

# HOE EFFECTIEF IS AUTOLOGE BLOEDPLAATJES GEL BIJ VENEUZE ULCERA? EEN LITERAATUURSTUDIE

E. Dijkmans\*

**Autologe bloedplaatjes gel (ABG) wordt al geruime tijd voor verschillende doeleinden ingezet, waaronder de acute en chronische wondzorg. Onder ABG wordt verstaan: humaan, autoloog bereide producten van trombocytienrijk plasma, gemengd met autoloog trombine en calciumchloride, wat wordt gebruikt ter stimulatie van de wondgenezing.**

**In deze literatuurstudie wordt onderzocht of de behandeling met ABG, of hier aan verwante producten, bij patiënten met een niet genezend veneus ulcus cruris, een significant effectiever methode is dan de huidige conventionele behandelmethoden.**

**Onder conventionele behandelmethoden wordt verstaan: alle andere behandelmethoden die worden toegepast bij de behandeling van veneuze ulcera en waarmee de ABG tijdens de bestudeerde studies vergeleken wordt.**

**Naar aanleiding van het bestuderen van 9 literatuurstudies kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van autologe bloedplaatjes gel bij veneuze ulcera (nog) niet voldoende bewezen is, maar wel veel belovend.**

## METHODE

Binnen Pubmed is gezocht met behulp van de volgende zoektermen: (Platelet gel OR platelet rich plasma OR platelet-derived OR growth factor) AND (wound OR lesion OR sore) AND (chronic OR chronic) AND autologous AND (venous OR venosum).

Dit resulteerde in 11 hits. Van deze hits zijn 5 publicaties om diverse redenen niet bruikbaar.

M.b.v. dezelfde zoektermen zijn binnen Picarta geen hits gevonden.

Binnen de Cochrane database is gezocht met de volgende termen:

Platelet gel OR platelet rich plasma OR platelet-derived OR growth factor. Van de 4 verkregen hits is geen enkele publicatie voor deze studie bruikbaar.

De gevonden studies zijn aangevuld met enkele publicaties welke zijn verkregen via collegae of uit de literatuurlijsten van gelezen publicaties. Uiteindelijk zijn er 9 relevante publicaties verwerkt.

Omdat er nog geen eenduidig beleid is over het aanbrengen van de ABG bij veneuze ulcera zijn er binnen het onderzoek nog enkele deelvragen geformuleerd:

- 1) Hoe lang moet het ABG preparaat op de wond blijven zitten om een zo optimaal mogelijk resultaat te verkrijgen?
- 2) Wat is de meest optimale behandel frequentie voor de applicatie

van ABG? Dit staat los van de applicatieduur omdat het mogelijk is dat de gel tussentijds afgewisseld wordt met een ander verband.

- 3) Wat is het meest optimale verband ter fixatie?
- 4) Moet de behandeling gecontinueerd worden tot sluiting van de wond of is het voldoende om de ABG een aantal maal aan te brengen, waarna de wond voldoende nieuwe impulsen heeft om verder zelfstandig te genezen?

## RESULTATEN

Sinds 1986 zijn er 9 artikelen gepubliceerd die na vooronderzoek geschikt zijn voor deze literatuurstudie. Het betreft 3 RCT's, 2 Clinical Controlled Trails (CCT's) en 4 studies zonder controle groep. In 5 publicaties (1, 2, 7-9) worden wonden met verschillende achterliggende oorzaken onderzocht, waaronder veneuze ulcera. 3 RCT's (4-6) en 1 studie zonder controle groep (3) gaat specifiek over het gebruik van ABG, met als terminologie autologous platelet gel bij veneuze ulcera. Over het algemeen zijn de bevindingen van de auteurs wisselend. 3 RCT's en 1 CCT (2,4-6), geven geen significante verschillen aan. 5 studies (1,3,7-9) zijn positief.

Opvallend is dat 3 (4-6), van de 4 studies (3-6) die gericht zijn op veneuze ulcera, waarvan 2 RCT's, geen significante verschillen aantonen.

In deze studies worden de ABG producten allen op een andere manier bereid en worden niet direct na bereiding aangebracht op de wond.

Knighton et al (1) geeft verder in zijn studie aan dat pittingoedeem een negatieve correlatie heeft bij de genezing tot 50%. Desondanks vindt hij toch een positief significant verschil in wondgenezing bij deze groep patiënten.

In de studie van Crovetti et al (7) laten 3 van de 6 veneuze ulcera een genezigstendens van meer dan 50% zien en 1 wond sluit geheel.

De studie van Coerper et al (3), welke geheel is gericht op veneuze ulcera, laat een hoger helingspercentage zien in verhouding tot conventionele therapieën (77% ten opzichte van 50% bij alleen compressietherapie).

Mazucco et al en McAleer et al (8,9) hebben ABG bij meerdere soorten wonden onderzocht, waarvan ook veneuze ulcera. Zij doen echter geen specifieke uitspraken over de wondgenezing bij veneuze ulcera. Wel zijn zij beiden positief over de inzet van ABG.

Naar aanleiding van de bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat autologe platelet gel bij veneuze ulcera niet significant effectiever is dan conventionele therapieën.

Echter het aantal studies en het aantal patiënten is erg beperkt. Het is

daarom aan te bevelen dat het gebruik van autologe platelet gel bij veneuze ulcera verder wordt onderzocht m.b.v. goed opgezette RCT's. Het is daarbij wel noodzakelijk dat de gel als geheel wordt aangebracht in de wond en niet als lysaat. Dit om de effectiviteit van de groeifactoren te waarborgen en de ABG lysis te laten plaatsvinden tijdens het contact met de weefselcellen. Als laatste is het opvallend dat er wel significante verschillen worden aangetoond bij het gebruik van autologe platelet gel bij andere soorten wonden (1,8). Mogelijke reden hiervoor is dat het percentage proteïnase in veneuze ulcera verhoogd is (5,6). Dit zal echter verder onderzocht moeten worden.

### APPLICATIEMETHODE

De applicatiemethoden en preparatiemethoden van de autologe platelet gel in de studies zijn zeer divers. Zo is de concentratie van trombocyten in de ABG erg wisselend. Deze varieert van  $5 \times 10^8/\text{ml}$  (Senet et al) tot  $15\text{-}20 \times 10^8/\text{ml}$  (5, 7, 8). In 2 studies (2,4) is de concentratie platelets niet bekend. Wel beschrijft Coerper et al het totale aantal PDGF en TGF- $\beta$  groeifactoren in de gel. Daarnaast wordt er zowel gebruik gemaakt van ter plekke gemaakte gel (9) als van gels die na preparatie ingevroren bewaard worden (1,3-8). Het invriezen van de gel lijkt geen negatieve invloed te hebben op de werking (8). Ook worden van het plateletrijke plasma verschillende producten gemaakt wat op de wond wordt aangebracht, zoals zalf (1), lysaat (5,6) en gel (2-4,7-9). Uit de studies blijkt niet duidelijk wat de meest optimale concentratie platelets is ter stimulatie van de wondgenezing bij veneuze ulcera. Dit zal in een afzonderlijk onderzoek onderzocht moeten worden.

### APPLICATIEFREQUENTIE

De applicatiefrequentie verschilt veel in de verschillende studies. Van tweemaal daags (2,3) tot eenmaal per 2 weken (9). Hier is geen consensus over. Het lijkt echter niet dat dit invloed heeft op de uitkomst. Zo brengt Krupski et al. (2) de gel twee-

maal daags aan, waarna geen significante verschillen worden gevonden in zijn onderzoek. Coerper et al (3) brengt ook tweemaal daags de gel aan, waarbij wel significante verschillen gevonden worden. Mogelijke oorzaak hiervan is dat de behandelde patiënten deels met elkaar verschillen.

McAlear (9), daarentegen, brengt de ABG eenmaal per 2 weken aan, waarna hij positieve significante verschillen aantoot.

Aan te bevelen is om de effectiviteit van de verschillende applicatiefrequenties te onderzoeken om uiteindelijk tot consensus te komen.

### APPLICATIEDUUR

Ook de applicatieduur is sterk wisselend. Van 12 uur (1-3) tot 7 dagen (9). Dit lijkt echter geen invloed te hebben op de uitkomsten. Zo laten Knighton et al (1) en Coerper et al (3) de gel 12 uur zitten met positieve resultaten. Krupski et al (2) vindt geen significant verschil bij dezelfde applicatieduur (hierbij moet weer aangegeven worden dat in deze studie voornamelijk patiënten met perifeer vaatlijden behandeld worden).

Daarnaast zijn er verschillende uitkomsten bij applicatie tussen de 48 en 96 uur (5-8).

McAlear (9) vindt zelfs positieve significantie bij een applicatieduur van 7 dagen.

Overall is er geen eenduidigheid over hoe lang de ABG moet blijven zitten in een veneus ulcus voor een effectieve, significant betere behandeling met ABG. Het is aan te bevelen om dit te onderzoeken in een apart onderzoek.

### FOLLOW-UP

De bestudeerde studies zijn erg wisselend in follow-up duur. Van minimaal 60 dagen (4) tot sluiting van de wond (1,7,8). Bij iedere studie wordt doorgedaan met de behandeling totdat de wond geheel gesloten is, of er complicaties optreden, of dat de gestelde onderzoeksperiode afloopt. De vraag is of dit noodzakelijk is. McAlear et al (9) laat bij minder frequente applicatie (eenmaal per 2 weken) significante verschillen zien. Dit geeft aan dat de gel nog een

periode na aanbrengen "doorwerkt". Het is daarom aan te bevelen om te onderzoeken hoeveel applicaties er noodzakelijk zijn om de genezing van de wond positief te beïnvloeden. Dit is ook interessant in het kader van de kosteneffectiviteit.

### FIXATIE

In de studies wordt de gel op verschillende manieren gefixeerd. Voornamelijk met een petrolatum (1-2) of een vetgaas (3,8,9). Er wordt ook gebruik gemaakt van een hydrocolloïd (6), een antimicrobieel gaas (9) en een (semi-)occlusief (3,7) verband. Daar waar nodig is wordt compressief gezwachteld.

Aan te bevelen is om gericht onderzoek te doen naar de beste methode om de ABG te fixeren. Het absorptievermogen van de diverse verbandmiddelen, ten opzichte van de ABG, zal verder onderzocht moeten worden. Tevens zijn er proteïnasebindende verbanden, welke mogelijk een positief effect kunnen hebben op de ABG behandeling. Dit, omdat in twee studies (5,6) wordt aangegeven, dat een verhoogd proteïnasegehalte in de wond mogelijk een negatieve invloed heeft op de werking van ABG.

### CONCLUSIE

Samenvattend: de effectiviteit van autologe bloedplaatjes gel bij veneuze ulcera is (nog) niet voldoende bewezen maar wel veel belovend. Daarom is het zeker de moeite waard om bij patiënten met een veneus ulcus, waarbij de wondgenezing langdurig stagneert, een ABG behandeling te overwegen. Hierbij zal na een aantal applicaties geëvalueerd moeten worden of de therapie effect heeft.

Daarnaast is mijn advies om in een dubbelblind uit te voeren studie de effectiviteit van ABG behandelingen bij veneuze ulcera te onderzoeken, met in acht neming van de hierboven genoemde aandachtspunten/aanbevelingen.

**\*Emmy Dijkmans, verpleegkundig wond- en decubitusconsulent  
Catharina ziekenhuis Eindhoven,  
e-mail: emmy.dijkmans@cze.nl**

**LITERATUUR:**

1. Knighton D.R. et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds, Successful treatment with autologous Platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann surg* 1986; Sep;204(3):322-330
2. Krupski W.C. et al. A Prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: A preliminary report. *J Vasc Surg.* 1991; 14; 526-36
3. Coerper S. Et al. Ulcus Cruris Venosum: Chirurgisches debridement, antibiotische Therapie und Stimulation mit thrombozytären Wachstumsfaktoren. *Langenbecks arch chir* 1995 380: 102-107
4. Reuter et al. Fragliche Wirksamkeit autologer thrombozytärer Wachstumsfaktoren (PDWHF) in der Behandlung venöser Beinulcera. *Hautartz* 1999.50;859-865
5. Stacey M.C. et al. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 sep;20(3);296-301
6. Senet P et al. randomized trial and local biological effect of autologous platelet used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg.* 2003 vol 38 no 6
7. Crovetti C et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfusion and apheresis science* 2004 no 30 145-151
8. Mazzucco et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion* 2004 juli; vol 44;1013-1018
9. McAleer J.P. et al. Efficacy of concentrated autologous platelet-derived growth factors in chronic lower-extremity wounds. *Journal of the american podiatric medical association* 2006 nov; vol 96; no 6 482-488
10. Everts A.M. *Autologous platelet-leucocyte enriched gel. Basics and efficacy.* Eerste druk. Kerkrade: D&L graphics; 2007
11. CBO. Evidence-based Richtlijnontwikkeling, Handleiding voor werkgroepen, 2007 hoofdstuk 5