

Toekomstperspectieven in wondbehandeling

H. Degreef

K.U. Leuven
en

**CH. M.
Lapiere**

Université de
Liège

Het is onmogelijk U een zeker beeld te geven over wat de onmiddellijke en de wat verder gelegen toekomst ons zal bieden aan nieuwe behandelingsmogelijkheden van wonden. De wetenschappelijke interesse en de fundamentele research van wondbehandeling is nog kong, zeker voor chronische wonden en ulcera. Wondbehandeling bezit weinig glamour en trekt schijnbaar researchers weinig aan. Het is verwonderlijk hoe weinig interesse er van hogerhand bestaat voor deze situatie, zeker wanneer men rekening houdt met de economische weerslag, de sociale gevolgen en de verzekeringskosten. De vergrijzende bevolking versombert de vooruitzichten nog meer. Als dermatoloog zal ik mijn uiteenzetting vooral richten op chronische wonden (ulcera, niet-helende wonden). De acute wonde, de operatieve ingrepen en de problemen van primaire wondheling zou ik liever aan de chirurgische collega's overlaten. Wat de toekomst bieden zal voor de niet-helende wonde zal volledig afhankelijk zijn van de fundamentele research.

Wondheling is een zeer complex proces, waarin verschillende fasen kunnen onderscheiden worden (bloedstolling, fibrine en fibronectinedepositie, inflammatiefase, fibroblastenproliferatie en neovascularisatie, wondcontractie, epithelialisatie en remodelling). We weten dat endogene en exogene factoren het normale genezingsproces kunnen beïnvloeden. Een gebrekkige arteriële circulatie, diabetes, chronische veneuze insufficiëntie, medicamenten zijn maar enkele voorbeelden van dergelijke factoren. Het is duidelijk dat deze factoren steeds eerst moeten bestreden worden. Maar duidelijke gegevens over hoe en waarom het normale genezingsproces in een bepaalde fase stopt, ontsnappen ons nog in talrijke aandoeningen.

Het is duidelijk dat alleen wanneer we verstaan waarom, hoe en waar het genezingsproces niet verder verloopt, dat we specifiek zullen kunnen ingrijpen. Waarschijnlijk zal hetgeen we kunnen bereiken erin bestaan de gestoorde wondheling terug op het goede pad te brengen. Een echte versnelde genezing, dus sneller en beter dan de normale, fysiologische genezing, is een verder doel, dat we misschien nooit zullen bereiken. Dit klinkt misschien te negatief. Inderdaad, in de laatste decennia werd reeds een grote vooruitgang geboekt en kregen we inzicht in de cellen die naar de wonde moeten aangetrokken worden (**chemotaxis**), hoe zij er zich **vermenigvuldigen** en differentiëren om specifieke componenten te **synthetiseren** die nodig zijn voor de littekenvorming. Verder zullen ze ook instaan voor het **afbreken** van het avitale weefsel en zullen ze ook een hoofdrol spelen bij de **contractie** van de wonde. Ook hebben we een zeker inzicht gekregen in de chemische mediators die de bovenvermelde functies regelen en de mediators door deze cellen geproduceerd. Enzymen, cytokinen en groeifactoren vervullen dan ook een uiterst belangrijke rol. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er hoge verwachtingen gesteld worden in het klinisch gebruik van deze stoffen, niet alleen voor de genezing van ulcera, maar ook in het bekomen van genezing zonder littekening en in het voorkomen van fibrotische reacties en keloidvorming.

Groeifactoren

Verscheidene van deze groeifactoren zijn bekend in hun zuivere vorm en kunnen door extractie of door de recombinante technologie bereid worden en hun activiteit in celkulturen werd grondig bestudeerd. Groeifactoren en cytokinen aanwezig in

bloedplaatjes en die vrijgezet worden tijdens de bloedstolling (PDGF of platelet-derived growth factor) veroorzaken een vermenigvuldiging van endotheelcellen. Deze functie is belangrijk voor de vorming van nieuwe bloedvaten. Ze induceren ook de migratie en vermenigvuldiging van fibroblasten, die ontstaan voor de vorming van collageen en proteoglycanen, nodig voor de littekenvorming. FDG (fibroblast growth factor) is vooral verantwoordelijk voor de vermenigvuldiging van endotheelcellen, maar ook van fibroblasten, gladde spiercellen en zelfs van keratinocyten. Dit groeihormoon induceert verder de migratie van keratinocyten, wat natuurlijk belangrijk is voor de snelle bedekking van het wondebed.

In vitro stimuleert EGF (epidermal growth factor) de vermenigvuldiging van alle cellen betrokken in het helingsproces en in de productie van collagenase. Hierin heeft EGF een activiteit die gelijkt op deze van TGF (transforming growth factor). TGF heeft een mitogene activiteit voor de meeste van deze cellen, maar toch is de belangrijkste activiteit het stimuleren van de collageenproductie door de fibroblasten.

Tenslotte kunnen we nog TNF (tumor necrosis factor) vernoemen. Naast de mitogene activiteit bezit deze factor nog een belangrijke regulerende functie voor de endotheelcellen. Momenteel staan er verschillende zuivere cytokinen en groeifactoren voor klinisch gebruik tot onze beschikking. In dierexperimenten werd een gunstige invloed op vertraagde wondheling geconstateerd en enkele klinische proeven bij ulcera bij mensen zijn beloftevol.

Toch blijven er nog vele onopgeloste problemen en vraagtekens, zowel op ethisch, klinisch als economisch vlak.

De klinische problemen zijn nog talrijk. Als men rekening houdt met de verschillende effecten die groeifactoren uitoefenen op de verschillende cellen, dient men zich de vraag te stellen of men één of meerdere van deze factoren tesamen of na mekaar moet gebruiken. Op welk ogenblik moet men ze gebruiken? Inderdaad, groeifactoren zijn alleen nuttig op een bepaald ogenblik van de genezingsreactie. In vitro werken groeifactoren bij zeer kleine concentraties. In welke concentratie en hoelang moeten ze klinisch gebruikt worden? Kunnen lokaal toegepaste groeifactoren een systemische activiteit uitlokken en ongewenste neveneffecten op normale weefsels veroorzaken? Men kan ook denken aan een carcinogeen effect op cellen die reeds een pretransformatie ondergaan hebben. Dit is echter weinig waarschijnlijk, gezien het biochemisch werkingsmechanisme van deze groeifactoren en de cellulaire controle op hun activiteit. Een nog niet opgeloste vraag is ook de cost/benefit ratio. Cytokinen en groeifactoren worden door hoog-technologische procedés vervaardigd en zijn hierdoor zeer duur. De tot nu toe bekende klinische resultaten zijn er nog niet en rechtvaardigen hun algemeen gebruik nog niet. Maar meer fundamentele research en beheersing van de produktietechnieken kan in de toekomst deze zeer actieve moleculen aan ons therapeutisch arsenaal toevoegen.

Interferentie met andere mediators

Interferentie met andere mediators die een rol spelen in het genezingsproces zou ook van belang kunnen zijn. Hierbij kunnen we denken aan serotonine. Serotonine werkt via verschillende receptoren. Het blokkeren van serotonine-receptoren (5₂-receptoren) veroorzaakt o.a. vasodilatatie. Ketanserin is een prototype van medicamenten die de 5₂ receptoren blokkeren en hiervoor reeds klinisch gebruikt wordt in de behandeling van

hypertensie. Ook in de behandeling van gebrekkige perifere circulatie, o.a. bij diabetici, maar ook in het syndroom van Raynaud werden goede resultaten met oraal of IV ketanserin bekomen.

In vitro heeft ketanserin op cellulair niveau een gunstige invloed op macrofagen en fibroblasten. Beide cellen spelen een belangrijke rol in het genezingsproces. Lokaal toegepast (2 % ketanserin in PEG-zalf) heeft dit medicament een gunstige invloed op chronische ulcera (vasculaire ulcera, doorligwonden) en zou vooral de granulatie stimuleren.

Keratinocytenkulturen

Het onrechtstreeks toedienen van groeifactoren en cytokines via keratinocytenkulturen laat voor de onmiddellijke toekomst nieuwe therapeutische mogelijkheden vermoeden. Met deze in vitro gekweekte keratinocyten kunnen transplantaten worden verricht, die niet alleen snel de pijn verlichten, maar bovendien de epithelialisatie versnellen.

Waarschijnlijk is deze versnelde groei te danken aan groeifactoren, geproduceerd door de keratinocyten. De keratinocyten zelf worden na enige tijd uitgesloten en dus niet in de huid geïncorporeerd. Door aanpassing van de techniek zullen in de toekomst betere, stevigere en gemakkelijker toe te passen afleveringsvormen mogen verwacht worden. Het vroegere gebruik van amnion bij brandwonden en chronische wonden berust waarschijnlijk ook hierop. Niet alleen wordt door occlusie een vochtig milieu geschapen, maar er is een continue toelevering van groeifactoren en angiogenetische factoren.

Synthetische dressings

Hierdoor kan men ook verstaan dat wondevocht onder synthetische dressings (bv. hydrocolloid-verbanden, polyurethaanfilmen) niet alleen een vochtig milieu bewaren, maar ook door de retentie van cellen van het genezingsproces een meer fundamentele basis bezitten. Het

verdere bestuderen van de juiste samenstelling van deze dressings en het doorvoeren van zeer goede klinische studies (waarvan er tot nu toe nog maar weinig zijn), zou moeten toelaten nog betere resultaten te bekomen.

Biosynthetische membranen

Niet alleen keratinocytenkweken zullen in de toekomst gebruikt worden, maar ook andere biosynthetische membranen (kulturen van dermale cellen, sponsjes met collageen I).

Electriciteit

De toepassing van elektrische stimulatie en het gebrek van electromagnetische velden biedt zeker ook toekomstperspectieven. Ook hier zullen goede klinische studies verdere gegevens moeten opleveren. Wat is het werkingsmechanisme, wanneer mag men optimale resultaten verwachten en welke methode moet gebruikt worden?

Medicamenteuze benadering

Orale of intraveneuze toediening van medicamenten als pentoxifiline zouden de doorbloeding kunnen doen toenemen door vermindering van viscositeit van het bloed. Een vergrote vervormbaarheid van de erythrocyten, een verminderde leucocyten-trapping en een daling van het fibrinogeen gehalte, zouden hiertoe bijdragen. Ook buflomedil heeft een gelijkaardige werking. Toch is het duidelijk dat in de toekomst eerst zal moeten uitgemaakt worden welke de belangrijkste factor is in bv. veneuse ulcera. Bloedviscositeit of fibrinecuffs?

Chirurgie

Tenslotte mag verwacht worden dat de verdere evolutie van de vaatchirurgie niet alleen zal toelaten de grotere vaten te vervangen of doorgankelijk te maken, maar ook zal toelaten kleinere vaten en een diffuse aantasting te behandelen.