

Wondbedvoorbereiding, TIME en enzym alginogels een overzicht van de klinische en wetenschappelijke achtergrond

R. White, E. Linssen *

Het concept van wondbedvoorbereiding (*wound bed preparation, WBP*) is een holistische aanpak om wonden te evalueren en heeft in ruime mate een plaats gevonden in de klinische praktijk (1). WBP werd uitgebreid tot het acroniem 'T.I.M.E.' waarbij specifieke elementen worden toegevoegd aan de evaluatie van wonden, zodat het concept klinisch meer toepasbaar wordt. Het is ontwikkeld om de behandeling van de verschillende aspecten van een wond aan te pakken en wordt al meer dan tien jaar over de hele wereld gebruikt (1). Dankzij TIME kan de klinicus zich richten op specifieke aspecten van een wond en hierdoor de belangrijkste problemen eerst aanpakken en de behandeling hierop afstellen.

De focus van wondbehandeling ligt eerder op de werking van een verband of product, dan op de samenstelling ervan (2). Maar dat hangt natuurlijk samen met de mate waarin de klinicus van deze samenstelling en indicaties op de hoogte is.

Enzym alginogels, beschikbaar als Forte (5 % alginaat) en als Hydro (3,5 % alginaat), hebben een drievoudige werking die toe te schrijven is aan zijn componenten: de gelformule, het alginaat en het antimicrobieel enzymensysteem van glucoseoxidase/lactoperoxidase (3). Ze zijn al 12 jaar in de handel verkrijgbaar en in die tijd werden een aantal klinische en wetenschappelijke studies uitgevoerd (4-9). Ze werden 'enzym alginogels' genoemd door een panel van experts dat bijeenkwam om de klinische positionering van deze producten te verduidelijken (10). Deze groep beschreef het verband tussen de samenstelling van deze producten en de klinische werking, en dit binnen de TIME-constructie.

Als we het acroniem TIME letter per letter bekijken, blijkt een enzym alginogel actief te zijn op alle aspecten van de wondbehandeling. De **T** staat voor 'wondweefsel' (*tissue*). De gelformule zorgt voor het oplossen van dood weefsel en fibrine, hetgeen een autolytisch debridement stimuleert (11). Dit opgeloste dode weefsel en fibrine worden vervolgens geabsorbeerd door de alginaten. Op deze manier is er dus sprake van een continue debridement van de wonde. De **I** staat voor 'inflammatie of infectie'. Het enzymensysteem van Flaminal is in staat om bacteriën en biofilm in een wonde te verminderen (5, 12, 13). Bovendien

wordt, o.a. door de werking van de alginaten (14), de inflammatoire activiteit in de wonde verminderd (6). Dit is gunstig voor de wondheling, aangezien een ongecontroleerde inflammatoire activiteit bekendstaat als bijdragende factor voor de chroniciteit van een wonde (15, 16). De **M** verwijst naar 'onevenwicht in de vochtbalans' (*moisture imbalance*) of 'maceratie' (verweking). De gelformule houdt een te droge wonde vochtig, terwijl het grote absorberende vermogen van alginaten ervoor zorgt dat overtollig exsudaat wordt opgenomen. Zo 'controleert' het dus de vochtbalans in de wond en wordt maceratie voorkomen (17). Tot slot staat de **E** voor 'wondrand' (*edge of wound*) of 'epithelium'. Dit kenmerk wijst op genezing, want een voortschrijdend epithelium is een positief teken dat de wonde aan het dichtgaan is. Deze delicate weefsels moeten worden beschermd. De alginaten die op de wondranden terechtkomen, vormen een neerslag die de wondranden bijkomend beschermen tegen maceratie. Bovendien zijn enzym alginogels, in tegenstelling tot andere wondproducten met antimicrobiële eigenschappen, niet toxisch voor het nieuwgevormde epithelium (12, 13).

Wetenschappelijke ondersteuning voor enzym alginogels
Door het gebruik van TIME kunnen wetenschappelijke studies worden ingezet om antimicrobiële en antiontstekingsmechanismen in vitro en ex vivo aan te tonen. Vochtcontrole en vochtopname kunnen ook in vitro worden gemeten volgens gestandaardiseerde testmethoden. De 'E' van TIME (wondrand of aspect van epitheel) kan worden ondersteund door *in-vitro*-cytotoxiciteitsstudies op cellen en weefsels (13).

De antimicrobiële werking van enzym alginogels werd uitvoerig getest in een combinatie van *in-vivo*- en *in-vitro*-experimenten met klinische isolaten (12, 13). Sinds de identificatie van bacteriële biofilms in chronische wonden (18) is er een grote discussie over hun klinische betekenis. Het is algemeen aanvaard dat de meeste, of zelfs alle, chronische wonden een bepaalde mate van biofilm bevatten (15) en dat dit het genezingsproces vertraagt. Een biofilm moet dus geremd of onderbroken worden om het genezingsproces normaal te laten verlopen (19). Zo ontstond het concept van op biofilm gebaseerde wondverzorging via een stevig debridement en daaropvolgend gebruik van specifieke antibiofilmagentia (20), maar dit concept moet nog algemeen worden aanvaard. Ondanks bestaand wetenschappelijk bewijs voor zo een debridement, lijken klinici vaak terughoudend tegenover een agressieve aanpak, misschien door een natuurlijke wens om het wondbed niet te beschadigen. Een debridement door niet-traumatische middelen kan dan een alternatieve, maar afhankelijk van de hoeveelheid dood weefsel tragere, methode zijn. Bijvoorbeeld door een autolytisch debridement te stimuleren (11). Dit kan worden bereikt met een enzym alginogel, zoals werd aangetoond in talrijke klinische rapporten over verschillende wonden (4). Omdat er geen valabele middelen zijn om agentia voor antibiofilmactiviteit *in vivo* te evalueren, werden *in-vitro*-laboratoriumstudies gebruikt. Zo werd een enzym alginogel getest in een studie van biofilms van *Staphylococcus aureus*, meticillineresistente *S. aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* (5). Een lage concentratie van de enzym alginogel ($\leq 0,5\%$) bleek de vorming van biofilms te voorkomen en een hogere concentratie remde de reeds gevormde biofilm af.

Klinische ondersteuning voor enzym alginogels

Er werden ondertussen een aantal puur klinische en klinisch-wetenschappelijke studies gepubliceerd (4, 7-9, 21). Er bestaat ook langetermijnervaring in belangrijke centra waar specialisten inzake wondverzorging, dermatologie en brandwonden een schat aan kennis hebben verzameld tijdens de behandeling van honderden patiënten in de afgelopen tien jaar (10, 22). Durante publiceerde een case series waarbij 23 patiënten met wonden van diverse etiologie behandeld werden met de enzym alginogel (4). De patiënten werden behandeld volgens een vastgelegd protocol en werden geëvalueerd na 14 dagen, 30 dagen en 60 dagen. Het gemiddeld aantal dagen dat de wonden aanwezig waren vóór behandeling met de enzym alginogel was 292, waarbij 18 van de 23 wonden duidelijk chronisch van aard waren (levensduur langer dan 12 weken). Vier wonden waren klinisch geïnfecteerd bij baseline, drie hiervan waren negatief tegen dag 14 en de vierde tegen dag 30. Na twee maanden werd een duidelijke daling in oppervlakte en volume van alle behandelde

wonden opgemerkt ($p < 0,001$). In een retrospectieve studie op tweedegraads brandwonden werden twee groepen van 30 patiënten behandeld met ofwel een enzym alginogel ofwel zilver sulfadiazine crème 1% (7). De resultaten werden gestratificeerd volgens diepte van de brandwonden. Zowel de oppervlakkige tweedegraads ($p = 0,013$) als de diepe tweedegraads brandwonden ($p = 0,04$) genazen duidelijk sneller met de enzym alginogel.

In een kleinschalige studie werd de enzym alginogel vergeleken met een hydrogel in de behandeling van chronische beenulcera (8). Zowel de oppervlakte als het volume van de wonden werd gemeten op baseline, op dag 7, 14 en 28. De enzym alginogel bleek superieur te zijn aan de hydrogel voor zowel het verminderen van het volume als de oppervlakte van de wonden, waarbij op dag 7 de afname in volume al significant sterker was in de enzym alginogel groep.

Discussie

Het is een uitdaging om de keuze en het gebruik van de beschikbare wondverbanden af te stemmen op de benodigdheden van een wond. Overtollig wondvocht en infectie, of ten minste een kritische kolonisatie, zijn de meest voorkomende problemen in de wondbehandeling. De klinicus zal vaak worden geconfronteerd met een wond die moet worden gedebrideerd, waarbij de bioburden moeten worden gecontroleerd en het overtollig exsudaat moet worden geabsorbeerd. Het is niet ongebruikelijk om een wonde aan te treffen die op verschillende aspecten aangepakt moet worden. Het kiezen van het juiste verband is dan moeilijk en eventueel zijn meerdere verbanden nodig. Meestal zullen klinici logischerwijs eerst het meest pathologische kenmerk behandelen. Anders wordt het moeilijk een bepaald verband te kiezen of worden verschillende verbanden aangebracht. De enzym alginogels, beschikbaar in twee concentraties van alginaat, zijn ontwikkeld om de wondbehandeling eenvoudiger te maken, zonder de efficiëntie in het gedrang te brengen, door op verschillende aspecten van de wond tegelijk te werken. Er bestaat nu een uitgebreide verzameling van wetenschappelijke en klinische gegevens die deze klasse van producten ondersteunen.

Literatuur

1. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. **Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years?** International wound journal. 2012;9 Suppl 2:1-19.
2. Cutting KF. **Revising wound dressing classification.** Wounds UK. 2011;7(4):135.
3. White R. **Flaminal®: a novel approach to wound bioburden control.** Wounds UK. 2006;2(3).
4. Durante CM. **An open label non-comparative case series on the efficacy of an enzyme alginogel.** Journal of wound care.

- 2012;21(1):22, 4-8.
5. Cooper RA. **Inhibition of biofilms by glucose oxidase, lactoperoxidase and guaiacol: the active antibacterial component in an enzyme alginogel.** International wound journal. 2013.
6. Grzela T, Niderla-Bielinska J, Litwiniuk M, White R. **The direct inhibition of MMP-2 and MMP-9 by an enzyme alginogel: a possible mechanism of healing support for venous leg ulcers.** Journal of wound care. 2014;23(5):278, 80-2, 84-5.
7. Hoeksema H, Vandekerckhove D, Verbelen J, Heyneman A, Monstrey S. **A comparative study of 1% silver sulphadiazine (Flammazine) versus an enzyme alginogel (Flaminal) in the treatment of partial thickness burns.** Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2013;39(6):1234-41.
8. Brassinne de la M, Thirion L, Horvat LI. **A novel method of comparing the healing properties of two hydrogels in chronic leg ulcers.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2006;20(2):131-5.
9. Kyriopoulos E, Van den Plas D, Papadopoulos O, Papadopoulos S, Zapandioti P, Tsoutsos D. **The Use of a New Wound Alginogel for the Treatment of Partial-thickness Hand Burns.** Wounds. 2010;22(6):161-4.
10. Beele H, Durante C, Kerihuel JC, Rice J, Rondas A, Stryja J, et al. **Expert consensus on a new enzyme alginogel.** Wounds International 2012;3(2):42-50.
11. Hofman D. **The autolytic debridement of venous leg ulcers.** Wound Essentials 2007;2:68-73.
12. De Smet K, van den Plas D, Lens D, Sollie P. **Pre-clinical Evaluation of a New Antimicrobial Enzyme for the Control of Wound Bioburden.** Wounds. 2009;21(3):65-73.
13. Vandenbulcke K, Horvat LI, De Mil M, Slegers G, Beele H. **Evaluation of the antibacterial activity and toxicity of 2 new hydrogels: a pilot study.** The international journal of lower extremity wounds. 2006;5(2):109-14.
14. Wiegand C, Heinze T, Hipler UC. **Comparative in vitro study on cytotoxicity, antimicrobial activity, and binding capacity for pathophysiological factors in chronic wounds of alginate and silver-containing alginate.** Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2009;17(4):511-21.
15. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. **Biofilms and chronic wound inflammation.** Journal of wound care. 2008;17(8):333-41.
16. Bjarnsholt T. **The role of bacterial biofilms in chronic infections.** APMIS Supplementum. 2013(136):1-51.
17. White RJ, Cutting KF. **Interventions to avoid maceration of the skin and wound bed.** British journal of nursing (Mark Allen Publishing). 2003;12(20):1186-201.
18. Serralta VW, Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. **Lifestyles of Bacteria in Wounds.** Wounds 2001;13(1) 2001;13(1).
19. Wolcott RD, Kennedy JP, Dowd SE. **Regular debridement is the main tool for maintaining a healthy wound bed in most chronic wounds.** Journal of wound care. 2009;18(2):54-6.
20. Rhoads DD, Wolcott RD, Percival SL. **Biofilms in wounds: management strategies.** Journal of wound care. 2008;17(11):502-8.
21. Lacarrubba F, Patania L, Micali G. **Open-label evaluation of an alginates hydrogel in the treatment of leg ulcers.** Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia. 2005;140:83-8.
22. White RJ. **Flaminal enzyme alginogel: a novel approach to the control of wound exudate, bioburden and debridement.** Journal of tissue viability. 2014;23(2):78-80.

* R. White, Professor Tissue Viability, Universiteit van Worcester, Verenigd Koninkrijk.
Eveline Linssen, Flen Pharma