbedret (Figur 1).

Potensialet for å benytte beta-glukan i sårbehandling er beskrevet i en randomisert, blindet klinisk studie [7] på diabetiske fotsår. Studien konkluderte med at beta-glukan var overlegen en komparativ gel i behandling og tilhelingen av diabetiske fotsår allerede ved uke 8, resultatene var statistisk signifikante ved dette tidspunktet. Et beta-glukan inneholdende kommersielt produkt* er også beskrevet å være effektiv i behandling av ulike typer stagnerte sår hvor standard behandling ikke ga ønskede resultater [8]. Her ble produktet testet på 26 pasienter med sår som ikke var forventet å gro og som variet fra minimum 4 uker opptil 6 år gamle. I denne studien grodde 10 av sårene, 7 innen evalueringssperioden på 12 uker og 3 etter evalueringssperioden var over. I tillegg viste 5 av sårene mer enn 50 % reduksjon i størrelse, 5 viste moderat tilheling og 6 sår responderte ikke på behandlingen. Tilsammen utgjorde dette en 77 % re-

sponsrate på behandlingen, og av de 7 sårene som grodde innen 12 uker var et 6 år gammelt diabetisk fotsår.

Produktet har startet å entre markedet i Norden hvor det testes ut hos ulike sykehus og klinikker. Følgende pasienthistorie kommer fra en norsk sårklinikk hvor Woulgan har vært testet.


En 80 års gammel mann med venøs insuffisiens og et 14 ukers gammelt fotsår lokalisert på fotbladet ble behandlet med bioaktiv beta-glukan gel. Traume ble oppgitt å være årsaken til at dette såret oppstod. Såret var 3.5 måneder gammelt før behandling med bioaktiv beta-glukan gel ble startet. Tidligere standardbehandling: Prontosan, sinkpasta rundt sårkantene og en skumbandasje, sammen med kompresjonsbehandling fikk ikke såret til å gro.

Pasienten har en kjent venøs insuffisiens. Dette gjør normalt at tilhelingen kan ta lengre tid. Sammen med lokal standardbehandling ble det derfor hele tiden brukt kompresjonsbehandling. Såret var lavt væskende med lite ødem. Ved oppstart var sårkantene hvite. Det er litt uklart om dette skyldes macerasjon fra tidligere behandling.

Klinikken – som er spesialister på sårbehandling – vurderte at dette var et sår hvor standardbehandlingen ikke hadde medført ønsket progresjon i tilhelingen. Man besluttet derfor å velge en ny tilnærming og gå over til et aktivt behandlingsopplegg med bioaktiv beta-glukan som aktiverer celler (makrofager) i såret. Hensikten med behandlingen er å gjenopprette balansen i et stagnert sår gjennom å restarte helingsprosessen, inkludert inflammasjonsfasen. Behandlingen ble startet 17.sep 2015. Såret var da ca. 1 cm², (Figur 2).

Såret ble fulgt opp av klinikken med sårskift to ganger i uken. Sårskift ble gjort i henhold til lokal praksis og ny beta-glukan gel ble påført i et tynt lag. Dette er nok til at den aktive gelen kommer i kontakt med cellene i såret. For mye gel kan gi oppbløtning av omkringliggende vev. I dette tilfelle ble det ikke rapportert at macerasjon var et problem på grunn av gelbehandlingen. Som dekkbandasje ble det benyttet en standard skumbandasje. Samme kompresjonsregime ble brukt som under standardbehandlingen. Pasienten brukte ikke smertestillende eller antibiotika igjennom behandlingsforløpet og såret viste god progresjon underveis i behandlingen (Figur 3). Etter 4 ukers behandling- 8 sårskift- var såret helt grodd 20.oktober 2015 (Figur 4).

Pasienten opplevde ingen ubehag ved bruk av produktet. Helsepersonellet som fulgte opp behandlingen opplevde at produktet var enkelt og sikkert i bruk.

Det gjøres stadig fremskritt i innen kunnskap om og mulige behandlingsalternativer for kroniske og stagnerende sår. Endel til dels avanserte behandlingsalternativ har entret markedet de senere årene, samtidig ser man stadig eksempler på feilbehandling i form av uegnede bandasjer (eks høyt absorberende bandasjer på tørre sår), feillagt kompresjonsbandasje og lignende. Dermed vil aktive behandlingsalternativer som er effektive, men samtidig lette å bruke hvor det ikke kreves egne prosedyrer, tilleggsutstyr eller opplæring, hjelpe sårbehandlende sykepleiere til å gi rett behandling til sine pasienter. Aktive og avanserte behandlingsalternativ kan komme i en så enkel og lethåndterlig form som en gel. 

*Bioaktiv beta-glukan gel markedsføres som Woulgan i Europa.



FIGUR 1: Når tilhelingsprosessen stopper opp i inflammasjonsfasen kan makrofager i det stagnerte såret aktiveres med beta-glukan. Aktiverede makrofager vil bidra til at helingsprosessen kommer i gang igjen og de er i bedre stand til å fullføre jobben frem til såret er grodd.



FIGUR 2: 14 uker gammelt fotsår hvor standard sårbehandling med kompresjon ikke har medført tilheling. Oppstart med bioaktiv beta-glukan gel ble initiert.



FIGUR 3: Såret hadde god progresjon gjennom behandlingen med bioaktiv-beta-glukan gel og viste reduksjon i dybde samt typiske tegn på tilheling.



FIGUR 4: Etter 4 ukers behandling med bioaktiv beta-glukan gel og 8 sårskift var såret grodd.

Referanser:

- Chen, W.Y.J. and A.A. Rogers, Recent insights into the causes of chronic leg ulceration in venous diseases and implications on other types of chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2007. 15(4): p. 434-449.
- Guo, S. and L.A. DiPietro, Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 2010. 89(3): p. 219-229.
- Frykberg, R.G. and J. Banks, Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*, 2015. 4(9): p. 560-582.
- Roy, S., Resolution of Inflammation in Wound Healing: Significance of Dead Cell Clearance. *ADVANCES IN WOUND CARE*, 2009. 1: p. 253-258.
- Snyder, R.J., et al., Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair and Regeneration*, 2016. 24(4): p. 613-629.
- Leibovich, S.J. and D. Danon, Promotion of wound repair in mice by application of glucan. *J Reticuloendothel Soc*, 1980. 27(1): p. 1-11.
- Zykova, S.N., et al., Macrophage stimulating agent soluble yeast 1,3/1,6 glucan as a topical treatment of diabetic foot and leg ulcers: A randomized, double blind, placebo controlled phase II study. *Journal of Diabetes Investigation*, 2014. 5(4): p. 392-399.
- King, B., S. Barrett, and K.F. Cutting, Clinical evaluation of a bioactive beta-glucan gel in the treatment of 'hard-to-heal' wounds. *Journal of wound Care, accepted*.