

ABC der Wundheilung

TEIL 3: BIOTECHNOLOGISCHE WUNDBEHANDLUNGSMETHODEN

Bei chronischen Wunden ist der komplexe, dynamische Ablauf verschiedener sich überlappender Wundheilungsphasen gestört. Neue Fortschritte in der Wundbehandlung stellen biotechnologische Therapieverfahren mittels Hautersatzprodukten und Wachstumsfaktoren dar, die den zellphysiologischen Reparaturvorgängen Rechnung tragen. Dieser Beitrag setzt die Übersicht zum Thema «ABC of wound healing» fort.

Gewebsverletzungen lösen eine Reihe sich überlappender Reparaturvorgänge aus. Es werden dabei vier Phasen unterschieden: hämostatische Phase, Entzündungs-, Proliferations- und Umbauphase (s.a. *Abbildung*).

Hämostatische Phase

Diese erste Phase dient der Schadensbegrenzung. Durch die schnelle Bildung eines Blutpfropfes wird der Blutverlust minimiert und die Wunde vor dem Eindringen von Erregern geschützt.

Entzündungsphase

Die zweite Phase beginnt mit dem Einwandern von neutrophilen Granulozyten und später Makro-

phagen ins Wundgebiet. Sie produzieren wichtige Wachstumsfaktoren. Durch Phagozytose wird die Wunde gereinigt.

Proliferationsphase (Granulations- und Epithelisierungsphase)

In dieser Phase der Wundheilung bilden sich das Granulationsgewebe und neue Blutgefäße (Angiogenese). Weiter findet die Synthese von Komponenten der extrazellulären Matrix, zum Beispiel Kollagen, statt.

Umbauphase

Die extrazelluläre Matrix wird in dieser Phase fortlaufend umstrukturiert. Eine gefässlose Narbe ist das Ergebnis des Heilungsprozesses.

Bei chronischen Wunden kann der beschriebene Heilungsprozess in jeder dieser vier Phasen zum Stillstand kommen. Am häufigsten geschieht dies jedoch in der Entzündungs- und in der Proliferationsphase. In den verschiedenen Stadien der Wundheilung spielen Mediatoren, einschliesslich Entzündungszellen, Wachstumsfaktoren, Proteasen wie MMP (Matrix-Metalloproteinasen) sowie zelluläre und extrazelluläre Elemente eine wichtige Rolle. Veränderungen bei einem oder mehreren dieser Komponenten können Grund für die Beeinträchtigung des Heilungsprozesses chronischer Wunden sein.

Wundbehandlung mit biotechnologischen Therapieverfahren

Lange Zeit wurde zur Wundbehandlung, speziell bei Verbrennungen, in England gefriergetrocknete

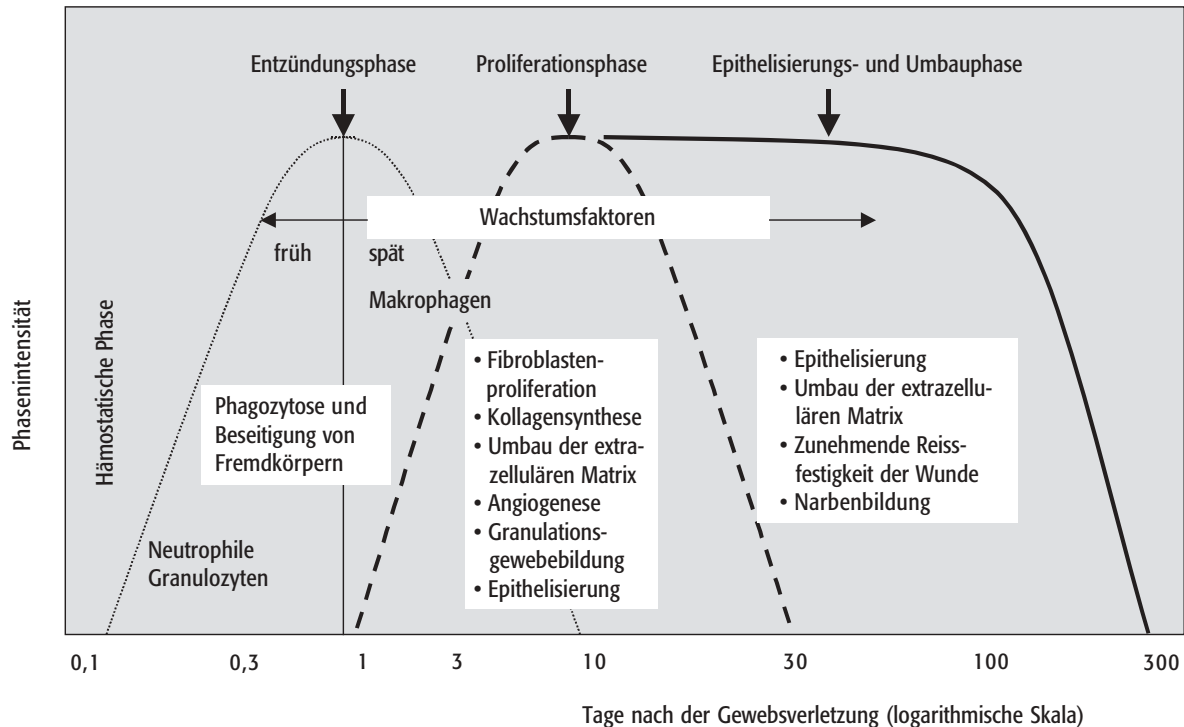


Abbildung: Die vier Phasen der Heilung akuter Wunden

menschliche Kadaverhaut verwendet, während in anderen Ländern menschliche Amnionmembran und Froschhaut zum Einsatz kamen.

In jüngerer Zeit wurden künstliche Hautsubstitute und Wachstumsfaktoren entwickelt, um chronische Wunden verschiedener Ätiologie zu therapieren. Diese Behandlungsmethoden zielen auf unterschiedliche Phasen des Wundheilungsvorganges ab und ersetzen im Fall von Hautäquivalenten verlorenes Gewebe.

Produkte, die aus dem Tissue-Engineering hervorgegangen sind, bestehen aus einer mikrochirurgischen, biokompatiblen Polymermatrix in Kombination mit zellulären und/oder extrazellulären Elementen wie Kollagen. Mittels rekombinanter DNA wurden verschiedene Wachstumsfaktoren entwickelt, welche die Wundheilungsphasen steuern und die Heilung unterstützen.

Auf die Entzündungsphase abzielende Produkte

Bei chronischen Wunden können Produktion und Aktivität verschiedener Proteasen verändert sein. Zu diesen gehören Metalloproteinasen, Serinproteasen, neutrophile Elastasen, welche bei der Wundheilung im Normalfall genau reguliert sind.

Erhöhte Spiegel solcher Proteasen können für die Wundheilung nachteilig sein. Deshalb wurden Inhi-

bitoren entwickelt, welche die Proteasen inaktivieren und die natürlich produzierten Wachstumsfaktoren des Wirtes schützen. Diese Behandlungsmethode kann nützlich sein, wenn konventionelle Therapien keinen Erfolg zeigen. Bei infizierter Wunde beziehungsweise infiziertem Wundbett ist die Methode jedoch nicht wirksam.

Auf die Proliferationsphase abzielende Produkte

Wachstumsfaktoren

Fibroblasten, der wichtigste Zelltyp beim Wundheilungsprozess, werden durch verschiedene Wachstumsfaktoren wie PDGF (Platelet Derived Growth Factor) und TGF- β (Transforming Growth Factor β) ins Wundgebiet gelockt. Diese vermehren und produzieren die Matrixproteine Fibronectin, Hyaluron, später auch Kollagen und Proteoglykane, welche allesamt den Aufbau der neuen extrazellulären Matrix unterstützen.

PDGF zieht Keratinozyten an und begünstigt die Bildung von Granulationsgewebe. PDGF wurde entwickelt, um die Proliferationsphase zu beschleunigen. In einer doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Multizenterstudie mit Patienten, die chronische diabetische Fussulzera aufwiesen, war topisches PDGF gegenüber Placebo in Bezug auf die Heilungsförderung überlegen (Regranex®). Seine

Wirkung konnte zudem bei gleichzeitiger Anwendung von Wundbett-Débridements verbessert werden, was die Bedeutung einer guten Basis-Wundversorgung unterstreicht.

FGF (Fibroblast Growth Factor) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sind in dieser Reparaturphase ebenfalls aktiv. Der Erste fördert sowohl die Fibroblasten-Proliferation als auch die Kollagen-Akkumulation und beschleunigt die Bildung des Granulationsgewebes. Der Zweite spielt eine Schlüsselrolle bei der Gefäßneubildung.

Zell- und Matrix-basierte Behandlungsmethoden

Von der Haut des Patienten gewonnene, autologe Fibroblasten, die auf einer aus einem Hyaluronsäure-derivat gewonnenen Matrix angesiedelt wurden, haben sich in der Behandlung diabetischer Fussulzera und venöser Beingeschwüre als wertvoll erwiesen. Ähnlich wurden in der Behandlung chronischer Ulzera unterschiedlicher Ätiologien azelluläre Kollagen-basierte Matrices, in Nachahmung der extrazellulären Matrix, erfolgreich verwendet.

Ein Verlust der Dermis-schicht kommt bei tiefen Geschwüren und Verbrennungsverletzungen häufig vor. Allogene Fibroblasten, gewonnen aus neonataler Vorhaut und In-vitro-Kulturen, wurden als Dermisersatz verwendet. Sie werden auf eine Nylon- oder eine biologisch resorbierbare Matrix aufgebracht. Die proliferierenden Fibroblasten sezernieren zur Förderung des Heilungsprozesses Kollagen, Matrixproteine und Wachstumsfaktoren. Sie dienen bei einer Vielfalt von Wunden als Hautersatz, insbesondere bei diabetischen Fussgeschwüren und Verbrennungen.

Verarbeitete menschliche Kadaverhaut, bei welcher die Zellen entfernt wurden, um eine antigenfreie Matrix zu bilden, war eine der ersten Hautersatz-Behandlungsmethoden. Mischformen von Hautsubstituten aus allogenen Keratinozyten (Epidermis-Entsprechung) und Fibroblasten (Dermis-Entsprechung) sind ebenfalls effektiv bei der Behandlung von diabetischen Fussgeschwüren und venösen Beingeschwüren.

Auf die Epithelisierung und Umbauphase zielende Produkte

Wachstumsfaktoren

EGF (Epidermal Growth Factor) spielt eine entscheidende Rolle bei der Keratinozytendifferenzierung, -proliferation, -migration und -adhäsion. Die topische Anwendung von rekombinantem EGF ist geeignet, um bei zweitgradigen Verbrennungen und bei Wunden im Stadium der Granulationsgewe-bildung die Epithelisierung zu veranlassen.

Grundlagen einer modernen Wundversorgung

- Eine gute Wundpflege schliesst Débridement und Exsudatmanagement mit ein und je nach klinischen Indikationen eine Kompressionstherapie oder Druckentlastung sowie eine adäquate Hautpflege.
- Durch Tissue-Engineering gewonnene Hautsubstitute und andere therapeutische Eingriffe auf biotechnologischer Basis zur Förderung der Wundheilung sind selten erfolgreich bei dickflüssigen Wundbelägen und infiziertem Wundbett.
- Die neuen Therapiemöglichkeiten auf biotechnologischer Basis sollten nur in Ergänzung zur standardgemässen Wundbehandlung verwendet werden und die wesentlichen Grundsätze der Wundbehandlung nicht ersetzen.

Der Wachstumsfaktor KGF (Keratinocyte Growth Factor) induziert ebenfalls die Keratinozytenproliferation und -migration. Der rekombinante humane Wachstumsfaktor KGf-2 veranlasst die Proliferation von Epithelzellen und hat sich als beschleunigender Faktor bei der Heilung venöser Beingeschwüre erwiesen.

Der Wachstumsfaktor GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), der von den Keratinozyten kurz nach dem Eintritt der Verletzung sezerniert wird, vermittelt die epidermale Zellproliferation in autokrinem Sekretionsmodus. Er unterstützt die Heilung venöser Beingeschwüre wirkungsvoll.

TGF-β3 bewirkt eine verminderte Ablagerung von Kollagen in der Proliferations- und Umbauphase und hemmt somit die Narbenbildung. Studien über die Wirksamkeit von TGF-β3 bei hypertrophen Narben sind im Gang. Das Wirkungspotenzial dieses Wachstumsfaktors bei Keloiden ist derzeit unklar.

Zellbasierte Behandlungen

Aus autologen Keratinozyten gewonnene Transplantate oder Suspensionen sowie aus allogenen Keratinozytenkulturen hervorgegangene Transplantate werden zur Behandlung diabetischer Fussulzera, venöser Beinulzera und Verbrennungen zweiten Grades verwendet. Kürzlich wurde eine Suspension in einer Fibrinkleber-Matrix entwickelt, welche die Haftung der Keratinozyten auf dem Wundbett unterstützt. Zusätzlich wurde ein Lysat

aus humanen Keratinozyten entwickelt, welches Wachstumsfaktoren, Zytokine und Matrixmoleküle in einem wasserlöslichen Gel enthält, um nicht heilende venöse Beinulzera zu therapieren. Die Produkte aus Keratinozyten werden in erster Linie in spezialisierten Zentren zur Behandlung chronischer Wunden und Verbrennungen verwendet.

Zuführung von Wachstumsfaktoren

Nach heutigem Stand werden die Wachstumsfaktoren der Wunde entweder topisch (z.B. im Falle des PDGF) zugeführt oder subkutan injiziert (z.B. im Falle des G-CSF, Granulocyte Colony Stimulating Factor). In chronischen Wunden ist die Wirksamkeit der Wachstumsfaktoren jedoch infolge ihrer kurzen Halbwertszeit und der Präsenz von Proteasen limitiert. Um dieses Problem zu lösen, wurde der Transfer von Nukleinsäuren im Rahmen einer Gentherapie untersucht.

Vorbehalte gegenüber biotechnologischen Hautersatzprodukten

Evidenzbasierte Studien fehlen

Für viele der Produkte fehlen randomisierte, kontrollierte Studien. Derzeit basiert die gegenwärtige Evidenz vielfach auf nicht randomisierten, prospektiven Studien, retrospektiven Reviews, auf einer kleinen Anzahl an Instituten oder in Privatpraxen untersuchter Fälle und einzelnen Fallberichten. Zudem besteht bei den Wachstumsfaktoren wenig Evidenz bezüglich Dosierung und Dauer der Behandlung. Es fehlen auch Vergleichsstudien in Bezug auf die Wirksamkeit zweier gleichwertiger Produkte, zum Beispiel Dermishaut versus Dermishautersatz. Für einige Produkte sind breit angelegte, doppelblind randomisierte Multizenterstudien im Gange.

Übertragung von Krankheiten

Bevor menschliches Gewebe zum Tissue-Engineering von Ersatzhaut verwendet werden kann, muss die Krankengeschichte des Spenders gründlich überprüft werden, und Blutproben zur Untersuchung einer Vielfalt möglicher infektiöser Erkrankungen wie Hepatitis, HIV und Syphilis müssen entnommen werden.

Nach Erhalt der Hautersatz-Produkte können diese jedoch nicht bis ins Kleinste sterilisiert werden, da es sich um lebensfähige menschliche Zellen handelt. Die bestehenden Tests bieten keine absolute Gewähr, dass durch solche Produkte keine unbekannteren Krankheiten übertragen werden.

Ähnlich birgt von Tieren gewonnenes Gewebe wie Serum, Kollagen, Zellen ein theoretisches Risiko betreffend Übertragung von Infektionen in sich, insbesondere von Prionenerkrankungen wie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Weitere Einwände

Die meisten Hautersatzprodukte enthalten Bestandteile von Rindern, Schweinen oder vom Menschen, was ethische Implikationen hat.

Hautersatz-Transplantate und Wachstumsfaktoren, die durch rekombinante DNA-Technologie gewonnen wurden, sind teuer und deshalb beschränkt verbreitet.

Stand der Forschung und Aussichten

Eines der gegenwärtigen Forschungsgebiete ist die Untersuchung der Steuerungsmechanismen bestimmter Gene von Zellen, die in die Wundheilung involviert sind. In der Nanotechnologie und anderen Forschungsgebieten sucht man nach neuen Methoden, um der Wunde spezifische Zellprodukte zuzuführen. Auch die Verwendung von pluripotenten Stammzellen erwachsener Individuen wird untersucht, denn diese Zellen sind in der Lage, sich in Fibroblasten, Endothelzellen und Keratinozyten zu differenzieren, welche an der Wundheilung wesentlich beteiligt sind. Die bisherigen Resultate in der Gentechnologie und Stammzellenforschung liegen erst auf Experimentierstufe vor, scheinen jedoch für die Behandlung chronischer Wunden vielversprechend zu sein.

Die Wundheilung der Haut erfolgt in mehreren Schritten, bei welchen viele verschiedene Zelltypen und Moleküle einschliesslich Wachstumsfaktoren und Proteasen interagieren. Nur dank ihrer Koordination wird die Wundheilung vorangetrieben. Ähnlich heterogen sind auch die Wundtypen, sodass das Identifizieren und Beheben von zellulären und molekularen Funktionsstörungen einzelner Wunden durch spezifische Therapiemethoden wichtige Ziele in der künftigen Wundbehandlung sind. ●

Regula Patscheider

Interessenlage: Die von Keith G. Harding geleitete Wound Healing Research Unit an der Cardiff University wird für Forschung, Lehre und Beratung finanziell von mehreren Firmen unterstützt. Sie behandelt die Produkte dieser Firmen gleichwertig.

Literatur:

Enoch S., Grey J.E., Harding K.H.: ABC of wound healing. Recent advances and emerging treatments, British Medical Journal 2006; 332: 962-965.