

Wundentherapie

Wund(er)mittel Hyaluronsäure



Fotos: ConvaTec, BioCELL

Dr. Heinz-Dieter Hoppe

Die Hyaluronsäure spielt bei den Prozessen der Wundheilung eine große Rolle. Für die Therapie chronischer Wunden stehen verschiedene Hyaluronsäurederivate (HYAFF) zur Verfügung. Deren hohe Effizienz konnte in einer Reihe von Untersuchungen nachgewiesen werden. Leider führen diese Wundbehandlungsmittel in Deutschland im Vergleich zu den USA und Großbritannien nur ein Schattendasein. Dabei kann aufgrund des breiten Anwendungsgebietes zu Recht gefragt werden: Ist Hyaluronsäure die Eierlegende Wollmilchsau unter den Wundbehandlungsmitteln?

Hyaluronsäurederivate zeigen sehr positive Effekte bei der Behandlung chronischer Wunden

Schuld war das Opossum

Beuteltiere haben eine Besonderheit. Ihre Nachkommen werden in einem frühen Embryonalstadium geboren, um sich dann an einer geschützten Stelle des Körpers der Mutter zu entwickeln. Dies muss nicht unbedingt ein Beutel sein. Viele Arten der Beuteltiere bilden gar keinen Beutel aus. Bei ihnen umgeben lediglich mehr oder weniger ausgeprägte Hautfalten die Zitzen, an denen die unreifen Jungtiere fest angesaugt über mehrere Wochen herumgetragen werden. Dies ermöglicht es Wissenschaftlern, ohne chirurgische Eingriffe, Untersuchungen an Feten durchzuführen. Für derartige Untersuchungen ist das Kurzschwanzopossum (*Monodelphis domestica*) sehr gut geeignet.

Am genannten Modellobjekt konnte nachgewiesen werden, dass während der Embryonalentwicklung Hautdefekte narbenfrei abheilen. Untersuchungen an Schafen, Nagetieren und Affen bestätigten diese Ergebnisse. Auch für den Menschen trifft dies zu: Bis zum Ende des zweiten Trimesters der Embryonalentwicklung heilen Wunden narbenfrei ab. Wir beobachten hier eine vollständige Regeneration des Gewebes. Ur-

sache für diese narbenfreie Abheilung ist eine hohe Konzentration an Hyaluronsäure (HS).

Anwendungsgebiete der Hyaluronsäure

Hyaluronsäure hat ein breites Anwendungsspektrum. Sie wird z. B. zur Therapie von Gelenkarthrose, von Hornhautdefekten am Auge und in der ästhetischen Medizin zur temporären Beseitigung von Falten eingesetzt. Ihre Anwendung erfolgt auch in Arzneimitteln als Trägermedium zur dosierten Freisetzung von Wirkstoffen (drug delivery system). Ebenfalls eignet sich HS sehr gut als Aufwuchs-Support bei der Zellkultivierung (tissue engineering) für die Kultur von Chondrozyten (Knorpelgewebe), Fibroblasten (Dermis) und Keratinozyten (Epidermis).

Die Aktivitäten von Hyaluronsäure sind während des gesamten Wundheilungsprozesses zu beobachten, von der Blutgerinnung, über die Entzündungsphase und Proliferation bis zur Epithelisierung einschließlich Remodellierung (Tab. 1).

Entzündungsphase

Nach der Entstehung einer Verletzung ist eine erhöhte HS-

Biologische Prozesse während der Wundheilung, an denen Hyaluronsäure beteiligt ist

Stadium	Prozess	Mechanismen
Entzündungsphase	Aktivierung der Entzündungsreaktion	Erhöhte Zellinfiltration Zunahme entzündungsfördernder Zytokine
	Moderation der Entzündungsreaktion	Hemmung der Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen
Granulationsphase	Zellproliferation	Förderung der Mitose und Ablösung von Zellen
	Zellmigration	Zunahme der Hyaluronsäuresynthese Hyaluronsäurereiche, hydratisierte Matrix fördert die Zellmigration
	Neoangiogenese	Niedermolekulare Hyaluronsäure regt die Neubildung von Blutgefäßen an
Epithelisierungsphase	Keratinozytenfunktionen	Hyaluronsäurereiche Matrix ist assoziiert mit der Proliferation der basalen Keratinozyten
		Erleichterung der Migration von Keratinozyten
Remodelierungsphase	Vernarbung	Hyaluronsäurereiche Matrix reduziert die Einlagerung von Kollagen und führt zu einer geringeren Narbenbildung

Tab. 1
(nach Chen und Abatangelo 1999)

Konzentration im Gewebe feststellbar. Vermittelt über HS-Rezeptoren kommt es in der frühen Entzündungsphase zu einer starken Zunahme von entzündungsfördernden Zytokinen im Wundgebiet. Entzündungsfördernde Zytokine, z. B. TNF- α (Tumornekrosefaktor α) oder IL-1 β , (Interleukin 1 β), unterstützen die Tätigkeit von Makrophagen bei der Wundreinigung.

Granulationsphase

In der Granulationsphase werden insbesondere die Teilung von Zellen (Mitose) und deren Wanderung (Migration) sowie die Gefäßneubildung (Neoangiogenese) gefördert. Das Granulationsgewebe ist stark mit HS angereichert. Eine der besonderen Eigenschaften der HS ist die Fähigkeit, bis zum 3000-Fachen ihres Eigengewichtes an Feuchtigkeit zu absorbieren. Durch den Abbau von HS entstehen niedermolekulare Formen der HS, die die Neubildung von Gefäßen stimulieren. Durch schnelles Einspritzen von neuen Blutgefäßen ins Granulationsgewebe verbessert sich die Versorgungssituation im Wundgebiet. Der ausreichende Zustrom an Nährstoffen, Sauerstoff und immunkompetenten

In Deutschland gehandelte hyaluronsäurehaltige Präparate*

Darreichungsform (Handelsname/Firma)	Kurzbeschreibung
Mikrogranulat (Hyalogran/ConvaTec)	Kombinationsprodukt aus HYAFF und Natriumalginat
Faser (Hyalofill/ConvaTec)	Faser aus 100 % HYAFF, resorbierbar
Spray (TEXTUS heal/BioCELL)	Hyaluronsäure-Natriumsalz 0,2 %
Creme (ialuset + silver/ADL)	Hyaluroncreme mit Silbersulfat

* Weitere Informationen unter www.wundheilung.net

Tab. 2
Präparate zur Wundbehandlung

Zellen wirkt beschleunigend auf die Wundheilung.

Epithelisierungsphase

HS ist an der Kontrolle der Vermehrung (Proliferation) von Keratinozyten beteiligt, nicht nur in der gesunden Haut, sondern auch während der Reepithelisierung beim Abheilungsprozess. Interessant ist ferner die Tatsache, dass durch eine hyaluronsäurereiche Matrix die Einlagerung von Kollagen vermindert wird und es damit zu einer verringerten Narbenbildung kommt.

Hyaluronsäurehaltige Produkte

Hyaluronsäure in ihrer natürlichen, unmodifizierten Form ist ein hochvisköses Gel. Dermale

und epidermale HS besitzt eine Halbwertszeit von zirka 24 Stunden. Für die Wundheilung eingesetzte HS liegt in veresterter Form vor. Die Veresterung erfolgt mit Alkohol, je nach Grad der Veresterung wird die HS langsam oder schnell abgebaut. Das industriell hergestellte Produkt wird als HYAFF bezeichnet.

Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums eignet sich HS insbesondere für die Behandlung von therapieresistenten Ulzera. Hiermit steht eine Therapieoption für die Überführung einer chronischen Wunde in ein akutes Wundheilungsstadium zur Verfügung.

Hyaluronsäurehaltige Produkte werden in ganz unterschiedlicher Form angeboten. In Deutschland sind das Mikrogranulat,



Abb. 1 Teilweise geliertes Mikrogranulat aus HYAFF und einem Natriumgranulat (Handelsname Hyalogran)



Abb. 2 100%ige HYAFF-Faser, Kompresse und Tamponade, zum Teil geliert (Handelsname Hyalofill)



Abb. 3 Hyaluronsäure-Spray (Handelsname TEXTUS heal)

die Faser, das Spray und eine Creme erhältlich (Tab. 2). Am häufigsten eingesetzt werden das Granulat und die Faser.

Mikrogranulat

Das Mikrogranulat (Abb. 1) ist ein Kombinationsprodukt aus HYAFF und einem Natriumal-

ginat. Durch die Kombination mit einem Alginat eignet es sich besonders für einen Einsatz in der Entzündungsphase zur Wundreinigung. Bei Kontakt mit dem Wundsekret bildet sich ein hydrophiles Gel. Zu Beginn der Therapie ist häufig eine erhöhte Sekretion zu beobachten. Das

Produkt zeichnet sich durch eine sehr gute wundreinigende Wirkung aus. Hervorzuheben ist die schnelle Förderung der Bildung von Granulationsgewebe, was auch auf freiliegenden Sehnen zu beobachten ist.

Faserform

Die Faserform besteht zu 100 Prozent aus HYAFF und ist damit vollständig resorbierbar. In Verbindung mit dem Wundsekret bildet sich ein Gel (Abb. 2), und es entsteht ein hyaluronsäurereiches, physiologisches Wundmilieu. Es kommt zu einer starken Stimulation der Proliferation und der Neoangiogenese. Je nach Sekretion kann die Faserform mehrere Tage auf der Wunde verbleiben, was sich auch günstig hinsichtlich einer Wundruhe auswirkt.

Spray

Das Spray besteht aus 0,2 % Hyaluronsäure-Natriumsalz in Ringerlösung und ist konservierungsmittelfrei (Abb. 3). Eine Applikation kann ab der Granulationsphase erfolgen und führt zu einer Beschleunigung der Proliferation und Epithelisierung.

Studien und Fallbeschreibungen

In der Literatur finden sich eine ganze Reihe an Studien und Fallbeschreibungen zum Einsatz von Hyaluronsäure bei unterschiedlichen Indikationen. Im Folgenden sind einige Beispiele aus dem Bereich Wundheilung chronischer Wunden und Verbrennungen angeführt.

Ulcus cruris

In einer randomisierten Multicenterstudie verglich Ortonne (1996) die Effizienz der Applikation einer hyaluronsäurehaltigen Creme gegenüber Dextranomer, einem wasserlöslichen Polysaccharid an 50 Patienten mit chronisch venösen Ulzera. Bereits nach sieben Tagen reduzierte sich in der HS-Gruppe die Wundfläche um durch-



Abb. 4 Ausgangsbefund nach Wundsäuberung und Debridement. Saubere Wundverhältnisse mit großen Anteilen von Fettgewebe (11/1998)



Abb. 5 Plantarer Defekt vollständig epithelisiert. Zustand der Fersenläsion nach chirurgischem Debridement. In der Abbildung ist die Wundsituation vor Spülung mit Ringerlösung dargestellt, deutlich erkennbar ist das in ein kolloidales Gel umgewandelte Mikrogranulat (4/1999)



Abb. 6 Therapieende am 13.09.1999 mit vollständigem Wundverschluss

schnittlich 23 Prozent und nach 21 Tagen um 48 Prozent gegenüber 4,3 Prozent respektive 18,2 Prozent unter Dextranomer. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Diabetisches Fußsyndrom

Bei 30 Diabetikern untersuchten *Foster et al.* (1999), ob es möglich ist, mit Hilfe von HS-haltigen Wundauflagen neuropathische Ulzera mit freiliegenden Knochen oder Sinusbildung zur Abheilung zu bringen. 15 Patienten erhielten dabei eine Standard-Wundbehandlung plus Hyalofill (HYAFF-Faser) und 15 Patienten in der Kontrollgruppe nur die Standardbehandlung (feuchte Wundbehandlung). Unter Applikation von Hyalofill heilten 10 von 15 Wunden gegenüber 3 von 15 in der Kontrollgruppe. Auch hier waren die Unterschiede statistisch signifikant.

Lobmann et al. (2000) berichten über eine 60-jährige Diabetikerin mit einem seit drei Monaten bestehenden Fußulcus (Fersenbereich und plantar). Die Patientin litt unter einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung, einer arteriellen Hypertonie, einer renalen Anämie und einer gemischten Hyperlipidämie. Ferner war aus der Vorgeschichte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium IV nach *Fontaine* bekannt. Ein gefäßchirurgischer Eingriff war nicht möglich.

Trotz der Multimorbidität der Patientin gelang es, unter Anwendung eines konsequenten chirurgischen Debridements und der Applikation von Hyalogran, die Abheilung innerhalb von zehn Monaten zu erzielen (Abb. 4 bis 6).

Verbrennungen

Über die Behandlung von zweit- bis drittgradigen Verbrennungen mit HS-haltigen Membranen in einem Schwerbrandverletzentzentrum berichten *Merone et al.* (2001). Sie schildern die erfolgreiche Behandlung von 40 Kindern mit Verbrennungen im Gesichtsbereich durch Applikation einer durchsichtigen HS-haltigen Membran. Im Durchschnitt verblieb die Membran 7 bis 11 Tage auf der Verletzung. Bedingt durch die Transparenz der Wundaufgabe, konnte regelmäßig eine optische Kontrolle der Verbrennungswunde vorgenommen werden, ohne dass ein schmerzhafter Verbandwechsel erfolgen musste. Nach 10 bis 14 Tagen war die Epithelisierung abgeschlossen.

Hauttransplantate (tissue engineering)

HS eignet sich sehr gut als Trägermaterial zur Fibroblasten- und Keratinozytenübertragung bei dermalen bzw. epidermalen Hautdefekten. Dabei werden die aus einer kleinen Vollhautbiopsie entnommenen autologen (patienteneigenen) Fibroblasten bzw. Keratinozyten im

Labor kultiviert und nach zirka drei bis vier Wochen mit Hilfe einer HS-haltigen Trägermembran transplantiert. Die HS wird resorbiert, und die applizierten autologen Zellen stimulieren die Produktion von Fibroblasten und Keratinozyten und wachsen zum Teil ein. Diese Verfahren werden von der italienischen Firma FIDIA Advanced Biopolymers als Hyalograf 3D (Dermisersatz) und Laserskin (Epidermisersatz) angeboten.

In einer retrospektiven Studie von Patienten mit chronischen, diabetischen Fußulzera aus den Jahren 1997 bis 2000 konnte unter Anwendung der obigen Verfahren eine durchschnittliche Abheilungsrate von 70,3 Prozent erzielt werden. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten (65,3 %) erfolgte die Abheilung bereits innerhalb der ersten vier Monate (*Uccioli et al.* 2003) (Tab. 3).

Piatek et al. (1999) berichten über eine 61-jährige Patientin, die nach mehrmaliger Verödung von Besenreiservarizen einen Ulcus entwickelte. Innerhalb von fünf Wochen kam es zu einer progredienten Vergrößerung der Wunde auf etwa 5 x 4 cm (Abb. 7). Zu Beginn der Ulcusbehandlung erfolgte ein Debridement mit anschließender Fasziektomie der Wunde.

Es schloss sich eine einmalige Vakuumversiegelung an. Nach Abnahme der Versiegelung

Biologische Prozesse während der Wundheilung, an denen Hyaluronsäure beteiligt ist *Uccioli et al. 2003*

Stadium	Neuropathie	Neuroischämie	Ischämie	Postoperativ	Andere	Gesamt
Anzahl Ulzera	104	115	114	58	10	401
Mittlere Beobachtungsdauer (Tage)	323,5	345,1	317,1	342,5	343,7	331,2
Heilungsrate abgeheilte Ulzera	71 (68,3%)	78 (67,8%)	85 (74,6%)	46 (79,3%)	2	282 (70,3%)
Heilungsdauer						
< 4 Monate	54 (76,1%)	44 (56,4%)	51 (60,0%)	28 (60,9%)	2	179 (63,5%)
> 4 Monate	17 (23,9%)	34 (43,6%)	34 (40,0%)	18 (39,1%)	0	103 (36,5%)
Rezidive	7 (9,9%)	8 (10,3%)	5 (5,9%)	3 (6,5%)	0	23 (8,2%)



Abb. 7 Ausgangsbefund: Nekrotisches Ulcus im Bereich des distalen Unterschenkels

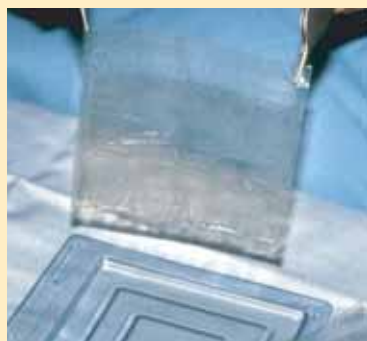


Abb. 8 Hyaluronsäureestermembran mit autologen Keratinozyten; Entnahme aus dem Transportmedium zur Transplantation



Abb. 9 Abgeschlossene Wundheilung nach 34 Tagen der Keratinozytentransplantation

(5. Tag) erfolgte eine weitere Konditionierung des Defektes mittels Hyalofill. Am 20. Tag konnte ein autologes Keratinozytentransplantat auf einer Hyaluronsäureestermembran transplantiert werden (Abb. 8). Nach weiteren zwölf Tagen zeigten sich die ersten Epithelinseln. Insgesamt 34 Tage nach der Transplantation war der Defekt vollständig epithelisiert (Abb. 9).

Fazit

Hyaluronsäure ist ein wichtiges Polysaccharid im menschlichen Körper. Sie kommt ubiquitär vor und befindet sich zu zirka 50 Prozent in der Haut. Sie beeinflusst maßgeblich den Informationsaustausch zwischen den Zellen und hat daher große Bedeutung für Wundheilungsprozesse. In embryonalem Gewebe führt die Wirkung von Hyaluronsäure zu einer narbenfreien Abheilung.

Für die Therapie chronischer Wunden stehen verschiedene Hyaluronsäurederivate (HYAFF) zur Verfügung. Deren hohe Effizienz konnte in einer Reihe von Untersuchungen nachgewiesen werden. Leider führen im Vergleich zu den USA und Großbritannien diese Wundbehandlungsmittel in Deutschland nur ein Schattendasein. Es wäre wünschenswert, wenn hyaluronsäurehaltige Produkte

stärker als Therapieoption für die Behandlung chronischer Hautdefekte in Betracht gezogen würden.

Literatur:

Adzick NS, Longaker MT (1992): Scarless Fetal Healing. Therapeutic Implications. *Ann. Surg.* (215): 3–7
 Armstrong JR, Ferguson MW (1995): Ontogeny of the skin and the transition from scar-free to scarring phenotype during wound healing in the pouch young of a marsupial, *Monodelphis domestica*. *Dev Biol.* 169 (1): 242–260
 Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP (2003): Fetal Wound Healing: Current Biology. *World J. Surg.* 27: 54–61
 Chen WY, Abatangelo G (1999): Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999 (2): 79–89
 Foster AM, Bates M, Doxford M, Edmonds ME: The Treatment of Indolent Neuropathic Ulceration of the Diabetic Foot with Hyaff an ester of Hyaluronic Acid. EASD, 35th Annual Meeting, Brüssel 1999, Abstract 105, A 29
 Hughes M (2002): The Science of wound Healing. The Oxford European Wound Healing Course Handbook, Positif Press Oxford: 11–19
 Huschka Ch, Gerlach D, Wohlrab J, Wohlrab W (2004): Hyaluronsäure und Haut. In: Trends in Clinical and Experimental Dermatology. Hrsg. Wohlrab J. Vol.3: Hyaluronsäure und Haut. Shaker Verlag Aachen: 129–136
 Lobmann R, Klose S, Lehnert H (2000): Einsatz von Hyaluronsäure bei der Behandlung des diabetischen Fußes. *Klinik Magazin Spezial: Der diabetische Fuß*. Verlag für medizinische Publikationen Stade: 34–36
 Mack JA, Abramson SR, Ben Y, Coffin JC, Rothrock JK, Maytin EV, Hascall VC, Largman C, Stelnicki EJ (2003): Hoxb13 knockout adult skin exhibits high levels of hyaluronan and enhanced wound healing. *FASEB J.* 17 (10): 1352–1354
 Merone A, Severino G, Capone C, Saggiomo G (2001): The Treatment of Face Burns with Jaloskin. *Annals of Burns and Fire Disasters – Vol. XIV:* 178–180
 Meyer K, Palmer JW (1934): The Polysaccharide of the vitreous humor. *J Biological Chem* 107: 629–634

Müller PJ, Peschel G, Ozegowski JH, Hertel W (2004): Hyaluronsäure – ein vielseitiges Biopolymer. In: Trends in Clinical and Experimental Dermatology (Hrsg. Wohlrab J) Vol. 3: Hyaluronsäure und Haut. Shaker Verlag Aachen: 1–54
 Ortonne JP (1996): A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. *J Dermatol Treat* 7: 75–81
 Piatek S, Fahlke J, Bürger T, Halloul Z (1999): Multimodales Wundbehandlungskonzept bei chronischem Ulcus cruris: Topische Hyaluronsäureanwendung und autologe Keratinozytentransplantation. *Medizin & Praxis Heft 3:* 2–5
 Uccioli L and the TissueTech Autograft System Italian Diabetic Foot Ulcer Study Group (2003): Clinical Results Related to the Use of the TissueTech Autograft System in the Treatment of Diabetic Foot Ulceration. *Wounds Vol. 15:* 279–288

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Ralf Lobmann, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, und Dr. med. Stefan Piatek, Klinik für Unfallchirurgie, beide Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie dem Verlag für Medizinische Publikationen Stade, die die Abbildungen 4–9 zur Verfügung gestellt haben. Die Produktfotos stellten dankenswerter Weise die Firmen ConvaTec Vertriebs GmbH München und BioCELL GmbH Wiehl zur Verfügung.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Heinz-Dieter Hoppe
 Maxim-Gorki-Str. 9
 06484 Quedlinburg
 E-Mail: hoppe.qlb@online.de
www.wundheilung.net