

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04210372

# Det forskningsmæssige perspektiv inden for sårbehandling

Ewa Anna Burian<sup>1</sup>, Tonny Karlsmark<sup>1</sup>, Magnus S. Ågren<sup>1, 2</sup>, Bo Jørgensen<sup>1</sup> & Klaus Kirketerp-Møller<sup>1</sup>

1) Videncenter for Sårheling, Afdeling for Dermatologi, Venerologi og Sår, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 2) Abdominalcenter, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V04210372

### HOVEDBUDSKABER

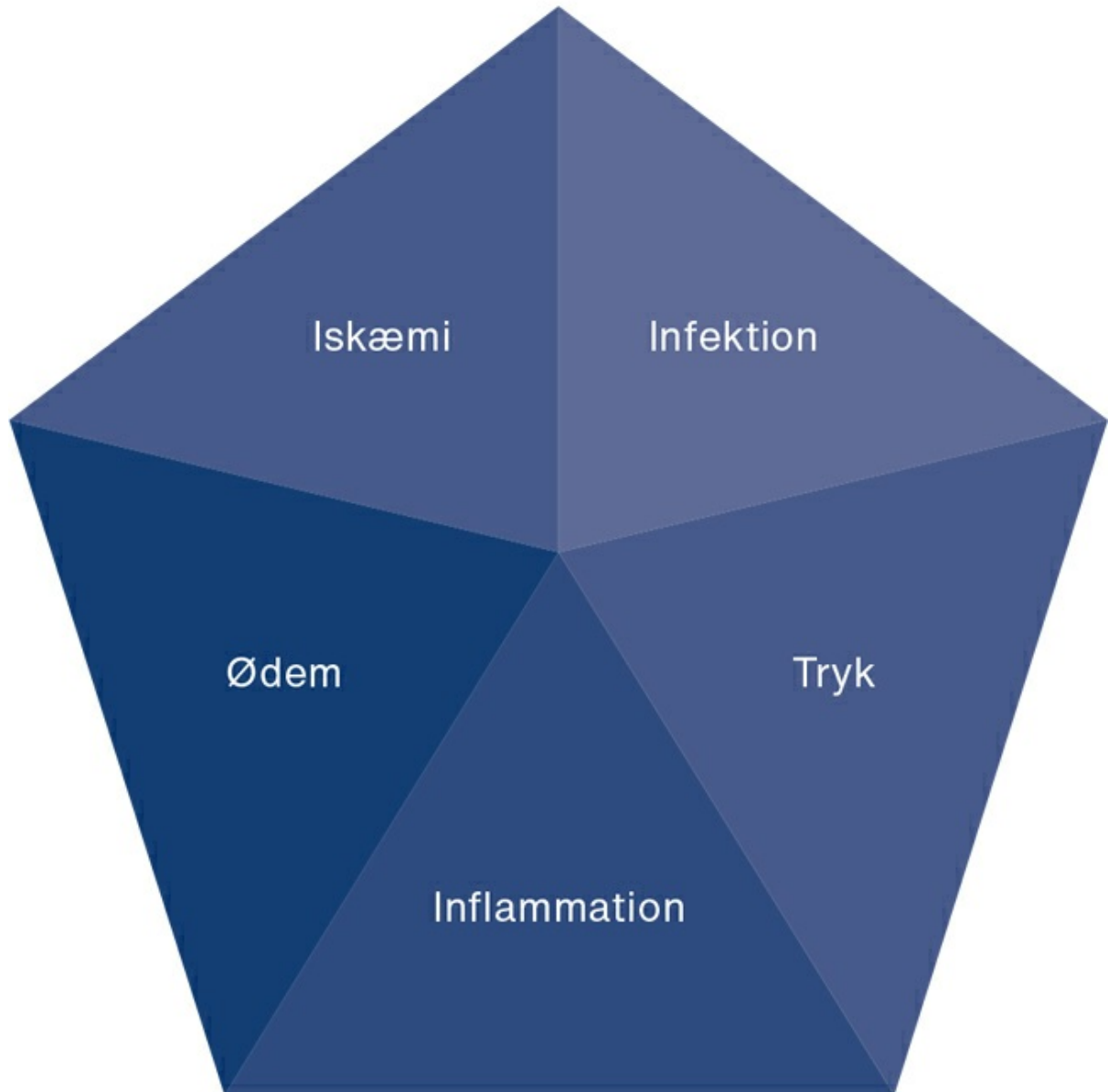
- Forskning i sårheling er præget af mange case-serier og fåkliniske forsøg.
- Lovende resultater fra in vitro- og dyrestudier bør i højere grad verificeres i veludvalgte kliniske forsøg.
- Forbedret diagnostik, 24/7-data og point-of-care målinger har potentiale til at styre behandlingen men vi mangler relevante biomarkører

Sårbehandling i Danmark hører ikke under et enkelt lægeligt speciale, og det er ikke muligt at tilegne sig en subspecialisering inden for dette område. Behandlingen styres derfor af mange forskellige specialer og faggrupper. Standardbehandlingen af sår er ofte den samme trods forskellig ætiologi og er illustreret i **Figur 1**. Sårheling er kompleks. Patienterne har betydelige komorbiditeter, hvilket influerer på prognosen og samtidig har betydning for forskningen, da disse patienter ofte bliver ekskluderet fra kliniske forsøg. Eksempler på barrierer og udfordringer i sårforskningen er illustreret i **Tabel 1**.

**TABEL 1** Udfordringer knyttet til forskning i sårheling.

Emne	Problem
In vitro-modeller	Sårhelingen er kompleks og kræver samspil fra mange celletyper Modellerne forsimples for reproducerbarhedens skyld Samspillet mellem det inate og det humorale immunforsvar kan ikke genskabes Sameksistens af bakterier er vanskelig in vitro Der anvendes ofte kun 1 eller 2 forskellige bakterier
Dyremodeller	Dyremodeller savner den underliggende patofysiologi, f.eks. for venøse bensår Helingen i gnavermodeller er anderledes end hos mennesket, f.eks. flere hårfollikler, og sårene heler primært via kontraktion og ikke epitelialisering som hos mennesker Kroniske infektioner er vanskelige at etablere i smådyrmodeller da dyrene ofte kan eliminere infektionen selv Infektioner søges skabt med 1 eller 2 typer bakterier mens humane kroniske sår oftest huser mange forskellige typer
Humanstudier	
Metoder	Indsamling af væv/sårvæske til måling af cytokiner og proteaser: få validerede metoder Opsamling af sårvæske kan være upraktisk pga. lang opsamlingsstid, f.eks. op til 24 h Udtagning af vævsprøver er invasivt og repræsenterer kun en lille del af såret Prøvemateriale fra såroverfladen er ikke nødvendigvis repræsentativt for det der finder sted dybt i sårvævet
Kliniske forsøg	Kompleks patientpopulation, mange konfunderere til forsinket sårheling, f.eks. ødem, infektion, iskæmi Studiepopulationen afspejler kun en lille del af patientpopulationen Individualiseret og tidskrævende standardbehandling, involverer ofte samarbejde mellem flere faggrupper, f.eks. læge, sygeplejerske, fodterapeut Sårbehandlingen er ofte afhængig af at behandleren har særlige kompetencer der nærmer sig et håndværk, f.eks. anlæggelsen af kompressionsbind Lange og omkostningstunge studier Interventionen harmonerer ikke med frekvensen for standardbehandling Forskellige outcomes i kliniske studier der vanskeliggør sammenligning Patientcentrerede outcomes er overset

**FIGUR 1** Basal sårbehandling. I figuren tages der udgangspunkt i at identificere og fjerne alle faktorer, der forhindrer et sår i at hele.



---

I denne artikel vil vi koncentrere os om det forskningsmæssige perspektiv inden for kompressionsbehandling, inflammation og vækstfaktorer, det proteolytiske miljø og mikrobiologi.

## KOMPRESSIONSBEHANDLING

Kompressionsbehandling, med f.eks. kompressionsbind, er det vigtigste delement i behandling af venøse bensår og kronisk ødem [1]. Det patofysiologiske grundlag for effekten af ødemreduktion ved kompression er mangelfuldt belyst, og reduceret diffusionsvej, forbedret mikrocirkulation og reduktion i proinflammatoriske cytokiner er foreslået [1-3]. I 2017 publicerede Sundhedsstyrelsen en national klinisk retningslinje for

behandling af kronisk ødem i underekstremiteterne. Det var arbejdsgruppens vurdering, at behandling med kompressionsbandager er det eneste, som gavner hovedparten af patientgruppen, selvom evidensen vurderedes som svag [4].

Det anbefales, at kompressionsbandager bruges, indtil ødemet er reduceret til stabilt niveau, og såret er helet. En forudsætning for optimal effekt er, at behandlingen udføres af sundhedsfagligt personale med kompetencer i bandagering og bivirkninger.

Behovet for kompression for helingen af venøse bensår støttes af et Cochranereview, som inkluderede 48 randomiserede kliniske forsøg (RCT). Her anbefales det at anvende multikomponentbandager, som består af op til fire forskellige typer bind [5]. Intermitterende pneumatisk kompression alene eller i kombination med anden kompression kan muligvis accelerere sårhelingen og reducere ødemet yderligere [6].

Sammenfattende er den patofysiologiske forståelse for ødemtilstanden og de enkelte behandlingskomponenter et forskningsområde med behov for humane studier i mangel af egnede dyremodeller. Viden om de enkelte komponenter i bandagerne, kombinationen af disse og skiftetrekvens er tiltrængt.

## INFLAMMATION OG VÆKSTFAKTORER

Selvom inflammation er essentiel i det normale sårhelingsforløb, kan abnorm og forlænget inflammation medføre vævsskade. Pga. den centrale rolle i sårheling og det proinflammatoriske miljø i kroniske sår er modulering af det inflammatoriske respons blevet et attraktivt terapeutisk område [7].

Dæmpning af inflammation kan forsøges med eksudatkontrol, ødemreduktion, biofilmeradikation, og lokale kortikosteroider. Systemisk immunsuppression anses dog for at være negativt for sårheling, men afhænger af dosis, varighed, præparat og sårtype. Inflammatoriske sår som pyoderma gangraenosum behandles ofte langvarigt med højdosis kortikosteroider, mens akutte sår responderer negativt på kronisk behandling med kortikosteroider [8, 9].

Tidligt i det forrige århundrede blev det foreslået, at immunceller producerer growth promoting substances, hvilket indikerede, at immunceller har flere opgaver end sanering af såret [10]. De pluripotente makrofager er vigtige for alle sårhelingsfaser. Depletering af makrofager reducerer vækstfaktorproduktion, karnydannelse, granulationsvævsvævsdannelse og kollagensyntesen [10, 11]. Interventioner, som dæmper makrofagers proinflammatoriske fænotype (M1) og fremmer antiinflammatoriske karakteristika (M2), antages at fremme heling af kroniske sår. Eksempler på disse behandlinger er mesenkymale stamceller, immunmodulerende biomaterialer og vækstfaktorer [11].

Behandling af diabetiske fodsår med vækstfaktorer øger overordnet andelen af helede sår (relativ risiko: 1,47; 95% konfidens-interval: 1,23-1,76), hvor resultaterne primært er baseret på trombocytdriverede præparater [12]. Trombocytterne modulerer det inflammatoriske respons og frigør flere vækstfaktorer [13], som stimulerer makrofagerne og aktiverer fibroblasternes kollagenproduktion [11]. Et systematisk review viser god effekt af topikal behandling af kroniske sår med autologe blodderiverede produkter, hvor man opkoncentrerer trombocytter fra patientens blod [14].

På trods af den store interesse for forskellige rekombinante vækstfaktorer i sår, har ingen opnået godkendelse i EU. US Food and Drug Administration har kun godkendt platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB, becaplermin 0,01%) til diabetiske fodsår. Effekten af vækstfaktorer på venøse bensår er uklar [15]. Derimod har den hæmatopoeitiske vækstfaktor granulocyt makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) vist god effekt på heling af brandsår og kroniske bensår, herunder venøse bensår. Der er ikke observeret effekt af GM-CSF på akutte eller kirurgiske sår [11, 16].

At inflammation både kan være en ven og en fjende er ikke nyt. Viden om det optimale inflammatoriske respons og samspillet med vækstfaktorer er dog stadig sparsom in vivo i mennesker, og der er behov for veldefinerede RCT'er. Tidspunktet for modulering af inflammation i helingsforløbet kan også gøre en forskel på, om en terapi er effektiv eller ineffektiv [10, 11].

## DET PROTEOLYTISKE MILJØ

Proteolytiske enzymer (proteaser) indgår i flere cellulære, molekulære og biokemiske processer ved normal sårheling som koagulation, cytokinaktivering og bindevævsnedbrydning[17]. Af de fire klasser endogene proteaser er de zinkafhængige matrixmetalloproteaser (MMP) centrale for normal sårheling [17]. Hvis disse blokeres med bredspektrede syntetiske hæmmere, forsinkes sårhelingen, især epitelialiseringen, mens kollagenaflejringen paradoksalt nok ikke øges. Flere faktorer regulerer proteaseaktiviteten i sår som f.eks. niveauerne af naturlige antiproteaser, hvor TIMP-1 er et eksempel. I ikkehelende sår er der ofte en ubalance mellem proteaser og antiproteaser, hvilket resulterer i forhøjet proteaseaktivitet, som kan være skadeligt for sårhelingen [18, 19].

Første generationen af point-of-care diagnostiske test klassificerer proteaseaktivitet som enten normal eller høj. Dette er en terapeutisk udfordring: Behandlingen bør blokere patologisk MMP-aktivitet, men ikke påvirke de MMP, der kræves for normal sårheling. Eksperimentelle humane undersøgelser tyder på, at MMP-1 er vigtig for epitelialisering [20]. Et systematisk review har vist, at MMP-1-niveauerne var højere i kroniske sår med helingstendens end i kroniske sår, hvor der ikke sås helingstendens [19]. Den eneste MMP-hæmmer, der er godkendt til human brug, er doxycyclin, som administreres i subantimikrobielle doser. Denne hæmmer blev testet hos 20 patienter med ikkehelende venøse bensår som supplerende behandling til kompression. Behandlingen reducerede dog ikke MMP-aktiviteterne mærkbart, måske pga. lave doxycyclinkoncentrationer i sårvæsken.

Ud over de endogene proteaser bidrager også proteaser fra mikroorganismer i varierende grad til det proteolytiske sårmiljø direkte via påvirkning af sårvævet og indirekte via aktivering af endogene proteaser [18].

Konceptet med proteasemodulation af det kroniske sårsmiljø er attraktivt, men der kræves klinisk forskning, for at behandlingen kan optimeres. Selektive proteasehæmmere er tilgængelige, og visse bandager inaktiverer proteaser, så udfordringen er at kortlægge, hvilke proteaser som er gunstige, og hvilke som er ugunstige for sårhelingen i det enkelte sår.

## MIKROBIOLOGI

Der er almindelig enighed om, at komplekse eller kroniske sår er koloniserede med mikroorganismer. Der er ofte mange forskellige bakterier til stede og især *Pseudomonas aeruginosa* har en negativ effekt på helingen [21]. Svampe findes også i kroniske sår, men forskningsmæssigt er dette næsten uopdyrket land [22]. I 2008 blev tilstedeværelsen af bakteriel biofilm i kroniske sår anerkendt [23]. Bakteriel biofilm har øget tolerans over for antibiotika og antiseptika, er vanskeligere for immunforsvaret at eliminere og kan bidrage til det inflammatoriske og proteolytiske miljø [24]. Biofilmdannelsen regnes for en overlevelsesstrategi hos bakterierne, en strategi, der har vist sig at være yderst effektiv. Der savnes dog veldefinerede studier, der viser, at biofilmfjernelse har betydning for sårhelingen.

I et systematisk review [25] undersøgte man, om forskellige aspekter af mikrobiomet i komplekse sår var uafhængige faktorer for helingen. Hvis der var klinisk infektion ved inklusionen, var der langsommere heling af diabetiske fodsår, mens det ikke var tilfældet for venøse bensår og liggesår. Det mindsker dog

sammenligneligheden, at kriterierne for klinisk infektion varierer, og der ikke bliver taget højde for, at bakteriemængde og -type varierer over tid og påvirkes af antiseptiska og mekanisk fjernelse af bakterier i forbindelse med sårdebridement.

Bakterierne er heterogent fordelt i sårvævet, og derfor påvirkes identificeringen og mængden bakterier opsamlingsmetoder som podning eller vævsbiopsi [25, 26]. Identifikationen af de enkelte bakterier afhænger ligeledes af de metoder, der anvendes. Bakterier kan identificeres med dyrkning, fænotypisk karakterisering, matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight (MALDI-TOF), DNA- og 16S-rRNA polymerasekædereaktion (PCR) og sekventering. Vi savner viden om interaktioner mellem de forskellige mikroorganismer og om, hvorvidt der er sameksistens, symbiose eller fjendtlig koeksistens.

Der eksisterer mange vitro- og vivo-modeller samt dyremodeller til vurdering af mikrobiologien i sår, men bakterierne opfører sig forskelligt i de forskellige modeller [27], hvilket begrænser translationen. I et Cochranereview [28] over kliniske forsøg med lokal antiseptisk behandling af venøse bensår fandt man, at sølv syntes at øge helingen bedre end en neutral bandage. I et andet review [29] af in vitro-forsøg fandt man, at sølvbandagers effekt på bakteriel biofilm blev overgået af cadexomer jod og polyhexanid.

Sår har pga. de lange helingstider en konstant risiko for at blive rekoloniserede. Fuldstændig eliminering af bakterier i kroniske sår er derfor utopisk, og den reelle kliniske effekt på helingsforløbet er uafklaret. Aktuell evidens tyder dog på, at visse bakterier, f.eks. *P. aeruginosa*, kan have en negativ effekt på helingen. Endnu er det dog god lægeskik, at indikationen for antimikrobiel behandling baseres på en klinisk vurdering. Målet med fremtidige sårstudier er at finde en antimikrobiel behandling, der kan reducere antallet af mikroorganismer, behandle særlig patogene mikroorganismer og mindske deres påvirkningen af sårvævet uden betydningsfuld cytotoxisk påvirkning.

## KONKLUSION

Helning af sår er en kompleks mekanisme med involvering af mange celler, cytokiner, proteaser og parallelle pathways, og talrige faktorer kan forsinke helingsforløbet hos den enkelte patient. Sandsynligheden for, at påvirkning af en enkelt parameter fører til stor effekt på heling, er derfor lille, og behandlingen vil ofte bestå i en kombination af tiltag. Mange sår vil hele på standardbehandling, sundhedspersonalets viden og kompetencer er essentiel. Forskning indenfor mere specifikke behandlinger, der modulerer ødem, inflammation, vækstfaktorer, proteaser og mikrobiologien i sår, vil kunne bidrage til bedre behandlinger.

Klinisk højkvalitativ forskning med formålet at belyse mikromiljøet i humane kroniske sår er tiltrængt. Sårhelingsstudier er præget af metodologiske udfordringer som f.eks. vanskeligheden ved at vurdere klinisk infektion. Der er mangel på longitudinelle studier, der kan belyse patofysiologiske forandringer over tid. Forbedret diagnostik, point-of-care målinger og registrering af data 24/7 har potentiale til at målrette behandlingen, hvorfor identificering af relevante biomarkører er ønskværdigt. De mange lovende behandlingsresultater fra in vitro studier og dyremodeller bør verificeres i veldefinerede humane studier, hvor man også inddrager og højner patienternes livskvalitet, og forebygger sår og recidiv. Patienternes præferencer er i høj grad med til at styre behandlingen, hvorfor det er vigtigt at der tages hensyn til dette ved tilrettelæggningen af det optimale behandlingsforløb.

**Korrespondance** Klaus Kirketerp-Møller. E-mail: kkm@dadlnet.dk

Antaget 11. august 2021

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 21. februar 2022

Ugeskr Læger 2022;184:V04210372

Side 5 af 7

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V04210372

## SUMMARY

### Research trends in wound care

Ewa Anna Burian, Tonny Karlsmark, Magnus S. Ågren, Bo Jørgensen & Klaus Kirketerp-Møller

Ugeskr Læger 2022;184:V04210372

Advanced wound care strategies are emerging, but more robust clinical data are needed such as identification of precise biomarkers for point-of-care diagnostics and 24/7 data. This will aid in the implementation of effective therapies in relevant patients. Increased knowledge among health care providers, health literacy improvement as well as patient involvement are also important in this process. In this review we focus on current research trends in compression therapy, modulation of inflammation and growth factors, the proteolytic microenvironment and microbiology.

## REFERENCER

1. Foldi E, Sauerwald A, Hennig B. Effect of complex decongestive physiotherapy on gene expression for the inflammatory response in peripheral lymphedema. *Lymphology* 2000;33:19-23.
2. Jünger M, Steins A, Hahn M et al. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation* 2000;7:S3-12.
3. de Carvalho MR, de Andrade IS, de Abreu AM et al. All about compression: a literature review. *J Vasc Nurs* 2016;34:47-53.
4. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA et al. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000265.
5. Nelson EA, Hillman A, Thomas K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD001899.
6. Zhao G, Usui ML, Lippman SI et al. Biofilms and inflammation in chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013;2:389-99.
7. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ et al. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy* 2005;25:1566-91.
8. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013;206:410-7.
9. DiPietro LA, Wilgus TA, Koh TJ. Macrophages in healing wounds: paradoxes and paradigms. *Int J Mol Sci* 2021;22:950.
10. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A et al. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Front Physiol* 2018;9:419.
11. Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008548.
12. Piaggese A, Lauchli S, Bassetto F et al. Advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. *J Wound Care* 2018;27(Sup6a):S1-S137.
13. Qu S, Hu Z, Zhang Y et al. Clinical studies on platelet-rich plasma (PRP) therapy for chronic cutaneous ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2021 (online 19 feb).
14. Carvalho MR, Silveira IA, Oliveira B. Treatment of venous ulcers with growth factors: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Enferm* 2019 Jan-Feb;72:200-10.
15. Hu X, Sun H, Han C et al. Topically applied rhGM-CSF for the wound healing: a systematic review. *Burns* 2011;37:729-41.
16. Toriseva M, Kähäri VM. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:203-24.

17. Trøstrup H, Holstein P, Karlsmark T et al. Uncontrolled gelatin degradation in non-healing chronic wounds. *J Wound Care* 2018;27:724-34.
18. Westby MJ, Norman G, Watson REB et al. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in complex wounds. *Wound Repair Regen* 2020;28:631-44.
19. Ågren MS, Chafanska L, Eriksen JO et al. Spatial expression of metallothionein, matrix metalloproteinase-1 and Ki-67 in human epidermal wounds treated with zinc and determined by quantitative immunohistochemistry: a randomised double-blind trial. *Eur J Cell Biol* 2021;100:151147.
20. Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T et al. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J* 2006;3:225-31.
21. Dowd SE, Delton Hanson J, Rees E et al. Survey of fungi and yeast in polymicrobial infections in chronic wounds. *J Wound Care* 2011;20:40-7.
22. Gottrup F, Holstein P, Jorgensen B et al. A new concept of a multidisciplinary wound healing center and a national expert function of wound healing. *Arch Surg* 2001;136:765-72.
23. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013;22(suppl 5):S1-S89.
24. Copeland-Halperin LR, Kaminsky AJ, Bluefeld N et al. Sample procurement for cultures of infected wounds: a systematic review. *J Wound Care* 2016;25:S4-6, S8-10.
25. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K et al. Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. *J Clin Microbiol* 2009;47:4084-9.
26. Cornforth DM, Dees JL, Ibberson CB et al. *Pseudomonas aeruginosa* transcriptome during human infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E5125-E5134.
27. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD et al. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD012583.
28. Schwarzer S, James GA, Goeres D et al. The efficacy of topical agents used in wounds for managing chronic biofilm infections: a systematic review. *J Infect* 2020;80:261-70.