

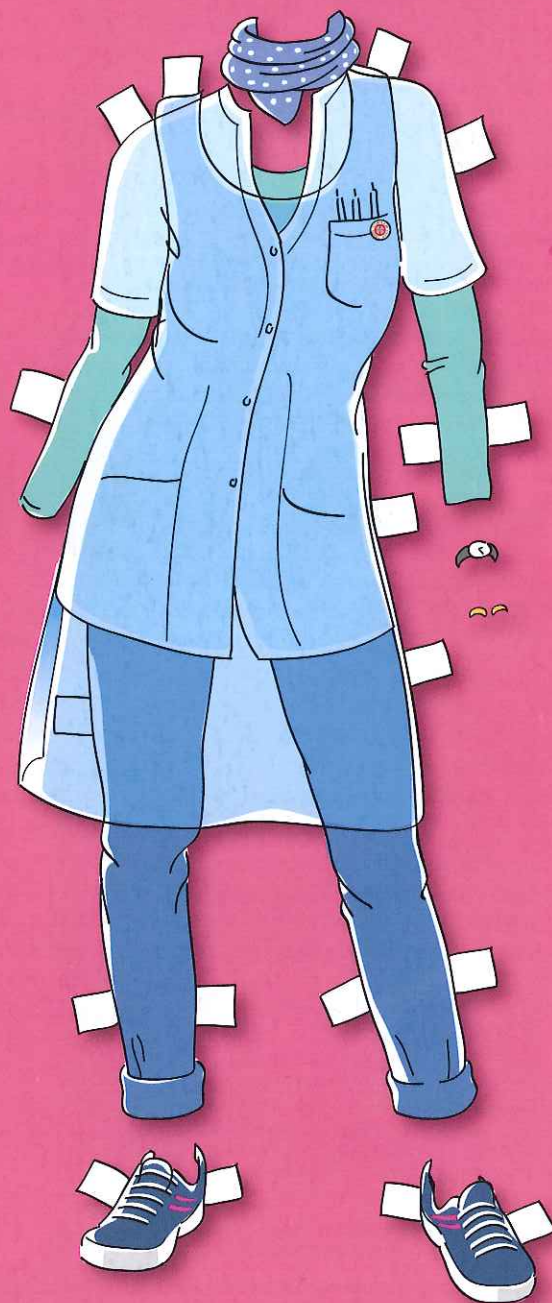
ER DU KLÆDT PÅ TIL SÅRBEHANDLING?

Sår

December · 21. årgang · nr. 4

2013

Udgivet af Dansk Selskab for Sårheling
Medlemsblad for Norsk Interesseggruppe For Sårheling



Kan aktivering av kroppens egne nøkkelceller i sårtilheling, sårnakrofagene, bidra positivt i behandling av kroniske sår?

Tilbud om landsdækkende telemedicinsk såravurdering af patienter med kræftsår

Påklædning og hygiejne ved sårbehandling og plejeopgaver

Diabetiske fodsår og valgfrihedens logik

Kan kunstige sår helbrede?

Længere mellem tryksårene i Patientsikkert Sygehus

Det telemedicinske sårprojekt

pH i hudpleieprodukter ved hudplager og i sår

Aktive sårbehandlingsprodukt:

Kan aktivering av kroppens egne nøkkelceller i sårtilheling, **SÅRMAKROFAGENE**, bidra positivt i behandling av kroniske sår?

Ingrid Skjæveland, hovedforfatter, ph.d., Faglig produksjef Biotec BetaGlucans
Rolf E Engstad, medforfatter, ph.d., Forskningsdirektør, Biotec BetaGlucans

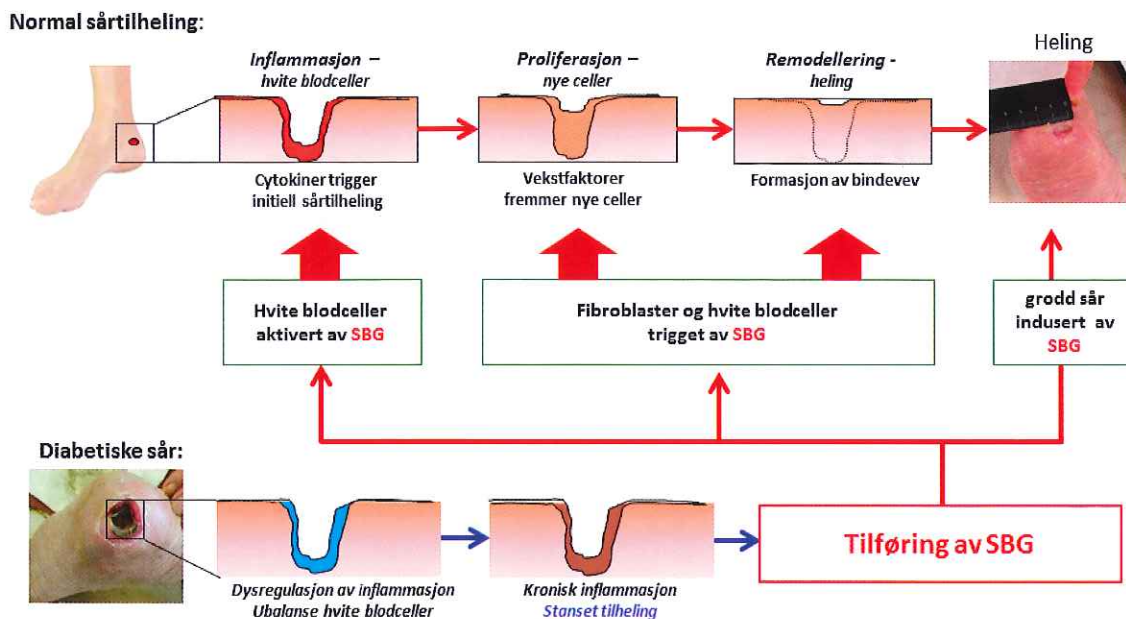
Fuktig sårhelingsmiljø har lenge vært anerkjent som prinsipp i behandling av sår for optimal tilheling. Det finnes derfor et stort tilfang av produkter på markedet som ivaretar dette prinsippet, både i form av rene hydrogeler og fuktighetsbevarende bandasjer. Til tross for et stort spekter av produkter å velge mellom i sårbehandlingen, rapporteres det likevel et behov for nye og bedre produkt til å behandle komplekse, kroniske sår som ikke gror eller gror svært sakte. Dette har drevet forskning og utvikling av aktive produkt som ikke bare ivaretar prinsipper for fuktig sårtilheling, men som også direkte kan påskynde selve tilhelingsprosessen. Produkter som har inkorporert rekombinante vekstfaktorer, enzymer eller kunstig hudvev er utviklet til å bidra med å akselerere sårhelingsprosessen. Felles for majoriteten av aktive og avanserte produkt er en svært høy prislapp som medfører spesialiserte bruksområder og dermed forblir disse i all hovedsak nisjeprodukt.

Ett nytt aktivt produkt som påskynder sårtilheling både som en klassisk fuktbærer, men også fordi det inneholder en makrofagaktiverende substans er på vei til markedet. Produktet vil ha en kostnadseffektiv pris og har derfor et potensial for større bruksområder enn tilfellet er for andre aktive produkt. Woulgan Biogel ivaretar de viktige prinsippene for optimalt fuktig sårhelingsmiljø, fremmer naturlig autolyse og vil ligge som en beskyttende gel på såroverflaten. Gelen inneholder i tillegg den medisinske substansen løselig beta-glukan (SBG-soluble Beta-Glucan), som utover egenskaper også innehar de makrofagaktiverende egenskapene som bidrar til å påskynde sårtilhelingen. Siden de positive egenskapene til hydrogeler er kjent, vil denne artikkelen fokusere på de makrofagaktiverende egenskapene til beta-glukan.

Beta-glukan gjenkjennes av det medfødte immunforsvaret vårt

Beta-glukaner, eller forbindelser som hovedsakelig inneholder beta-glukan, har vært brukt i medisinsk øyemed i Østen i mer enn 2000 år, og har blitt anerkjent i Vestlig medisin i det siste århundre som følge av deres evne til å påvirke det medfødte immunforsvaret, særlig gjennom virkning på hvite blodceller (monocyttar og makrofager)²⁻⁴. Beta-glukan er en såkalt patogenassosiert molekylærstruktur (referert til som PAMPs i immunologisk sammenheng) man finner igjen hos ulike mikroorganismer som enkelte typer bakterier, men hovedsakelig i gjær og sopp. Det medfødte immunforsvaret har utviklet gjenkjenningsmekanismer for disse strukturelle motivene som et signal for mikrobiologisk angrep. Gjenkjenningsmekanismen for beta-glukaner baserer seg på flere ulike reseptorer på hvite blodceller som er i stand til å binde beta-glukanet⁵⁻⁶. Binding til reseptorer signaliserer at et angrep pågår og de hvite blodcellene starter egnede motangrep. I sår sammenheng betyr dette i første omgang økt evne til å drepe mikrobielle agens i såret, men også raskere lukking av sår både i form av nydannelse av blodkar, økt re-epitelisering og ikke minst økt sårkontraksjon.

Stimulering av makrofager med SBG i sår medfører at flere fagocytiske celler tiltrekkes såret og derigjennom hjelper til med selve opprensingen siden disse cellene er sentrale i bekjempelse av mikrobielle organismer samt i å fjerne dødt og skadet vev. SBG stimulering av sår makrofager resulterer også i sekresjon av flere ulike signalmolekyl som modulerer den akutte inflammasjonsreaksjonen⁷. Makrofagene bidrar inn i alle de ulike fasene av sårheling ved å skille ut signalmolekyler og vekstfaktorer som både bidrar direkte i sårheling samt koordinerer de ulike stadiene i helingsprosessen⁸⁻⁹. Det er velkjent at kroniske sår ser ut til å stagnere i de tidlige fasene av sårtilheling (inflammasjonsfasen) av ulike årsaker. Karakteristisk for disse sårene er ikke mangel på celler eller forbindelser nødvendige for tilheling, men ubalanse i funksjonene til disse. Produkter som kan bidra med å drive kroniske sår videre til neste stadium i normal tilheling vil dermed være ønskelig (Figur 1).



Figur 1: Beta-glukan har dokumentert effekt på flere cellyper, spesielt makrofager som bidrar under alle fasene i sårhelingsprosessen. Dermed vil behandling med SBG ha gunstig effekt gjennom hele forløpet fra åpent sår til komplett tilheling.

Fibroblast celler fra kroniske sår og hos diabetikere generelt er påvist å ha en prematur aldringsprosess (såkalte senescence celler), slike celler responderer dårlig på signalmolekyler og har langt lavere celledelingshastighet enn normale celler¹⁰⁻¹¹. I tillegg er det vist at makrofagene fra diabetikere er dysfunksjonelle med tanke på produksjon av signalstoffer og vekstfaktorer¹²⁻¹³, noe som antas å være faktorer som bidrar til sårproblematikken hos denne pasientgruppen. Det er demonstrert at makrofager fra diabetiske dyr og mennesker er mottakelige for stimulering med beta-glukan og kan med dette «gjenopprette» sin funksjon¹⁴. Makrofagenes sentrale rolle i sårtilheling gjør målrettet behandling mot denne cellypen attraktiv for spesielt kroniske og kompliserte sår.

Praktisk bruk av beta-glukan i sårbehandling

En nylig publisert artikkel¹⁵ hvor nettopp beta-glukan er benyttet i behandlingen av diabetiske fotsår viser komplett sårtilheling i rundt 45% av gruppen behandlet med SBG i løpet av 8 ukers behandling, sammenlignet med i underkant av 20% for kontrollgruppen (Figur 2), forskjellene i behandling var statistisk signifikante. Til sammenligning benyttes ofte 12 uker tidspunktet i studier hvor man studerer signifikante forskjeller i komplett sårtilheling¹⁶⁻¹⁹ mellom ulike behandlinger. Man antar at den positive effekten observert for glukan i denne studien skyldes primært dets effekt på makrofagfunksjon. I tillegg vises det til at beta-glukaner er i stand til å inducere kollagen produksjon av fibroblaster *in vitro*²⁰, noe som antyder at SBG har potensialet til å virke gjennom ulike cellyper og prosesser i sårbummen.

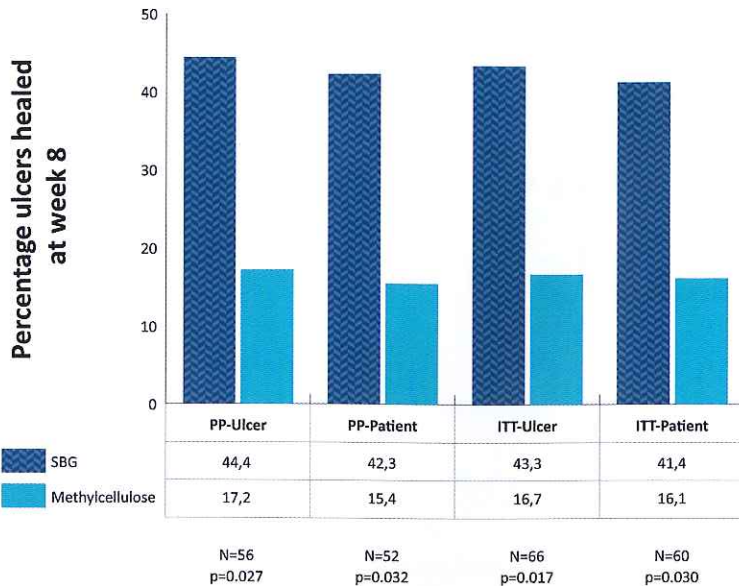
De lovende resultatene fra studien var bakgrunnen for videreutviklingen av gelproduktet til bruk i sårbehandling av kroniske og vanskelige sår. Beta-glukanets funksjon i dette produktet er også studert nærmere på sår hos diabetiske mus, en anerkjent modell for kroniske sår. Her ble sår reduksjon, sårkontraksjon, dannelse av nye blodkar og celledeling/proliferasjon studert (Figur 3). Studiene viser at SBG innholdet i produktet er sentral i alle

parameterne som ble målt og har en positiv effekt på lukking av sår. Både økt celleprolifisering samt angiogenese kan forklares av aktivitetene til makrofagene som følge av stimulering med SBG. Det er også kjent at sår gror best i surt miljø og produktet har en svakt sur pH på rundt 6 for ytterligere å fasilitere tilheling. En lav pH vil også være gunstig mot forhøyet proteaseaktivitet som bryter ned nydannet vev, en velkjent faktor hos kroniske sår²¹.

Praktisk sårbehandling har tradisjonelt vært preget av håndverksarbeid hvor den individuelle behandlerens egen vurdering av produktvalg og erfaring har dannet grunnlaget for behandlingen. Senere år har det vært økt fokus mot bevisbasert sårbehandling (evidence based) hvor blinde, randomiserte kontrollerte forsøk er «gullstandard». Ikke alle produkt på markedet kan vise til slike studier, men har gjennom erfaring vist seg å være godt likt og oppfattes som effektive. Etter hvert som detaljnivået i kunnskapen om basal sårtilheling og kronisk sårproblematikk øker, vil nye produkter som nyttiggjør seg denne nye kunnskapen og påvirker identifiserte nøkkelfaktorer i sårtilheling kunne sette ny standard i praktisk behandling.

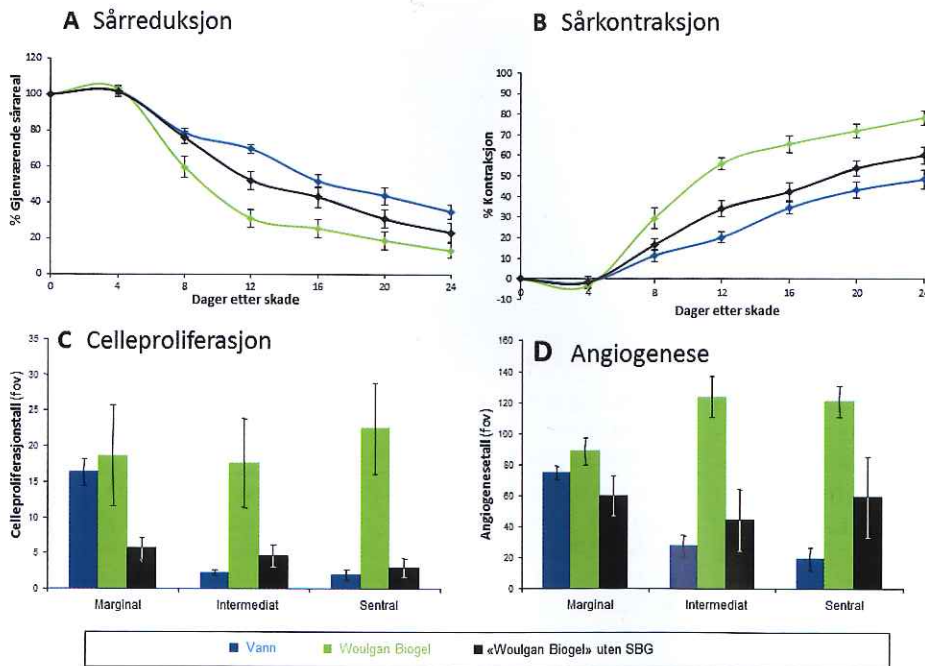
Referanser:

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 glukan: 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 230:38-50.
6. Kougias P, Wei D, et al., 2001 Normal human fibroblasts express pattern recognition receptors for fungal (1->3)-beta-D-glucans. Infect Immun 69:3933-3938.
7. Engstad CS, 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.



Figur 2: I en fase II klinisk studie ble diabetiske fotsår behandlet med løselig beta-glukan (SBG) og et annet gel preparat (Metylcellulose) studert. Allerede ved uke 8 var det statistisk signifikante forskjeller i komplett sårtilheling i favør av SBG behandling.

Figuren viser grafisk fremstilling av resultatene fra 8 ukers tidspunktet (hentet fra 15).



Figur 3: En diabetisk musemodell ble benyttet til å studere beta-glukanets funksjon i sårtilheling i detalj. Musemodellen benyttet er en anerkjent modell for å studere kroniske sår.

Beta-glukan har en positiv effekt på sårreduksjon (A) og hovedmekanismen bak denne effekten er kontraksjon av såret (B). Beta-glukan har også en positiv effekt på celleproliferasjon og dannelse av nye blodkar (henholdsvis C og D). Disse parameterne ble studert i ulike regioner av såret, ytterkantene av såret (marginal sone) responderte mindre på behandling sammenlignet med senter av såret (sentral) og de intermediate områdene. Her induiserte beta-glukan signifikant økt celleproliferasjon og angiogenese.

I forsøkene ble vann benyttet som negativ kontroll (selv om hydrering vil ha en positiv effekt på sårtilheling) og gelproduktet ble sammenlignet mot tilsvarende komposisjon uten SBG for å kunne studere beta-glukanets innvirkning på de ulike målte parameterne.

- Delavary BM, Van der Veer WM, et al., 2011 Macrophages in skin injury and repair, Immunobiology Volume 216, Issue 7, pp 753-762.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Leibovich SJ & Danon D. 1980 Promotion of wound repair in mice by application of glucan. J Reticuloendothel Soc 27:1-11.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- Smiell 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.
- 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.
- 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.