

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01210105

Autolog nanofedttransplantation til behandling af arvæv

Jonas Frank von Arenstorff¹, Anders Eggert Gravergaard² & Camilla Bille²

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Kolding Sygehus, 2) Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V01210105

HOVEDBUDSKABER

- Fedtvæv indeholder multipotente adipøst derivede stamceller (ADSC) med regenerativt potentiale.
- Nanofedt indeholder en høj koncentration af ADSC, som potentielt kan benyttes til regenerative formål som for eksempel arvævsregeneration.
- Observationelle studier antyder god effekt af nanofedt på arvæv, men randomiserede kliniske studier mangler.

Igennem de sidste årtier har fedtvæv vist sig at have en regenerativ effekt. Denne effekt skyldes formentlig de multipotente mesenkymale stamceller samt cytokiner og vækstfaktorer, som befinder sig i fedtvæv [1]. En bearbejdelse af fedtvæv til nanofedt resulterer i en flydende masse med en stor koncentration af adipøst derivede stamceller (ADSC). Denne statusartikel vil søge at belyse, om behandling med nanofedt har en æstetisk indflydelse på arvæv.

ARDANNELSE

Skader på den normale hudbarriere medfører en kaskade af reaktioner, hvilket resulterer i ardannelse. Kaskaden omfatter hæmostase, inflammation, proliferation, remodulering og en opløsningsfase [2]. Under inflammationen bliver transforming growth factor (TGF)- β_{1-3} udskilt af aktiverede blodplader og makrofager. Disse stimulerer dannelsen af kollagen type I og type III. Der er tre typer af TGF- β , som varierer i deres biologiske funktion, og type 1 er den dominerende form i sårheling blandt voksne. I hypertrofiske og keloide ar er der store koncentrationer af TGF- β_1 . Begge typer ar er en form for fortykket arvævsdannelse. Hypertrofiske ar er afgrænset til det beskadigede område og karakteriseret ved rødme og mulighed for spontan regression. Keloide ar, derimod, er karakteriseret ved at strække sig ud over det beskadigede område og medfører ofte kløe, hyperæstesi og ømhed. Spontan remission forekommer sjældent. Dette kan være relateret til forekomsten af TGF- β_1 . I tilfælde, hvor der er en konstant proinflammatorisk stimulus, vil opløsningsfasen blive forstyrret, og TGF- β_1 vil fortsat blive secerneret [2, 3].

BEHANDLING AF AR

Der eksisterer forskellige behandlinger til patologisk arvævsdannelse inklusive hypertrofiske og keloide ar.

Et stort systematisk review i kombination med en metaanalyse har sammenlignet flere af disse

behandlingsmetoder. I analysen indgik injektion med steroid og kirurgisk, laser-, tryk- samt kryobehandling. Studiet viser, at behandling med steroid giver det bedste resultat. Dette kan medføre forskellige bivirkninger som depigmentering og atrofi af væv [4].

En anden metaanalyse sammenlignede behandlingen af kortikosteriod med botulinum type A toxin. Studiet tyder på, at behandlingen med botulinumtoksin har en bedre kosmetisk effekt samt færre smerter efter injektionen [5].

En tredje metaanalyse sammenlignede behandlingen med triamcinolonacetonid mod triamcinolonacetonid kombineret med 5-fluorouracil. Studiet viser, at en kombinationsbehandling giver et bedre kosmetisk resultat samt færre bivirkninger [6].

Fælles for de tre metaanalyser er, at yderligere studier bør foretages, før en guldstandard kan fastslås.

En nyere behandlingsmodalitet til arvæv er fedttransplantation. Fedttransplantation blev i begyndelsen brugt til korrektion af volumenmangel. I de sidste to årtier er fedttransplantation i tiltagende grad blevet brugt til behandling af beskadiget væv pga. den empirisk noterede gavnlige effekt af hudkvalitet og kosmetisk forbedring af arvæv i området [7].

I 2001 introduceredes ADSC. Disse celler er multipotent udifferentierede celler, som tilhører gruppen af mesenkymale stamceller [8, 9]. ADSC secernerer en række vækstfaktorer, inklusive TGF- β . Nogle studier indikerer, at vækstfaktorer inhiberer myofibroblastdifferentiering samt dermal fibroblast-aktivitet og dermed reducerer fibrose og arvævsdannelse [3, 10].

NANOFEDT

I 2013 introducerede *Tonnard et al* nanofedt [11]. Nanofedt er en yderligere bearbejdning af mikrofedt. Mikrofedt bliver hentet fra abdomen via en 3 mm tyk kanyler med skarpe huller, som er 1 mm i diameter, på siden. Mikrofedt bliver skyllet med saltvand og filtreret. Efterfølgende bliver det emulgeret mekanisk via to 10-ml-kanyler, som er koblet sammen, og fedtet bliver skubbet frem og tilbage. Når det har passeret 30 gange, bliver det flydende. Den flydende masse bliver herefter igen filtreret igennem et sterilt nylonklæde. Det gennemløbne fedt er nanofedt. Nanofedt har mistet sin adipøse struktur og er ikke beregnet til genopbygning af manglende volumen, men er en kondensation af stromal vaskulær fraktion med intracellulære hormoner og cytokiner til regenerativt formål. Studiet viser, at nanofedt indeholder ADSC. Der observeredes en forbedring i hudkvaliteten 4-6 måneder efter injektion af nanofedt og 14 dage efter injektion af mikrofedt [11], se også [12].

I et studie af *Lo Furno et al* [13] ville man opnå en højere koncentration af ADSC end *Tonnard et al*. Teorien var, at ADSC måske gik tabt under bearbejdningen. En mere simpel udvinding blev anvendt i dette forsøg, hvor man undlod filtreringen over en steril gaze og således opnåede ufiltreret nanofedt. En større mængde af ADSC blev observeret i ufiltreret nanofedt, sammenlignet med normalt nanofedt [13].

NANOFEDT TIL BEHANDLING AF AR

Nanofedt til behandling af ar inklusive brandsårsar er studeret i fem inkluderede studier, og de enkelte studier er forholdsvis små og heterogene. De væsentligste resultater omtales herunder, og en detaljeret oversigt findes i **Tabel 1**.

TABEL 1 Opsummering af design, resultater og konklusion på fem studier af nanofedts effekt på ar.

| | Jan et al, 2019 [14] | Gentile et al, 2017 [1] | Gu et al, 2018 [10] | Bhooshan et al, 2018 [9] | Uyulmaz et al, 2018 [16] |
|--|--|--|---|---|--|
| Patienter, n | 48 | 43 | 20 personer (25) | 34 | 40 |
| Kontrolgruppe | Ingen | Ingen | Ingen | Ingen | Ingen |
| Design | Studiepopulationen modtog alle samme behandling | Studiepopulationen opdelt i 4 grupper som fik hver sin behandling | Studiepopulationen modtog alle samme behandling 6 patienter modtog behandlinger 2 x | Studiepopulationen modtog alle samme behandling | Studiepopulationen modtog alle samme behandling |
| Evalueringemetode | Fotos før og efter POSAS Observatørscorening | Fotos før og efter Studiets egen udgave af POSAS Histologisk vurdering | Fotos før og efter POSAS Histologisk vurdering | Fotos før behandling POSAS | Fotos før og efter Patienter og observatører blev adspurgt om de var tilfredse med behandlingsresultatet |
| Histologisk undersøgelse af arkvaliteten | - | Signifikant stigning af det epidermale og dermale lag i alle grupper 6 mdr. efter behandling | Signifikant stigning i melanin Ingen stigning i elastiske fibre | - | - |
| Resultater | Forbedret smidighed og pigmentering | Alle grupperne opnåede en forbedring af hudkvaliteten samt reduktion af gener fra diverse ar uanset hvilken behandling de modtog | Både patienter og observatører rapporterede en overordnet statistisk signifikant forbedring af de behandlede ar Patienterne oplevede ikke en statistisk signifikant forbedring af smerte (p = 0,06) og kløe (p = 0,07) | Både patienter og observatører berettede en statistisk signifikant forbedring i alle parametrene ud fra POSAS | Observatørernes vurdering af resultatet: 76% godt, 18% tilfredsstillende, 8% ingen forskel Patienternes data er ikke opdelt efter ar, rynker og misfarvninger* Nanofedtbehandlingsens effekt på disse 3 områder er derfor uvis |
| Konklusion | Nanofedt medførte signifikant forbedring i brandsårsars udseende | Nanofedt beriget med stromal vaskulær fraktion havde den bedste kliniske effekt | Kondenseret nanofedt er måske en effektiv måde at behandle atrofiske ar på | Nanofedt hjælper på smerter, kløe, kosmetisk samt teksturen af ar | Nanofedt har en positiv virkning på hudens struktur og æstetiske udseende når det kommer til behandling af ar, rynker og misfarvninger |

POSAS = Patient and Observer Scar Assessment Scale.

a) Patienterne har blot svaret på, om de var tilfredse med behandlingen.

Et prospektivt studie af *Jan et al* studerede kvaliteten af brandsårsar (n = 48) i ansigtet efter behandling med ultrafiltreret nanofedt [14]. Studiet brugte The Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) til at vurdere effekten [15]. Patienterne rapporterede signifikant forbedring postoperativt på alle parametre. Observatørerne fandt en signifikant forbedring af smidigheden og pigmenteringen samt en overordnet signifikant forbedring af brandsårsarrene seks måneder postoperativt. Der kunne ikke vises forskel i tykkelsen eller overfladearealet af arrene.

I et randomiseret prospektivt studie af *Gentile et al* undersøgte man, hvilken nanofedtmetode der havde den højeste stromale vaskulære fraktion, samt dennes effekt på brandsårsar [1]. Patienterne blev inddelt i fire grupper, som fik forskellige nanofedtbehandlinger. Man fandt en forbedring af alle ar efter behandlingen med en af de fire typer nanofedt. Den kosmetiske effekt steg, mens smerter fra arrene faldt med stigende mængde stromal vaskulær fraktion i nanofedt. Nanofedt beriget med stromal vaskulær fraktion havde den bedste effekt. En statistisk signifikant histologisk regeneration blev påvist i alle fire grupper. Behandlingseffekten var ens for gamle (tre år) versus nye (fire måneder efter komplet heling) ar.

Et prospektivt studie af *Gu et al* undersøgte, om kondenseret nanofedt havde en gavnlig indvirkning på 25 atrofiske ar [10]. Patienterne rapporterede statistisk signifikant forbedring i farve, smidighed, tykkelse samt irregulæritet, men ikke på smerte og kløe. Observatørerne påviste en statistisk signifikant forbedring af pigmenteringen, tykkelsen, rigiditeten og smidigheden af arrene.

Et prospektivt studie af *Bhooshan et al* [9] undersøgte, om nanofedt havde en æstetisk effekt på traumatiske ar (n = 27), brandsårsar (n = 5) og inflammatoriske ar (n = 2). I alt 26 ud af 34 opnåede et »godt resultat«, og syv patienter havde ar, som var ældre end fem år. Kun en patient opnåede en æstetisk effekt. Forsøget viste en statistisk signifikant sammenhæng mellem nyere ar og et godt kosmetisk resultat. To ud af seks ar, som var ældre end fem år, blev behandlet igen og opnåede et tilfredsstillende resultat.

Uyulmaz et al [16] undersøgte effekten af nanofedt på 40 ar. Effekten blev evalueret af både læger og patienter,

og lægerne vurderede, at 74% af arrene havde en god effekt, 18% havde en tilfredsstillende effekt, og 8% havde ingen ændring af behandlingen. Blandt patienterne var 92% tilfredse med behandlingen, og 8% var ikke tilfredse.

DISKUSSION

Denne statusartikel har forsøgt at belyse, hvorvidt nanofedt har en positiv virkning på brandsårsar og atrofiske ar, og fem studier er blevet gennemgået. Disse inkluderer i alt 190 ar behandlet med forskellige former for nanofedt. Kun to patienter oplevede bivirkninger i form af rødme og kløe. Samtlige studier viser positiv effekt af nanofedt på arvæv, ligesom nanofedt beriget med stromal vaskulær fraktion giver et bedre resultat end ikkeberiget nanofedt.

To studier sammenlignede behandlingen af gamle versus nye ar. Det ene studie påviser en forbedring af nye ar behandlet med nanofedt, mens ældre ar ikke opnåede samme effekt. Det andet studie finder ikke en forskel, men studiets ældste ar ville befinde sig i kategorien »nye ar« i det første studie. Det tyder på, at arvæv yngre end fem år har en bedre effekt af en enkelt behandling end ældre ar. Studiernes observationsperiode var op til et år. Langtidseffekten af behandling med nanofedt og den kosmetiske regeneration er uvis.

To studier undersøger ar histologisk før og efter behandlingen med nanofedt. Begge finder histologisk forbedring, idet arrene i højere grad mindede om normal hud.

Ingen af studierne målte koncentrationen af TGF- β_1 , og det vides derfor fortsat ikke, om den antifibrotiske effekt af nanofedt kan tilskrives dette. Den bagvedlæggende årsag til de kosmetiske ændringer er endnu ukendt. Nanofedtbehandlingen af ar er endnu ikke blevet sammenlignet med steroidinjektion, hvorfor det ikke vides, om nanofedt har en bedre kosmetisk effekt end steroidinjektion.

De inkluderede studier er karakteriseret ved et lavt evidensniveau. De er små, af ringe kvalitet og noget heterogene, og således er der væsentlig risiko for bias. Ingen af studierne har inddraget en kontrolgruppe, så det er uvist, hvorvidt effekten skyldes nanofedt, kroppens egen heling eller rapporteringsbias.

Det har ofte været kirurgerne, som udførte behandlingen i studierne, og det har også været dem, der skulle vurdere, hvorvidt behandlingen havde haft en gavnlig effekt. I et af studierne skulle patienterne direkte fortælle kirurgerne, om de var tilfredse med behandlingen [16]. Risikoen for, at patienternes svar er påvirket af dette, er således betydelig. Et af studierne undersøgte ikke patienternes overordnede vurdering postoperativt [14]. I studiet af *Gentile et al* var der uoverensstemmelser i data [1]. I nogle kategorier manglede der data fra patienterne, mens der i andre kategorier var for mange data i forhold til, hvor mange patienter der var i den gruppe.

Den begrænsede størrelse af de inkluderede studier vanskeliggør stratificering i forskellige typer af ar, og der kan ikke konkluderes noget om effekten af nanofedtbehandlingen til specifikke typer som brandsårsar eller traumatiske ar.

Udvidningen af nanofedt er forskellig gennem de respektive studier, og mængden af injiceret nanofedt er kun oplyst i nogle af studierne. Ligeledes er vurderingen af behandlingseffekten forskellig, hvilket samlet set vanskeliggør sammenligning og pooling af resultaterne.

KONKLUSION

På baggrund af de foreliggende studier er der ikke tilstrækkelig evidens til at kunne fastslå nanofedt som et nyt førstevalg til behandling af arvæv. Der er dog fortsat indikationer for, at nanofedt kan have en gavnlig effekt på

arvæv. Yderligere studier er derfor nødvendige for at kunne fastslå, om nanofedt har en væsentlig rolle i behandlingen af brandsårsar og traumatiske ar. Kommende studier bør være randomiserede og sammenlignende effekten af nanofedt systematisk sammenholdt med nuværende behandlingsmetoder. Validerede scoringssystemer af ar før og efter behandlingen bør inkluderes, ligesom der bør være en kontrolgruppe.

Korrespondance Jonas Frank von Arenstorff. E-mail: nielsenknuds@live.dk

Antaget 7. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. marts 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V01210105

SUMMARY

Autologous nanofat transplantation for scar treatment

Jonas Frank von Arenstorff, Anders Eggert Gravergaard & Camilla Bille

Ugeskr Læger 2022;184:V01210105

Damaging the normal skin barrier results in a cascade of reactions resulting in scar formation. Transforming growth factors cause the proliferation of fibroblasts to myofibroblasts, which keep secreting collagen. There are indications, that the proliferation might be inhibited by adipose-derived stem cells (ADSC). Nanofat is a liquid substance containing ADSC. This review is based on five observational human studies, where nanofat was injected into a variant of scars. A significant improvement was demonstrated in all the studies. Scars treated within five years has a better chance of regeneration. Randomized controlled trials are warranted.

REFERENCER

1. Gentile P, Scioli MG, Bielli A et al. Comparing different nanofat procedures on scars: role of the stromal vascular fraction and its clinical implications. *Regen Med.* 2017;12(8):939-952.
2. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(1):5-17.
3. Spiekman M, Przybyt E, Plantinga JA et al. Adipose tissue-derived stromal cells inhibit TGF- β 1-induced differentiation of human dermal fibroblasts and keloid scar-derived fibroblasts in a paracrine fashion. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4):699-712.
4. Bao Y, Xu S, Pan Z et al. Comparative efficacy and safety of common therapies in keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;44(1):207-218.
5. Bi M, Sun P, Li D et al. Intralesional injection of botulinum toxin type A compared with intralesional injection of corticosteroid for the treatment of hypertrophic scar and keloid: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:2950-2958.
6. Ren YM, Zhou XH, Wei ZJ et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating hypertrophic scars and keloids: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2017;14(3):480-487.
7. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Rapisio E. From liposuction to adipose-derived stem cells: indications and technique. *Acta Biomed.* 2019;90(2):197-208.
8. Wei H, Gu SX, Liang YD et al. Nanofat-derived stem cells with platelet-rich fibrin improve facial contour remodeling and skin rejuvenation after autologous structural fat transplantation. *Oncotarget.* 2017;8(40):68542-68556.
9. Bhooshan LS, Devi MG, Aniraj R et al. Autologous emulsified fat injection for rejuvenation of scars: a prospective

- observational study. *Indian J Plast Surg.* 2018;51(1):77-83.
10. Gu Z, Li Y, Li H. Use of condensed nanofat combined with fat grafts to treat atrophic scars. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(2):128-135.
 11. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(4):1017-1026.
 12. Klinger M, Caviggioli F, Klinger FM et al. Autologous fat graft in scar treatment. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5):1610-5.
 13. Lo Furno D, Tamburino S, Mannino G et al. Nanofat 2.0: experimental evidence for a fat grafting rich in mesenchymal stem cells. *Physiol Res.* 2017;66(4):663-671.
 14. Jan SN, Bashir MM, Khan FA et al. Unfiltered nanofat injections rejuvenate postburn scars of face. *Ann Plast Surg.* 2019;82(1):28-33.
 15. Posas. The Patient and Observer Scar Assessment Scale. <https://www.posas.org/> (22. nov 2019).
 16. Uyulmaz S, Sanchez Macedo N, Rezaeian F, Giovanoli P, Lindenblatt N. Nanofat grafting for scar treatment and skin quality improvement. *Aesthet Surg J.* 2018;38(4):421-428.