

Fallstudie på patienter med venösa bensår

Syftet med studien var att kliniskt utvärdera en ny hydrogel med beta-glukan, Woulgan, som visat väldigt positiv effekt vid behandling av avstannade eller långsamt läkande sår, ofta kallade kroniska eller "svårläkta sår».

Agata Predota-Glowacka
Specialist Hudläkare

Carina Hartin
Sårvårdscoordinator, undersköterska
Mottagningen för hud- och könssjukdomar Mälarsjukhuset Eskilstuna,

Ett kroniskt sår kan definieras som ett sår som inte läker ordentligt och på förväntad tid, så som de flesta sår gör. Sår som inte läker inom tre månader anses ofta vara kroniska [1]. Ett avstannat sår kan definieras som ett sår som inte minskat i storlek med minst 40% på fyra veckor trots god standardbehandling. [2]. Kroniska sår som bensår, diabetiska fotsår eller trycksår är resultatet av en underliggande förändrad fysiologi och har oförutsägbar och förlängd läkningstid. Historiskt har dessa kroniska sår fått benämningen "svårläkta" [3]. Såren har svårt att läka och läkningen kan ta mycket lång tid, ibland upp till år. Dessa sår orsakar patienten svår psykisk och fysisk stress och orsakar stor ekonomisk börda för patienter och vårdapparaten.

Beta-glukaner är polysackarider av D-glukosmonomerer länkade med betaglykosidbindningar. De finns i cellväggarna i jäst, svamp och sädeslag. Beta-glukangelen har förmåga att aktivera makrofagfunktionen i såren. Makrofagerna ansvarar för orkestreringen av sårhelingsprocessen och är nyckeln till att avsluta den inflammatoriska fasen i sårhelningen [4]. Aktivering av makrofager med beta-glukan leder

till frisättning av signalmolekyler och tillväxtfaktorer, vilket resulterar i cellproliferation, angiogenes och sårkontraktion [5]. Makrofagerna har också fagocytiska egenskaper och rensar såret från döda neutrofila celler och debris. Fagocytos av neutrofila celler trigger makrofagerna att avsluta inflammationsfasen och leder till att makrofagerna transformeras från att vara proinflammatoriska (M1) till antiinflammatoriska (M2). Under processen utsöndras antiinflammatoriska signalmolekyler som signalerar till de andra cellerna i såret när inflammationen är över och det är dags att starta nästa steg i läkningsprocessen

Forskning visar att makrofagerna hos diabetiker och till viss del även hos äldre i allmänhet inte fungerar normalt. De i åldrar i förtid utan att ha fullfört sitt arbete. Till detta kommer att de är mindre mottagliga för omgivningen och svarar dåligt på signalmolekyler. Därmed reduceras makrofagernas förmåga att lösa inflammation, vilket är en förutsättning för normal bildning av granulationsvävnad. Men makrofager hos diabetiker och äldre svarar på aktivering med beta-glukan vilket återställer en del av deras funktionalitet. [6] Utöver dessa effekter har beta-glukangelen vanliga hydrogelegenskaper vilket ger fuktig sårmiljö, rehydrerar nekrotisk vävnad och autolytisk debriering.

Produkten, Woulgan Bioactive Beta-Glucan gel, är en CE-märkt klass 3 produkt. Produkten är en vattenbaserad gel som innehåller 1,3 / 1,6 löslig beta-

glukan och är godkänd för användning på ett flertal olika sårtyper.

Utvärderingen av Woulgan Bioactive Beta-Glucan gel utfördes som en fallstudie. Den genomfördes mellan januari 2017 till maj 2017 på Reuma-Hud- och Könsmottagningen på Mälarsjukhuset i Eskilstuna. Studien var en multicenterstudie, Hudklinken på Mälarsjukhuset var ett center och det är endast denna del av studien som presenteras här.

MATERIAL OCH METOD:

Fallstudien genomfördes över 12 veckor, 9 patienter inkluderades i studien under perioden januari 2017 till april 2017. Patienterna som inkluderades i studien hade svårläkta sår som inte visade progress till sårhelning på minst 4 veckor med standardbehandling. Alla inkluderade patienter i vår studie hade svårläkta sår på grund av venös insufficiens, en av dem hade också arteriellt komponent (ABI 0,68).

Inklusionskriterier:

- Patienten har sår som är mellan 1 cm² och 30 cm².
- Patienten har sår som inte läkt på minst 4 veckor.
- Patientens sår har bedömts som torrt eller producerar låga till måttliga mängder exudat.
- Patientens sår har bedömts vara fritt från de klassiska tecken på akut infektion (rodnad, svullnad, värmeökning, lukt och smärta)
- Patienten kan följas under utvärderingsperiodens 12 veckor.
- Patienten samtycker till kompres-

sionsbandage eller avlastningshjälpmedel vid behov.

- Patienten eller vårdnadshavaren förstår syftet med utvärderingen och har gett sitt skriftliga informerade samtycke till att såret och förbandet fotograferas

Exklusionskriterier:

- Patienten lider av demens eller inlärningssvårigheter och kan inte ge sitt informerade samtycke.
- Patienten har ett sår som ligger utanför intervallet 1 cm² - 30 cm².
- Patienten har en samtidig infektion, t.ex. urinvägsinfektion eller övre luftvägsinfektion.
- Patienten får immunosuppressions- eller systemisk steroid-behandling. Dock gjordes undantag från detta i ett fall.
- Patienten har diabetes och HbA1c-värde högre än 10% (>86 mm/mol).
- Patienten har diagnostiserats med kronisk (men aktiv) hudsjukdom som eksem eller psoriasis.

Patienterna har fått skriftlig information om utvärderingen av produkten Bioactive Beta-glucan gel och skriftligen accepterat att medverka i studien.

Behandlingstiden var maximum 12 veckor eller till dess att komplett läkning uppnåts. Omläggning med Woulgan skedde 2 gånger i veckan. Bedömning och dokumentation med foto av såret gjordes vid baseline och sedan i vecka 1,2,3,4,8 och 12. Dermatolog och såransvarig undersköterska var ansvariga för projektet. Först rengjordes alla sår, vid behov utfördes mekanisk debridering. På alla patienter applicerades produkten i 2-5 mm tjocklek 2 x i veckan. Därefter täcktes såret med ett sekundärförband (polyuretanförband). Alla patienter fick kompressionsbandage. I studien utvärderades sårstorleken, exudatnivå, sårsmärta enligt VAS skala, sårvävnadens utseende och en allmän bedömning av behandlingsförloppet gjordes.

RESULTAT:

I vår studie inkluderades 9 patienter med totalt 11 svårläkta bensår. 2 patienter hade två sår och båda behandlades med produkten. Patienternas ålder var i intervallet 25-88 med en genomsnittlig ålder på 72 år (Tabell 1). Samtliga patienter hade svårläkta bensår på grund av venös insufficiens (ABI över 0,9), en av patienterna hade venöst

Tabell 1: Sammanfattning av patient- och sår-data

Kvinnor	4
Män	5
Patient ålder	25-88
Patient ålder genomsnitt	72,2
Sårduration (veckor)	8 -156
Sårduration genomsnitt (veckor)	46,9

Tabell 2: Data om läkta sår

	Storlek cm ² baseline	Sårduration	Läkt vid vecka
Sår #4	2,5	12	4
Sår #5	4,32	12	8 (97% sårreduktion vid vecka 4)
Sår #9	2	32	3
Sår #10	9,75	32	8 (92% sårreduktion vid vecka 4)

Tabell 3: Sår data

	Full läkning	>50% sårreduktion	Ingen reduktion/försämring
Antal sår	4	5	2

sår med arteriell insufficiens (ABI 0,68).

Samtliga patienter behandlades sedan tidigare med kompressionsterapi. Alla sår hade varit statiska i fyra veckor eller längre med 52 veckor som medeltid (yngsta 8 veckor och äldsta 156 veckor). (Tabell 2). Två av patienterna hade diabetes mellitus med stabila blodsockervärden, en patient hade kortikosteroidbehandling på grund av polyartrit sjukdom, 6 av patienterna hade hjärtsjukdom i form av högt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom eller förmaksflimmer.

Sårstorlek:

Under fallstudien observerades 11 sår med en genomsnittlig sårstorlek på 6 cm², från 1 cm² upp till 14 cm². 9 sår visade sårreduktion och 4 av dem läkte helt. (Figur 1). I gruppen av helt läkta sår läkte ett sår i vecka 3, sår nr 9. Ett sår läkte i vecka 4, sår nr 4 och de två andra i vecka 8, sår nr 5 och nr 10. (tabell 2, figur 4 och 5). 5 sår visade reduktion av sårytan under 12 veckors behandling med 67,5% (tabell 3). Det starkaste behandlingssvaret avseende reduktion av sårstorleken observerades inom de första 4 veckorna av behandlingen (Figur 2), med fortsatt storleksminskning upp till 12 veckor. Endast två sår ökade i storlek, sår nr 7 och 8. (figur 1) Hos dessa två patienter observerades en ökning av sårstorleken med 157% respektive 43%. Patienten med sår nr 7 exkluderades från studien efter 8 veckor på grund av stark

smärta i sårområdet, rodnad, symtom på sårinfektion som bedömdes som icke relaterad till behandlingen. Under 12 veckors studier förblev inget sår statiskt.

Smärtobservationer med VAS:

Nästan alla patienter beskriver smärta vid baseline (figur 3). 3 av patienterna beskriver maximal smärta, VAS ca 9-10 vid baseline. Endast en av de inkluderade patienterna hade ingen smärta vid inklusionen. Genomsnittligt VAS vid start var 4,6. Efter 12 veckor upplevde 3 av patienterna ingen smärta (minskning av VAS till 0).

2 patienter uppgav minskning av smärtan men VAS var fortfarande på nivå 1-3.

2 patienter som nådde fullständig sårsläkning inom 8 veckor uppgav ingen smärta vid slutet av studien.

2 patienter upplevde en ökad smärta, hos en av dem var smärtintensiteten på samma nivå som vid starten på studien, VAS 9 och hos den andra en signifikant ökning av sårsmärta, från VAS 0 vid starten till VAS 10 i vecka 8. Hos båda patienterna med svår sårsmärta observerades ingen förbättring av sårsläkning, och den andra patienten exkluderades från studien vid vecka 8 på grund av lokal försämring (sår 7, figur 1).

Observation av exudatnivå:

Exudatnivåerna mättes som: ingen, låg, måttlig, omfattande. De flesta patienter (8 stycken) hade vid baseline måttlig

sårexudatnivå och en patient hade låg exudatnivå.

Efter 12 veckors behandling uppvisade 3 patienter samma mängd exudat från såret, i 4 fall reducerades exudatnivån till låg eller ingen. 2 patienter hade inget sår efter 12 veckor och därmed inget exudat. Studien visade att beta-glukangel inte orsakade exudatökning från såret och de flesta patienterna fick en minskad exudatnivå.

DISKUSSION

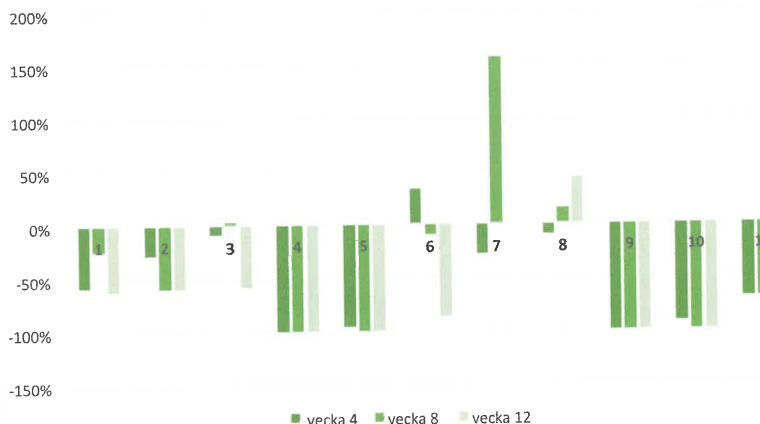
Denna studie av behandlingen av svår-läkta sår med Woulgan visade positiva resultat hos 7 av de 9 observerade patienterna. Hos 2 patienter uppnåddes fullständig läkning inom 2 månader. För 5 patienter observerades förbättrad sårläkning med minskning av sårytan. Ett positivt resultat av studien var även tydligt hos en patient som behandlades med kortikosteroider oralt på grund av andra sjukdomar (polyarthrit). Topisk applicering av produkten gel resulterade i minskning av sårytan inom 12 veckor från 7 cm² till 2,9 cm² hos denna patient, vilket motsvarar 58,6% minskning av sårstorleken. Vi föreslår att topikal beta-glukangel också kan användas på patienter som får steroidbehandling på grund av co-morbiditeter för att förbättra sårläkning. Liknande observationer hos råttor har rapporterats av Celal Cerci *et al.* De observerade att systemisk och topikal administrering av beta-glukan signifikant stimulerade sårkontraktion, ökade snittstyrka, förbättrade epitelialiseringen och gav förhöjda hydroxiprolinnivåer hos råttor som hade fått kortikosteroidbehandling (7).

Vår fallstudie visade också mycket positiva effekter med minskning av smärtan och av sårens exudatnivåer. De vårdgivare som deltog i studien rapporterade att appliceringen av produkten var lätt och att produkten tolererades väl av patienterna.

Tidigare studie av Zykova *et al.* (8) visar att löslig beta-glukangel leder till förbättring för patienterna genom snabba sårläkning.

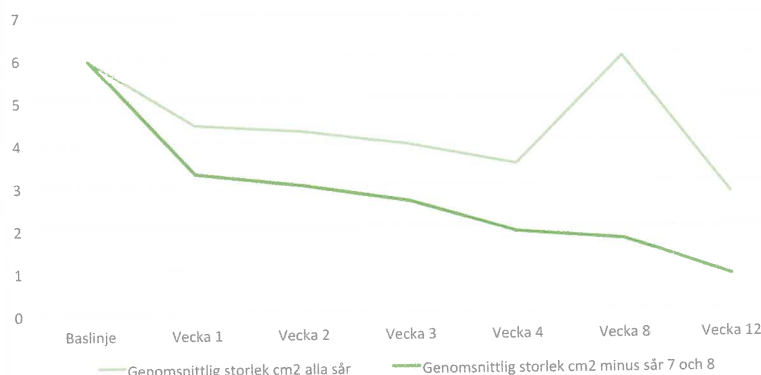
Den ekonomiska modelleringen baserad på Zykova-studien gjord av Cutting *et al* [9] visade att patienter som behandlats med löslig beta-glukangel förväntas kräva färre behandlingsveckor jämfört med dem som får standardbehandling med metylcellulosagel (placbo). Konsekvenserna av den kortare läknings tiden är kostnadsbesparingar,

% förändring i sårstorlek från baseline, och efter 4, 8 och 12 veckor per sår



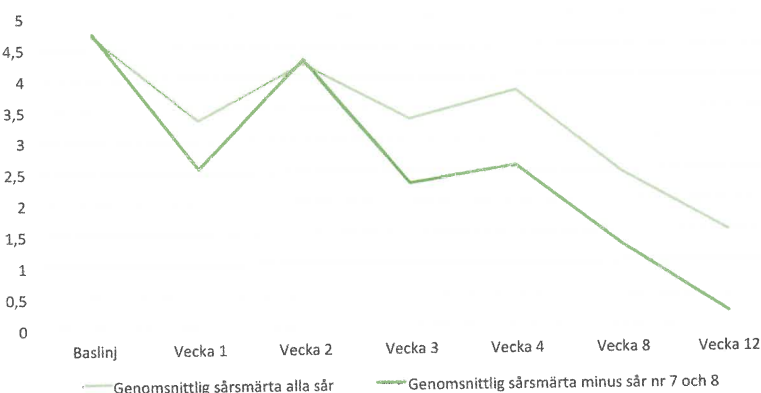
Figur 1: Sårprogression visad som procentskillnad i sårstorlek mätt med cm² från baslinjen vid veckorna 4, 8 och 12 i studien. Data från varje enskilt sår visas. Alla sår utom sår 7 och 8 svarade på behandlingen med storleksminskning. Sår nr 4,5,9 och 10 läkte helt, medan sår 1,2,3,6 och 11 visade mer än 50% reduktion av sårytan.

Sårutveckling



Figur 2: Sårutvecklingen hos den totala sårpopulationen (blå) och sårpopulationen med sårstorleksminskning (grön). Den genomsnittliga storleken i cm², vid baseline, vecka 1, 2, 3, 4, 8 och 12. Det starkaste svaret observerades inom de första 4 veckorna av behandlingen. Ökningen i storlek observerad vid vecka 8 för den totala sårpopulationen orsakades av ett försämrat sår.

Registrerad smärta under studien



Figur 3: Registrerad sårsmärta med VAS-skala från baseline och genom hela studien.

Fallbeskrivning



Figur 4: Sår nr 4 och 5 vid inklusion (A), vecka 3 (B) och vecka 8 (C) när båda sårerna hade fullständigt läkt.



Figur 5: Sår 9 och 10 vid inklusion (A), vecka 4 (B) och vecka 8 (C). Sår 9 läkt i vecka 3 och sår 10 i vecka 8.



Figur 6: Sår nr 2 vid inklusion (A), vecka 8 (B) och vecka 12 (C).

eftersom färre veckors behandling krävs för att läka såret.

Endast två av våra patienter fick ingen positiv effekt av behandlingen. En av dem drogs tillbaka från studien före vecka 12 på grund av symtom på lokal infektion och smärta. Denna patient var äldst i studiegruppen (80 år gammal) och hans sårstorlek var den största i gruppen, 14 cm². Dessutom var patientens sår det äldsta av alla observerade sår, 156 veckor (3 år). Kanske har såråldern orsakat förändringar på molekylär nivå vilket gjorde att beta-glukankomponenten inte kunde aktivera makrofagerna i såret. Det är välkänt att sår över 52 veckor är extremt utmanande att läka, och sådana sår har en mycket lägre responsfrekvens på alla terapier jämfört med sår yngre än ett år. För att förstå detta bör ytterligare forskning om detta fenomen genomföras. Den andra patienten som inte svarade på behandlingen hade ett 40 veckor gammalt sår. Såret visade förbättring under de första 4 veckorna men efter det ingen progress i läkningen upp till 8 veckor, en försämring och ökning av sårstorlek med 43%.

Det är svårt att förklara varför vissa patienter svarar positivt på en behandling medan andra patienter förvärras trots att de har samma sår etiologi.

BEGRÄNSNINGAR:

Fallstudien använder i huvudsak ett beskrivande tillvägagångssätt, är icke-jämförande och saknar kontrollarm. Därför kan resultaten inte jämföras med andra som inte fått aktiv behandling och bias för rekryteringsval kan inte kontrolleras. Vår studiegrupp var begränsad till bensår orsakade av venös insufficiens. Sår med annan etiologi har studerats tidigare bland annat diabetiska fotsår, av Zykova et al. (8)

SLUTSATS:

Baserat på studieresultaten kan man dra slutsatsen att topikal beta-glukangel är en säker och effektiv behandling för att re-aktivera läkningsprocessen i avstannade/långsamläkande sår, där läkningsprocessen inte har fungerat trots god standardbehandling. Resultaten av studien visade att 81% av sårerna förbättrades, varav 36% resulterade i fullständig läkning inom 12 veckor. Studiestorleken är dock för liten för att ge några svar på varför vissa sår inte svarade på terapin. Vår rekommendation för användning av beta-glukangel är på sår med fördröjd eller långsam läkning för att aktivera och stimulera läkningsprocessen. •

REFERENSER:

1. Mustoe T. (March 17–18, 2005), "Dermal ulcer healing: Advances in understanding" Tissue repair and ulcer/wound healing: molecular mechanisms, therapeutic targets and future directions. Paris, France: EUROCONFERENCE. Archived from the original on October 27, 2005.
2. Steed, D.L., Attinger, C., Colaizzi, T. et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 6, 680–692.
3. Clinical evaluation of a bioactive beta-glucan gel in the treatment of 'hard-to-heal' wounds B. King,¹ Nurse Consultant Tissue Viability; S. Barrett,² Lead TVN; K.F. Cutting,¹ Clinical Research Consultant *Journal of Wound Care* Volume 26 Number 2 February 2017
4. Roy, S., Resolution of Inflammation in Wound Healing: Significance of Dead Cell Clearance. *Advances in Wound Care*, 2009. 1: p. 253-258.
5. Skjaveland, I., Engstad, R.E. Can the activation of the body's own key cells in wound healing, wound macrophages, make a positive contribution in the treatment of chronic wounds? *Sår* 2013; 21: 4, 5–7. (accessed 27 January 2017)
6. Frykberg, R.G. and J. Banks, Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*, 2015. 4(9): p. 560-582.
7. Cerci C1, Yildirim M, Ceyhan M, et al., The effects of topical and systemic Beta-glucan administration on wound healing impaired by corticosteroids; *Wounds*. 2008 Dec;20(12):341-6
8. Zykova SN, Balandina KA, Vorokhobina NV et al. Macrophage stimulating agent soluble yeast 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; *J Diabetes Investig*. 2014 Jul;5(4):392-9. doi: 10.1111/jdi.12165. Epub 2013 Dec 2.
9. Cutting KF1; The cost-effectiveness of a novel soluble beta-glucan gel.; *J Wound Care*. 2017 May 2;26(5):228-234. doi: 10.12968/jowc.2017.26.5.228.