

Behandling af ar med injiceret fedt

Nanja Gotland*, Filip Rangatchew*, Hoda Khorasani, Rikke Holmgaard, Stig-Frederik Kølle & Christian Bonde

STATUSARTIKEL

Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V08170599

Når hudens barrierer bliver brudt, dannes et sår, som efter endt heling i reglen efterlader et ar. Et ar kan udvikle sig uhensigtsmæssigt og medføre hypertrofi af arret eller keloiddannelse. Uhensigtsmæssig ardannelse med skrumpling af arvæv kan give funktionelle gener i relation til en legemsåbning eller med kontrakturer over led. Desuden kan der opstå kosmetiske gener. I Danmark behandles funktionelle gener i offentligt regi, hvorimod rent kosmetiske gener som udgangspunkt behandles i privat regi.

En nyere behandlingsmetode af arvæv er fedttransplantation. Fedtsugning er igennem de seneste 30 år blevet en standardiseret plastikkirurgisk procedure, og det har ført til øget interesse for at genanvende det overskydende fedt [1]. I litteraturen bruges begreberne fedttransplantation og *lipofilling* i flæng til at beskrive injektion af fedt. I det følgende anvendes betegnelsen fedttransplantation.

Resultaterne af flere studier tyder på, at arkvaliteten forbedres af fedttransplantation, men der findes dog kun få kontrollerede studier, hvor man har kunnet dokumentere dette. Det formodes at være de stromale celler i fedtet, og ikke fedtcellerne i sig selv, der forbedrer arkvaliteten, ved bl.a. at modulere det inflammatoriske respons og stimulere sårheling.

I denne artikel belyses den aktuelle status og nyeste udvikling inden for behandling af arvæv med fedttransplantation.

ARDANNELSE OG ARTYPER

I et sår, defineret som et brud på huden med eksponering af underliggende væv, indtræder en helingsproces med et ar som slutprodukt [2] (**Figur 1**). Ar kan inddeles i atrofiske, normotrofiske, hypertrofiske og keloide ar. I denne artikel vil fokus være på de to sidstnævnte.

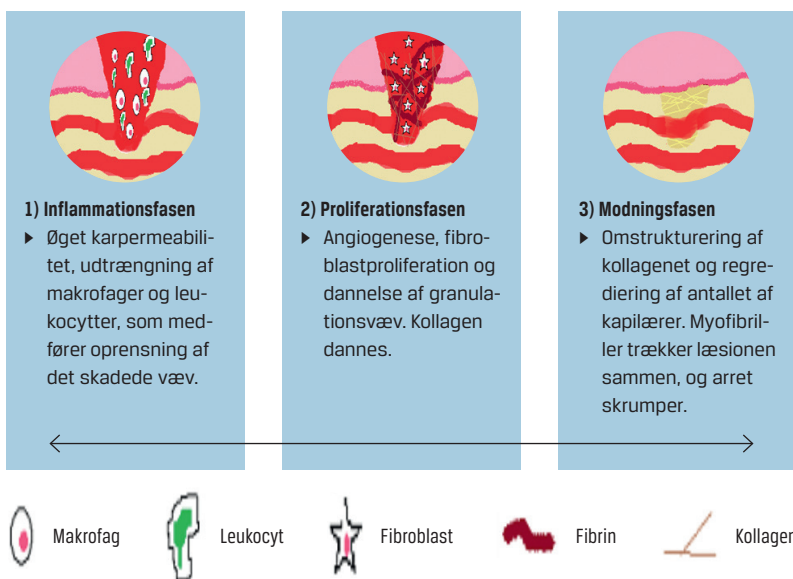
Tidligt efter sårheling er arret umodent med rødme og hævelse forårsaget af en øget angiogenese. I de efterfølgende måneder (modningsfasen) bliver arret mere blegt, og hævelsen aftager i takt med, at vaskulariseringen mindskes, og kollagenet omstruktureres. Flere faktorer har indflydelse på kvaliteten af arret, heriblandt alder, race, genetisk disposition, lokalisering og ydre faktorer som infektion, rygning og mekanisk påvirkning [2]. Ved uhensigtsmæssig ardannelse kan der opstå funktionelle og/eller kosmetiske gener. Funktionelle gener kan forekomme, hvis der er skrumpling eller nedbinding af arret, eller hvis det er placeret i relation til et led eller tæt på en legemsåbning. Dette kan medføre nedsat bevægelighed eller tab af funktion, ligesom det kan skæmme kosmetisk. Uhensigtsmæssig ardannelse inddeles traditionelt i hypertrofiske og keloide ar. Disse kendetegnes ved en abnorm vækst af arvæv og kan være smertefulde og kløende.

Et hypertrofisk ar er rødt og fortykket, og væksten af arret kan tage til i flere måneder efter skaden [2]. Det hypertrofiske væv er begrænset til den primære læsions udbredelse og svinder oftest med tiden [2, 3].

Et keloide ar ses som oftest hos patienter med mørk hud og er familiært betinget [3]. Arvæv breder sig ud over den primære læsions udbredelse og vokser som en tumor med en excessiv kollagendannelse i et ophelet sår. Keloide ar udvikles senere end hypertrofiske ar og kan progredierte i flere år uden at svinde spontant. Denne artype er særdeles vanskelig at behandle [2].

FIGUR 1

Sårhelingsens tre faser med ardannelse som slutprodukt: 1) inflammationsfasen, hvor makrofager og leukocytter renser såret for urenheder og avitalt væv, 2) proliferationsfasen, som er præget af angiogenese, fibroblastproliferation med begyndende kollagendannelse og dannelse af granulationsvæv og 3) modningsfasen, som er præget af modning af fibroblaster til fibrocytter, strukturering af kollagenfibriller og vækst af keratinocytter hen over granulationsvævsoverfladen. Samtidig trækker myofibriller i såret sig sammen for at minimere læsionen, og der sker derfor altid en skrumpling af arret.



ARBEHANDLING

Behandling af ar kan inddeles i ikkekirurgisk og kirurgisk. Ikkekirurgisk behandling varetages af både alment praktiserende læger, dermatologer og plastikkirurger. Eksempler på ikkekirurgisk behandling er kompressionsbehandling, silikoneplaster, steroidinjektion samt kryo- og laserterapi [4, 5].

Kompressionsbehandling mindsker blodforsyningen, reducerer kollagensyntesen og fremmer reorganiseringen af kollagenet. Et silikoneplaster hindrer udtørring af arret og reducerer derved kollagendannelsen, hvorimod en steroidinjektion kan mindske kollagenproduktionen og undertrykke inflammationen og mitoseaktiviteten i arvævet. Laserterapi kan oblitere blodkar i det nye røde ar, som derved bleges. Kryoterapi virker ved at nedkøle og destruere vævet [5].

De kirurgiske behandlinger varetages af plastikkirurger og kan spænde fra simpel excision af arret med direkte lukning og arplastik til større kirurgi [4-7]. Kirurgi kan i nogle tilfælde forværre situationen med øget dannelse af abnormt arvæv til følge. Dette ses specielt ved keloide ar, hvor excision altid bør ledsages af behandling med kompression, silikoneplaster, steroidinjektion eller en kombination heraf [5].

FEDTTRANSPLANTATION

Fedtsugning er et sikkert indgreb med lille risiko for komplikationer [8]. Moderne fedttransplantation bygger på teknikker, som skal øge overlevelsen af fedttransplantatet ved at behandle det så skånsomt som muligt [9]. Fedtet høstes primært fra et egnet donorsted, hvilket som oftest er på maven, hofterne eller lårene. Først udføres der en fedtsugning efter subkutan indgift af væske (for eksempel Kleins væske, som består af Ringers væske, adrenalin og lidocain), således at fedtvæv kan høstes med en stump kanyle. Processeringen af fedtvævet sker ved at fjerne væskefasen og oliefasen og kun benytte det rene fedtvæv til transplantation, dette kan bl.a. gøres ved sedimentering, slyngning eller centrifugering af fedtet, hvorved olien ligger øverst, det rene fedt i midten og væskefasen nederst. Det rene fedt overføres til sprøjter og injiceres i den dermale/subdermale overgang i arvævet. Behandlingen udføres oftest i generel anæstesi.

Fedttransplantation menes at modulere det inflammatoriske respons i alle typer ar [10-13]. Behandlingen hævdes at påvirke arrets størrelse, tykkelse, elasticitet, farve og tekstur [8, 12, 14-16], men de studier, der er foretaget af denne teknik, er få, har lav evidens og er baseret på behandlingen af brandsårsar, som ofte er store, skæmmende og vanskelige at behandle.

Bruno *et al* viste i et kontrolleret dobbeltblindet studie en forbedring i organiseringen af kollagen og en øget vaskularisering ved fedttransplantation [16]. Ved en bedømmelse med udgangspunkt i en modificeret Vancou-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Injektioner med fedttransplantat i ar kan forbedre det kosmetiske og funktionelle resultat.
- ▶ Adipocytderiverede stamceller (ASC) har regenerative og vævsmodulerende effekter og synes at kunne forbedre sårheling og modningen af ar.
- ▶ For at bekræfte ASC's effekt ved modulering af ar er det behov for kontrollerede kliniske forsøg.

ver Scar Scale fandt de en forbedret arkvalitet, da arret kom til at minde mere om normal hud, end det gjorde før fedttransplantationen. Der var desuden en øget patienttilfredshed efter behandlingen med fedttransplantation.

I et lignende studie blev Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) samt et durometer anvendt til vurdering af arrene før og efter behandlingen med fedttransplantation [14]. Her fandt man efter behandlingen forbedret farve, form, tykkelse, elasticitet og bevægelighed samt blødgørelse og smertelindring.

Lignende fund af forbedret bevægelighed, blødhed og elasticitet er gjort i flere caseserier efter en eller flere fedttransplantationer [12, 15, 17-19]. Histologiske undersøgelser viste forbedret arkvalitet. Man tilskrev den modulerende effekt stamcellerne i fedttransplantatet [12].

I caseserier, hvor man har benyttet POSAS til bedømmelse af arkvaliteten, har man ligeledes fundet forbedret bevægelighed, forbedring i arrets farve, tykkelse og elasticitet samt færre smerter [20, 21].

I en anden caserapport sammenlignede man billeder taget præoperativt og postoperativt og fandt en forbedring af hudkvaliteten [8]. Mazzola *et al* viste i et retrospektivt, ikkekontrolleret studie med trakeostomi, at to operationer med fedttransplantation medførte forbedret bevægelighed [11].

Adipocytderiverede mesenkymale stamceller

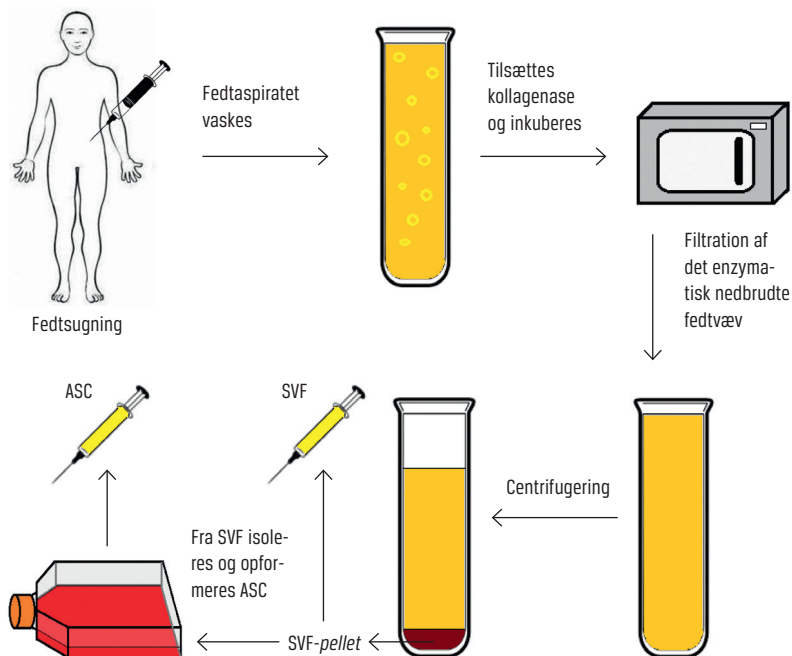
Mesenkymale stamceller (MSC) er multipotente stamceller, som kan differentiere til en række forskellige celletyper, herunder osteocytter, adipocytter og kondrocytter. MSC fra mennesker blev isoleret for første gang fra knoglemarv, men kan nu isoleres fra mange typer væv, inklusive fedtvæv. Efter isolering fra fedtvæv kaldes disse adipøst deriverede stamceller/stromale celler (ASC). Fordelen ved at benytte ASC er, at de er lettilgængelige ved en simpel fedtsugning [22].

Stamcellerne formodes at reducere ardannelsen under helingsprocessen ved at aktivere de dermale fibroblaster, øge angiogenesisen og resultere i en forkortet remoduleringsfase med dannelse af mindre fibrotisk væv [22].

Fedtvæv består af forskellige celler herunder et lille antal ASC. For at isolere ASC, skal fedtet processeres (Figur 2). Fedtspiratet vaskes med f.eks. Ringers

FIGUR 2

Skematisk oversigt over principperne ved processering af fedtvæv. Fedtvævet vaskes primært, hvorefter det tilsættes kollagenase og inkuberes. Efter enzymatisk nedbrydning af fedtvævet centrifugeres suspensionen, hvilket isolerer den stromale vaskulære fraktion (SVF) på bunden af spidsrøret som en celle-pellet. SVF kan enten benyttes klinisk alene eller til isolering og opformering af de adipøst derivede stamceller (ASC), som sker ved dyrkning.



væske, indtil det er frit for blod. Herefter tilsættes kollagenase, og fedtet inkuberes mhp. enzymatisk nedbrydning af vævet. Efter inkubation filtreres og centrifugeres det enzymatisk nedbrudte væv, således at der fra bunden af spidsrørene kan aspireres en pellet, der består af en heterogen population af celler, kaldet den stromale vaskulære fraktion (SVF). Fra SVF kan man ved dyrkning isolere ASC og opformere disse. Man kan ved dyrkning af ASC opnå en mere homogen cellepopulation, hvor man samtidig kender celleantallet, i modsætning til SVF, som er kendetegnet ved en ukendt stamcellekoncentration, der kan variere bl.a. pga. alder. SVF og ASC bruges protokollert til at berige fedttransplantatet for at forbedre overlevelsen og mindske resorptionen. *Gentile et al* har påvist, at fedtinjektioner beriget med SVF forbedrer arkvaliteten mere end injektioner af rent fedtvæv [23]. Forbedringen formodes at ske via forskellige mediatorer, der stimulerer sårheling og vævsregeneration [24] bl.a. ved at hæmme den øgede mængde af mastceller og den kroniske inflammation, som de forårsager ved frigivelse af cytokiner, vækstfaktorer samt histamin, der stimulerer fibroblaster til dannelse af bindevæv. Injektion af opformede ASC i akutte brandsår har hos dyr vist øget heling og nedsat arvævsvæddelse. Dette anføres at ske ved at æn-

dre forløbet af remoduleringsfasen [25]. Et klinisk studie har vist forbedret sårheling i akutte og subakutte brandsår, som blev behandlet med fedttransplantation, men studiet var ikke kontrolleret [13].

I flere studier har man dokumenteret sikkerheden ved applikation af ASC til behandling af forskellige kliniske tilstande. Bekymringen ved at bruge stamceller var initialt potentielle komplikationer såsom karcinogenicitet, immunreaktion og infektion. Der er gennem de seneste mange år blevet publiceret et stort antal studier, med både mennesker og dyr, uden at der er påvist karcinogenicitet eller andre alvorlige bivirkninger og komplikationer [26].

KONKLUSION

Trods et begrænset antal studier med et lavt til moderat evidensniveau tyder meget på, at fedttransplantation kan forbedre kvaliteten af ar hos mennesker. Effekten kan sandsynligvis optimeres, hvis man benytter injektioner med opformede stamceller, da det formodes at være disse celler, der forbedrer arkvaliteten via antiinflammatoriske, regenerative og vævsmodulerende egenskaber. Som de publicerede studier på området viser, er forskning i arvæv generelt udfordrende pga. heterogeniteten i vævet, hvilket gør det vanskeligt at bedømme behandlingseffekten.

KORRESPONDANCE: Nanja Gotland. E-mail: nanjagotland@hotmail.com
Antaget: 20. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. juni 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

*) Delt førsteforfatterskab.

LITTERATUR

- Illouz YG. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:591-7.
- Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P et al. Hypertrophic scars and keloids - a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* 2009;35:171-81.
- Slemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:396-402.
- Procter F. Rehabilitation of the burn patient. *Indian J Plast Surg* 2010; 43(suppl):S101-S113.
- Hammer-Hansen N, Damsgaard TE, Rødgaard JC. Forebyggelse og behandling af ar. *Ugeskr Læger* 2015;177:V05150384.
- Goel A, Shrivastava P. Post-burn scars and scar contractures. *Indian J Plast Surg* 2010;43(suppl):S63-S71.
- Liotta DR, Costantino PD, Hiltzik DH. Revising large scars. *Facial Plast Surg* 2012;28:492-6.
- Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(suppl 3):108s-120s.
- Coleman SR. Hand rejuvenation with structural fat grafting. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:1731-44.
- Silva VZ, Albacete AN, Horacio GS et al. Evidences of autologous fat grafting for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2016;62:862-6.
- Mazzola IC, Cantarella G, Mazzola RF. Management of tracheostomy scar by autologous fat transplantation: a minimally invasive new approach. *J Craniofac Surg* 2013;24:1361-4.
- Klinger M, Marazzi M, Vigo D et al. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction. *Aesthetic Plast Surg* 2008;32:465-9.
- Piccolo NS, Piccolo MS, Piccolo MT. Fat grafting for treatment of burns, burn scars, and other difficult wounds. *Clin Plast Surg* 2015;42:263-83.
- Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM et al. Autologous fat graft in scar treatment. *J Craniofac Surg* 2013;24:1610-5.

15. Brongio S, Nicoletti GF, La Padula S et al. Use of lipofilling for the treatment of severe burn outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:374e-376e.
16. Bruno A, Delli Santi G, Fasciani L et al. Burn scar lipofilling: immunohistochemical and clinical outcomes. *J Craniofac Surg* 2013;24:1806-14.
17. Viard R, Bouguila J, Voulliaume D et al. Fat grafting in facial burns sequelae. *Ann Chir Plast Esthet* 2012;57:217-29.
18. Khouri RK, Smit JM, Cardoso E et al. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1280-90.
19. Benjamin MA, Schwarzman G, Eivazi M et al. Autologous staged fat tissue transfer in post-traumatic lower extremity reconstruction. *J Surg Case Rep* 2015;2015:rjv141.
20. Byrne M, O'Donnell M, Fitzgerald L et al. Early experience with fat grafting as an adjunct for secondary burn reconstruction in the hand: technique, hand function assessment and aesthetic outcomes. *Burns* 2016;42:356-65.
21. Pallua N, Baroncini A, Alharbi Z et al. Improvement of facial scar appearance and microcirculation by autologous lipofilling. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1033-7.
22. Kim YJ, Jeong JH. Clinical application of adipose stem cells in plastic surgery. *J Korean Med Sci* 2014;29:462-7.
23. Gentile P, de Angelis B, Pasin M et al. Adipose-derived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J Craniofac Surg* 2014;25:267-72.
24. Balkin DM, Samra S, Steinbacher DM. Immediate fat grafting in primary cleft lip repair. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1644-50.
25. Loder S, Peterson JR, Agarwal S et al. Wound healing after thermal injury is improved by fat and adipose-derived stem cell isografts. *J Burn Care Res* 2015;36:70-6.
26. Spiekman M, van Dongen JA, Willemsen JC et al. The power of fat and its adipose-derived stromal cells: emerging concepts for fibrotic scar treatment. *J Tissue Eng Regen Med* 2017;11:3220-35.