

## Einleitung

Eine erhöhte Protease-Aktivität (EPA) kann die Wundheilung stören. Dieses Made Easy beschreibt die Arten von Wunden, bei denen EPA auftreten kann und wie Wunden mit EPA erkannt werden können. Die Methoden, die verwendet werden können, um die Protease-Aktivität soweit zu reduzieren, dass der Heilungsprozess fortschreiten kann, werden ebenfalls diskutiert.

*Autoren: Dissemmond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. Ausführliche Details zu den Autoren finden Sie auf Seite 5.*

## Was sind Proteasen?

Proteasen sind eine Gruppe von Enzymen, die Proteine abbauen. Im Allgemeinen spalten sie ein Protein in zwei oder mehr Teile, und verändern so ihre Struktur. Bei einigen Proteinen führt dies zu einem Funktionsverlust, aber bei anderen zur Aktivierung eines Moleküls, das mit anderen Molekülen in Wechselwirkung treten kann, z. B. ein weiteres Enzym oder ein Rezeptor. Proteasen können ein spezifisches Substrat haben, d. h. sie können nur mit einem bestimmten Protein agieren, sie können aber auch mit einer Vielzahl von Proteinen agieren.

Einige Proteasen nehmen Schlüsselrollen bei der Wundheilung ein. In hohen Konzentrationen wurden einige jedoch mit einem verzögerten Heilungsprozess in Verbindung gebracht. Die wichtigsten Gruppen von Proteasen, die an der Wundheilung beteiligt sind, sind die Matrix-Metalloproteasen und die Serinproteasen.

### Matrix-Metalloproteasen

Matrix-Metalloproteasen (MMP) enthalten alle ein Zink-Atom (daher das Präfix Metallo). Sie spalten bevorzugt die Proteine, aus denen die extrazelluläre Matrix (ECM) besteht, und zusammen können sie auf alle Komponenten der ECM, wie z.B. Kollagen, Elastin und Glykoproteine wirken. Bisher wurden beim Menschen 23 MMPs identifiziert, von denen MMP-1, MMP-2, MMP-8 und MMP-9 im Fokus der Wundforschung stehen<sup>1</sup>.

### Serinproteasen

Zahlreiche Serinproteasen sind am Wundheilungsprozess beteiligt, und dabei vor allem die humane neutrophile Elastase (HNE)<sup>2</sup>. Dieses Enzym kann auf eine breite Palette von Proteinen der ECM und auch auf Entzündungsmediatoren wirken<sup>3</sup>.

## Welche Rollen erfüllen die Proteasen bei der Wundheilung?

Proteasen besitzen eine Reihe von Funktionen in den Entzündungs-, Proliferations- und Remodellierungs-Phasen der normalen Wundheilung. Allgemein lässt sich sagen, dass sie im Rahmen der normalen Wundheilung beschädigte ECM und Fremdmaterial abbauen, und die Bildung neuen Gewebes und einen ordnungsgemäßen Verschluss der Wunde unterstützen. Es ist

jedoch allgemein bekannt, dass ein Überschuss an Proteasen einen nachteiligen Effekt auf die Wundheilung haben kann.

## Wodurch wird die Protease-Aktivität beeinflusst?

Die Produktion und Regulation der Proteasen ist komplex. MMPs werden von Gewebezellen produziert, die am Heilungsprozess beteiligt sind, wie z. B. Neutrophile, Fibroblasten, Endothelzellen und Epithelzellen. Außerdem werden sie im Rahmen des Entzündungsprozesses oder als Reaktion auf eine Infektion auch von Immunzellen erzeugt. Wie der Name schon vermuten lässt, wird HNE durch Neutrophile produziert.

Frisch produzierte MMPs existieren normalerweise in einer inaktiven (pro-MMP)-Form. Anschließend werden sie durch andere Proteasen und Serinproteasen wie HNE aktiviert.

Gewebeinhibitoren der Metalloproteasen (TIMP), die von einer Vielzahl von Gewebezellen produziert werden, hemmen die Aktivierung von pro-MMP und auch die Aktivität der aktivierten MMPs. Der wichtigste Inhibitor von HNE ist der  $\alpha$ -1-Protease-Inhibitor (auch bezeichnet als  $\alpha$ -1-Antitrypsin), das von Makrophagen und Leberzellen sezerniert wird<sup>4</sup>.

Bakterien in Wunden erhöhen die Protease-Aktivität. Die Bakterien verursachen eine Entzündungsreaktion, was die Produktion der Proteasen anregt. Zusätzlich können auch Bakterien Proteasen produzieren<sup>5</sup>.

## Wie beeinträchtigen Proteasen manchmal den Heilungsprozess?

Proteasen sind für den normalen Heilungsprozess wichtig. Es ist jedoch allgemein bekannt, dass die Protease-Aktivität, einschließlich der der MMPs und HNE, in Wunden, die nicht heilen, erhöht ist<sup>6-11</sup>.

Während der normalen Wundheilung nimmt der anfänglich schnelle Anstieg der Protease-Aktivität etwa ab Tag fünf ab. In nicht heilenden Wunden erreicht die Protease-Aktivität höhere Werte, die länger anhalten<sup>12</sup>.

Eine erhöhte Protease-Aktivität kann zur 'ungezielten' Zerstörung von Proteinen, die wichtig sind für die Heilung, wie Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und neu gebildete ECM, führen. Dies kann das Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der ECM stören<sup>5</sup>.

Die schädigende Wirkung der Proteasen kann die Entzündungsreaktion und die Freisetzung von schädlichen reaktiven Sauerstoffspezies weiter stimulieren. Die resultierende überschüssige Protease-Aktivität bewirkt, dass die Wunde in einen Teufelskreis (Cullens Kreis) tritt, was letztlich die Heilung verzögert (Abbildung 1, Seite 2). Eine hohe Keimbelastung der Wunde kann den Teufelskreis durch die Produktion von bakteriellen Proteasen, die die Entzündungsreaktion weiter stimulieren, zusätzlich verstärken.

# EPA Einfach erklärt



## Welche Arten von Wunden werden durch eine hohe Protease-Aktivität beeinträchtigt?

In Studien wurden hohe Protease-Aktivitäten bei chronischen Wunden sehr unterschiedlicher Ätiologie, wie z. B. venösem Ulcus cruris, diabetischem Fußsyndrom, Dekubitus und traumatischen Wunden festgestellt<sup>11,13-15</sup>. Dies deutet darauf hin, dass eine hohe Protease-Aktivität ein Problem des Heilungsprozesses und nicht der Ätiologie der Wunde ist.

## Wie hoch ist zu hoch?

Damit die Ärzte hohe Protease-Werte gezielt behandeln können, müssen sie wissen, ab welcher Höhe die Protease-Aktivität beginnt, Schaden zu verursachen, und wie sich die betroffenen Wunden leicht identifizieren lassen.

Eine aktuelle Studie untersuchte die Korrelation zwischen HNE- und MMP-Aktivität und Heilungsraten bei unterschiedlichen chronischen Wunden<sup>16</sup>. Die Wahrscheinlichkeit der Heilung wurde durch Messen der Veränderungen im Wundgebiet über zwei bis vier Wochen ermittelt. Eine Reduktion von 50 % oder mehr bei diabetischem Fußsyndrom, oder 30 % oder mehr bei venösem Ulcus cruris und Dekubitus wurde als Indikator für die Heilung bewertet.

Die Studie zeigte, dass eine Wunde eine 90%ige Wahrscheinlichkeit besaß, als nicht heilend eingestuft zu werden, wenn die HNE-Aktivität  $\geq 25$  mE/110  $\mu$ l war und/oder die MMP-Gesamtaktivität  $\geq 48$  E/110  $\mu$ l betrug<sup>16</sup>. Eine Protease-Aktivität auf oder über diesem Niveau wurde daher als Indikator für eine erhöhte Protease-Aktivität (EPA) eingestuft und für eine 90%ige Wahrscheinlichkeit auf nicht heilend.

## Wie viele Wunden sind von EPA betroffen?

In multizentrischen Studien in den USA wurde eine Prävalenz von EPA bei 25-28 % der nicht heilenden Wunden festgestellt<sup>15,16</sup>. Die in diesen Studien untersuchten Wunden wurden nach klaren Kriterien,

basierend auf Änderungen im Wundgebiet über zwei bis vier Wochen als nicht heilend eingestuft. In der Analyse der ersten Studie, in der heilende Wunden eingeschlossen wurden, betrug die Prävalenz von EPA 22 %. Darüber hinaus kann EPA möglicherweise in Wunden, unabhängig davon, wie lange sie bestehen, vorkommen und EPA kann in allen gängigen Arten chronischer Wunden vorhanden sein, d. h. venösem Ulcus cruris, diabetischem Fußsyndrom, Dekubitus und traumatischen Wunden<sup>15</sup>.

## Wodurch lässt sich die Prävalenz von EPA möglicherweise beeinflussen?

Die Prävalenz jedes Zustands variiert zwischen Studien aufgrund einer Reihe von Faktoren, z. B. Unterschiede in der untersuchten Population, den Einschlusskriterien und den verwendeten Messmethoden. Deshalb kann die gemessene Prävalenz von EPA in verschiedenen Behandlungsumgebungen von einer Reihe von Faktoren beeinflusst werden, wie:

- ob heilende Wunden eingeschlossen sind
- ob die Kriterien für die Einstufung als nicht heilend konsequent angewendet wurden
- ob die Kriterien für die Einstufung als nicht heilend konsequent angewendet wurden
- ob die Verfahren zur Entnahme und Testung der Probe korrekt befolgt wurden.

## Tests für EPA

Nicht alle Wunden mit verzögerter Heilung haben eine EPA. Daher müssen Ärzte erkennen können, welche Wunden von EPA betroffen sind, um Protease modulierende Strategien effektiv nutzen zu können. Es gibt allerdings keine visuellen Hinweise, die speziell auf EPA schließen lassen, und es ist für die Ärzte nicht möglich, EPA ausschließlich anhand einer visuellen Beurteilung zu erkennen<sup>18,19</sup>. Die Verfügbarkeit eines diagnostischen Tests, den Ärzte verwenden können, um EPA zuverlässig zu erkennen und eine entsprechende Behandlung zu verordnen, hat das Potenzial, die klinischen und wirtschaftlichen Ergebnisse erheblich zu beeinflussen<sup>20-22</sup>. Bis vor kurzem war die Bestimmung der Protease-Aktivität ein Laborverfahren, das zu Forschungszwecken verwendet wurde. Inzwischen ist jedoch ein anwendungsfreundlicher, vor Ort durchführbarer Test für EPA — WOUNDCHEK™ Protease Status (Systagenix) — verfügbar und im klinischen Einsatz.

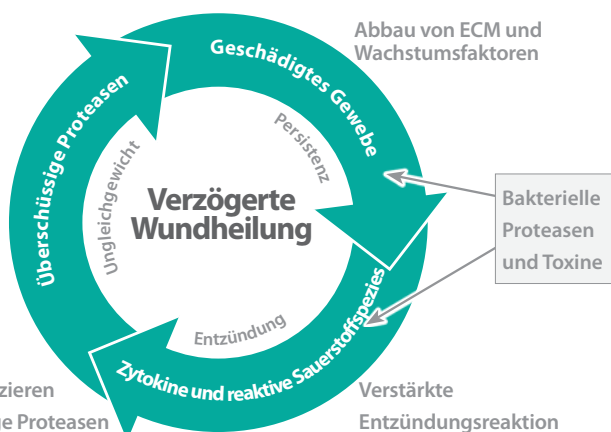
## So verwenden Sie WOUNDCHEK™ Protease Status

WOUNDCHEK™ Protease Status ist ein Test, bei dem die Flüssigkeit von Abstrichen aus chronischen Wunden verwendet wird, und der am Krankenbett durchgeführt werden kann. Der Test dauert ungefähr 15 Minuten.

## Probenentnahme-Protokoll (The Serena Technique®)

- Vor dem Abstrich wird die Wunde mit steriler Kochsalzlösung

Abbildung 1 Cullen Kreis – der Teufelskreis der verzögerten Wundheilung<sup>17</sup>



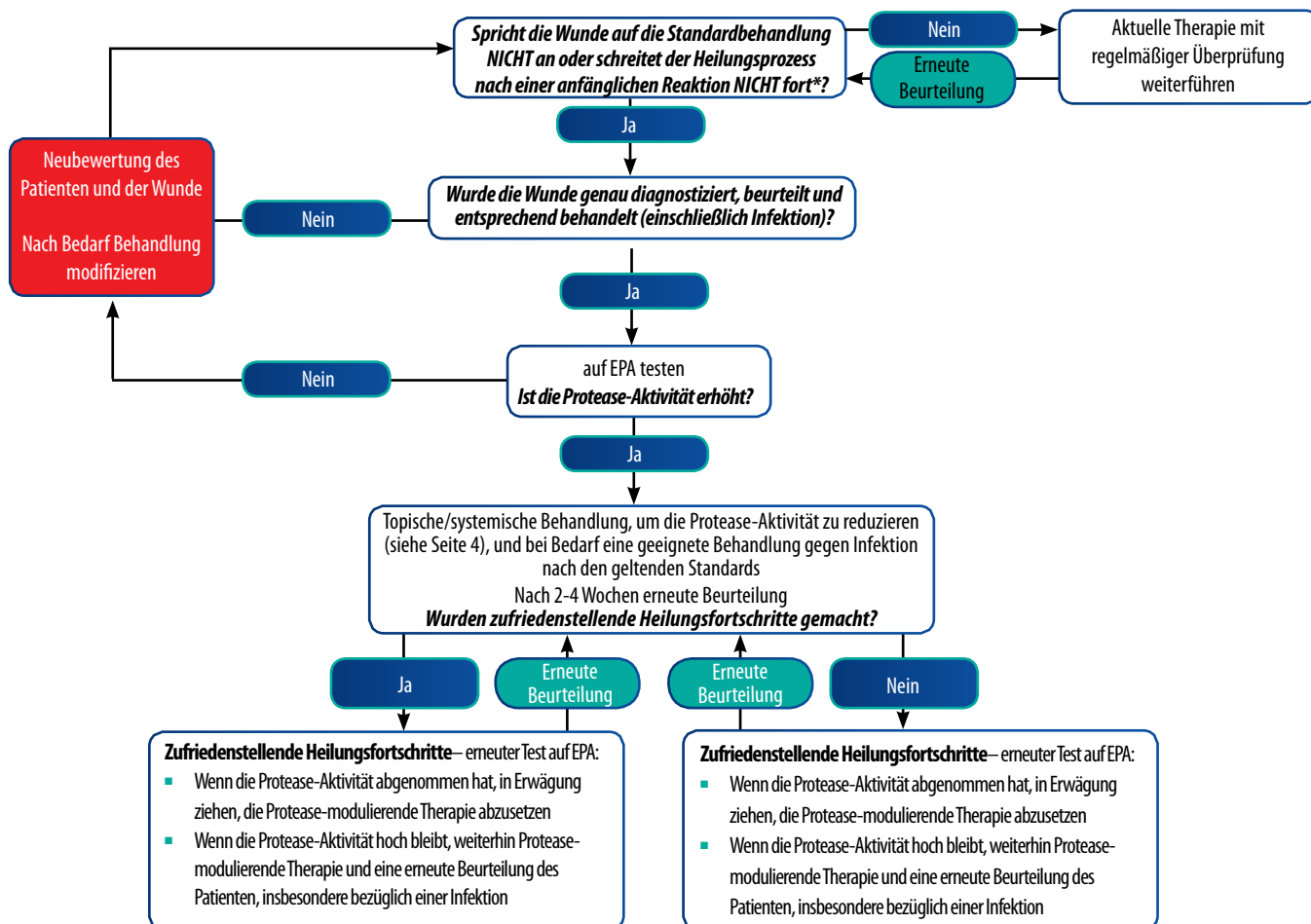
Zellen produzieren überschüssige Proteasen

Abbau von ECM und Wachstumsfaktoren

Bakterielle Proteasen und Toxine

Verstärkte Entzündungsreaktion

Abbildung 2 Ablaufplan zur Durchführung eines EPA-Tests (modifiziert nach <sup>12</sup>)



\*Der Heilungsstatus sollte durch eine frühzeitige umfassende Beurteilung, einschließlich der Erkennung und Korrektur der Ursache(n) für die Wunde beurteilt werden. Heilungsprobleme treten eher bei Patienten mit eingeschränktem Gesundheitsstatus oder mit Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Malignität auf.

gereinigt, um lose Gewebereste, Reste von Therapeutika (z. B. enzymatische Reinigungsmittel, Gele, Kompressen, etc.) und nekrotisches Gewebe zu entfernen. Vor der Probenentnahme darf kein scharfes Debridement der Wunde durchgeführt werden.

- Vor der Entnahme der Probe muss eine komplette Blutstillung erreicht werden.
- Auf den Bereich der Wunde, von dem der Abstrich genommen wird, wird zusätzlich Kochsalzlösung aufgebracht, so dass der Bereich sichtbar feucht ist. Es sollte darauf geachtet werden, dass die Wunde nicht mit übermäßigen Mengen Kochsalzlösung befeuchtet wird. Ansammlungen der Kochsalzlösung müssen vermieden werden. Es dürfen keine anderen Lösungen als Kochsalzlösung verwendet werden, da diese die Testergebnisse beeinträchtigen könnten.
- Die Abstriche nicht an Stellen entnehmen, die Blut, nekrotisches Material, dicken Schorf oder fibrinöses Gewebe enthalten.

- Die Spitze des Tupfers flach auf den Boden der Wunde drücken und mehrmals unter Anwendung von Druck vorsichtig hin und her rollen. Die Spitze des Tupfers weiter hin und her rollen, bis sie sich vollgesogen und verfärbt (hellbraun/gelb) hat.

### Wann sollten wir auf EPA testen?

Ein internationaler Konsens empfiehlt, die Testung auf EPA bei Wunden mit verzögerter Heilung im Rahmen der kontinuierlichen erneuten Beurteilung und Optimierung der Wundversorgung unter Beachtung der lokalen Wundbehandlungsprotokolle durchzuführen (Abbildung 2)<sup>12</sup>.

### Woher wissen wir, wann eine Wunde nicht mehr auf die Behandlung anspricht oder nicht weiter heilt?

Studien haben gezeigt, dass die Fähigkeit zu heilen, d. h. ob eine Wunde auf die Behandlung anspricht oder nicht weiter heilt, anhand



der Verringerung der Wundfläche über zwei bis vier Wochen beurteilt werden kann.

Beim Ulcus cruris und bei Dekubitus wurde eine Verringerung der Wundfläche von 20-40 % in zwei bis vier Wochen als prädiktiv für die Heilung festgelegt<sup>23-26</sup>. Beim diabetischen Fußsyndrom wurde eine Verringerung der Wundfläche von  $\geq 50$  % nach 4 Wochen als prädiktiv für die Heilung festgelegt<sup>27-30</sup>.

### Wann können wir auf EPA testen?

Ein Nicht-Ansprechen auf die Behandlung kann, je nach Wundätiologie, innerhalb von zwei bis vier Wochen erkennbar werden. Daher kann eine Testung auf EPA zwei bis vier Wochen nach Beginn der Standardbehandlung im Rahmen der kontinuierlichen erneuten Beurteilung der Wunde, des Patienten und der Behandlung nützlich sein.

Derzeit ist nicht bekannt, wie schnell EPA nach Entstehen einer Wunde auftreten kann, und daher ist auch noch nicht bekannt, wann es sinnvoll ist, auf EPA zu testen. Eine Studie zur Prävalenz von EPA ergab jedoch, dass EPA in Wunden jeglichen Alters auftreten kann<sup>15</sup>.

Sobald erwiesen ist, dass eine Wunde mit EPA infiziert ist, kann eine geeignete Strategie zur Verringerung der Protease-Aktivität durchgeführt werden. Die Strategie sollte die Behandlungsumgebung und die Bedürfnisse des Patienten und der Wunde berücksichtigen, also ob z. B. auch eine Behandlung für eine bestehende Infektion erforderlich ist (Abbildung 2, siehe Seite 3).

### Was kann gegen EPA getan werden?

Bei der Wahl einer geeigneten Behandlung ist es hilfreich, wenn der Arzt erkennt, dass in einer Wunde mit verzögerter Heilung eine EPA besteht. Die Behandlung zur Verringerung einer erhöhten Protease-Aktivität sollte im Rahmen eines lokalen, umfassenden und geeigneten Beurteilungs- und Wundversorgungsprotokolls erfolgen<sup>12</sup>.

Die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache für die Wunde und alle Faktoren

oder Begleiterkrankungen, die zur Offenhaltung der Wunde beitragen können, müssen zusammen mit einer Optimierung des Wundbetts und des Zustandes des Patienten die Behandlung zur Verringerung der Protease-Aktivität untermauern.

Folgende Ansätze zur Verringerung der Protease-Aktivität können verfolgt werden:

- **Verringerung der Protease-Produktion** durch eine Verringerung der Entzündung, z. B. gegebenenfalls durch:
  - Entfernen von nekrotischem Gewebe aus der Wunde (z. B. Debridement)
  - Verringerung der Keimbelastung der Wunde (z. B. durch antimikrobielle Wundauflagen)
  - Dämpfung der Immunantwort (z. B. oral/topisch Doxycyclin<sup>31</sup> oder Steroide)
- **Entfernung von Proteasen aus dem Wundbett** z. B. Reinigung, absorbierende Wundauflagen und Vakuumtherapie (NPWT)<sup>32</sup>
- **Verringerung der Protease-Aktivität** z. B. durch Wundauflagen aus Kollagen/oxidiertes regeneriertes Cellulose (ORC) (Evidenz siehe unten).

### Protease modulierende Wundauflagen

Es gibt viele Wundauflagen, die als Protease-Aktivität-modulierend vermarktet werden. Einige reduzieren die Protease-Aktivität durch Absorption von Wundexsudat und Entfernen so Proteasen und/oder Entzündungsmediatoren aus dem Wundbett, andere wirken auch direkt durch Bindung oder Inaktivierung von Proteasen<sup>19</sup>.

Es gibt unterschiedliche Niveaus von klinischer Evidenz für Protease-modulierende Wundauflagen. Die Wirkung von einigen Wundauflagen wird nur von in vitro Studien gestützt, während für andere Wundauflagen eine Vielzahl von Beweisen einschließlich der Ergebnisse von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien vorliegen<sup>33,34</sup>.

Bei der Auswahl der Verbandmaterialien, mit denen die Protease-Aktivität moduliert werden soll, müssen die Ärzte eine Formulierung oder eine Kombination von

primären und sekundären Wundauflagen wählen, die auch die anderen Bedürfnisse der Wunde und des Patienten erfüllt. Soll die Wundauflage zum Beispiel für den Einsatz unter Kompression geeignet sein, muss die Wundauflage auch eine antimikrobielle Aktivität haben, weil die Wunde infiziert ist; hat der Patient brüchige Haut, die eine Wundauflage mit geringer Klebekraft erfordert, oder besitzt die Wundauflage die richtige Saugfähigkeit für die Menge des produzierten Exsudats?

Ein internationaler Konsens empfahl, dass Protease-modulierende Wundauflagen für kurze Anwendungen von zwei bis vier Wochen Dauer verwendet werden, worauf eine erneute umfassende Beurteilung durchzuführen ist<sup>12</sup>.

### Kollagen-/ORC-Wundauflagen

Wundauflagen mit Kollagen/ORC verringern bei verschiedenen Arten von chronischen Wunden nachweislich die Aktivität der MMPs und Serinproteasen und auch die Konzentration inflammatorischer Zytokine<sup>2,34-37</sup>.

Eine in vitro Studie zur Wirkung verschiedener Wundauflagen gegen die MMP und Elastase-Aktivität in der Flüssigkeit aus chronischen Wunden mit EPA zeigte, dass Kollagen/ORC und Kollagen/ORC/Silber-Wundauflagen deutlich besser abschnitten, als Wundauflagen, die nur Kollagen oder Nano-Oligosaccharid-Faktor (NOSF) enthielten<sup>38</sup>.

Eine aktuelle, retrospektive Analyse von mit Kollagen/ORC-Wundauflagen mit oder ohne Silber behandeltem Ulcus cruris zeigte, dass Wunden, bei denen zu Beginn der Behandlung EPA bestand, nach 4 Wochen eine um 22 % höhere Ansprechrate zeigten (77 % der Wunden mit EPA sprachen an vs. 63 % aller Wunden in der Studie)<sup>39</sup>. Dies deutet darauf hin, dass die Ansprechraten auf Kollagen-/ORC-Wundauflagen dadurch verbessert werden können, wenn damit gezielt Wunden mit EPA behandelt werden. Die Fallstudie (siehe Seite 5) ist ein Beispiel für den Einsatz einer gezielten Behandlung von EPA mit Kollagen/ORC-Wundauflagen bei einem Patienten mit einem Ulcus cruris.

## Wiederholungstest auf EPA

Ein internationaler Konsens hat vorgeschlagen, dass der Test auf EPA zwei bis vier Wochen nach der erstmaligen Identifizierung der EPA (Abbildung 2, siehe Seite 3) wiederholt werden sollte. Wenn die EPA weiter besteht, sollten die Wunde, der Patient und das Behandlungsschema neu beurteilt werden, vor allem, um herauszufinden, ob eine Infektion vorliegt. Es gibt noch keine klare Aussage darüber, ab wann ein Absetzen der Protease-modulierenden Therapie in Betracht gezogen werden kann, wenn die EPA verschwunden und der Heilungsfortschritt zufriedenstellend ist. Wenn keine EPA mehr vorhanden ist, aber die Wunde immer noch nicht heilt, sollte erneut eine umfassende Beurteilung durchgeführt werden.

## Was wissen wir über EPA und Keimbelastung?

Obwohl die Keimbelastung einer Wunde die Protease-Aktivität erhöhen kann, wird die Diagnose einer Wundinfektion klinisch gestellt und der Nachweis von EPA (d. h. der humanen inflammatorischen Protease-Aktivität) kann nicht als Bestätigung einer erhöhten Keimbelastung der Wunde oder einer Wundinfektion verwendet werden.

Weitere Studien sind notwendig, um die Auswirkungen einer erhöhten Protease-Aktivität aufgrund der Keimbelastung der Wunde zu untersuchen, und ob die Unterscheidung dieser Aktivität von EPA durch verzögerte Wundheilung möglich und relevant ist.

## Was sind die Vorteile von Tests auf EPA und der gezielten Behandlung?

Wunden mit verzögerter Heilung sind für die Gesundheitssysteme und für die Patienten eine enorme Belastung. Es ist logisch, dass ein Test auf EPA, der den Arzt veranlasst, eine geeignete Protease-modulierende Behandlung einzuleiten, finanzielle und soziale Vorteile und eine bessere Auslastung der Ressourcen im Gesundheitswesen mit sich bringt, durch:

- weniger Verbandwechsel
- reduzierten Pflegeaufwand und weniger Arztbesuche
- Vermeidung unnötiger Eingriffe
- Vermeidung von mehr invasiven und teuren diagnostischen Tests, z. B. Wundbiopsien
- frühere Erkennung und Prävention von Komplikationen
- kürzere Gesamtbehandlungsdauer
- Verbesserung der Lebensqualität
- frühere Rückkehr in das Arbeitsleben<sup>12</sup>.

Ein ökonomisches Modell basierend auf dem britischen Gesundheitssystem, in dem 100 chronische Wunden nicht auf EPA getestet wurden, kam zu der Schätzung, dass nicht diagnostizierte EPA etwa zur Verschwendung von £ 126.000 führen könnte<sup>40</sup>.

## Die Zukunft des Testens auf EPA

Da die Forschung weitergeht, wird sich die Rolle für EPA-Tests in der klinischen Praxis weiter entwickeln. Spezielle Schwerpunkte für weitere Studien sind:

- Warum und zu welchem Zeitpunkt des

Heilungsprozesses kann die Protease-Aktivität aus dem Gleichgewicht geraten

- Ob es irgendwelche Unterschiede in den Protease-Profilen von Wunden unterschiedlicher Ätiologien und in den verschiedenen Phasen der Wundheilung gibt
- Der Zusammenhang zwischen EPA und Keimbelastung der Wunde
- Die Auswirkungen der Tests auf EPA und auf den Heilungsprozess und die wirtschaftlichen Ergebnisse sowie ein entsprechendes Protease-Management
- Die Beziehung zwischen dem Alter der Wunde und EPA bei verschiedenen Wundtypen
- Ob es Sinn macht, in akuten Wunden auf EPA zu testen
- Wie Patienten-Faktoren wie Alter und Komorbiditäten die Protease-Aktivität beeinflussen
- Warum auch bei manchen heilenden Wunden EPA auftritt und welche Auswirkungen dies auf die Behandlung hat
- Welches die wirksamsten Behandlungen für EPA sind.

## Angaben zu den Autoren

Dissemond J<sup>1</sup>, Dowsett C<sup>2</sup>, Schultz G<sup>3</sup>, Serena T<sup>4</sup>.

1. Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland
2. Nurse Consultant Tissue Viability, Community Health Newham Directorate, East London NHS Foundation Trust/Tissue Viability Service, East Ham Care Centre, London, UK
3. Professor, Institut für Wundforschung, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universität Florida, Gainesville, Florida, USA
4. Medizinischer Direktor, Pennsylvania North Centers for Advanced Wound Care, Pennsylvania, USA

### FALLSTUDIE: Nicht heilendes Ulcus cruris mit EPA

#### Hintergrund

Herr F, 69 Jahre alt, wurde mit einem nicht heilenden Ulcus cruris am linken Innenknöchel vorgestellt, das auf die Behandlung mit Kompressionstherapie und verschiedenen Wundauflagen nicht angesprochen hatte. Es gab keine Anzeichen einer Wundinfektion. Ein WOUNDCHek™ Protease Status Test zeigte eine erhöhte Protease-Aktivität (EPA).

#### Behandlung

Die Wunde wurde mit einer Protease-modulierenden Kollagen-/ORC-Wundauflage (PROMOGRAN®) und einem mehrlagigen Kompressionsverband behandelt.

#### Ergebnis

Nach einer zweiwöchigen Behandlung hatte sich der Zustand des Wundbetts verbessert und die Wunde an Größe abgenommen. Die Behandlung mit dem Protease-modulierenden Verband wurde beendet und die Wunde war sechs Wochen nach Beginn der Behandlung vollständig verheilt.

Zur Verfügung gestellt von: Dr. Caroline Dowsett, Newham, London



Abb. 1: Ulcus cruris bei Behandlungsbeginn



Abb. 2: Ulcus cruris nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem Protease-modulierenden Verband

## Quellenangaben

1. Moali C, Hulmes DJS. Extracellular and cell surface proteases in wound healing: new players are still emerging. *Eur J Dermatol* 2009; 19(6): 552–64.
2. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of PROMOGRAN®, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 16–25.
3. Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 896–904.
4. Rai RR, Phadke MS. Plasma antiprotease status in different respiratory disorders. *Internet J Pulmon Med* 2007; 7(1): DOI: 10.5580/1d0 Available from <http://tinyurl.com/9wwgeh3>
5. McCarty SM, Cochrane CA, Clegg PD, Percival SL. The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: a focus on the implications of aberrant levels of both host and bacterial proteases in wound healing. *Wound Repair Regen* 2012; 20(2): 125–36.
6. Rao CN, Ladin DA, Liu YY, et al. Alpha 1–antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Invest Dermatol* 1995; 105(4): 572–78.
7. Yager DR, Zhang LY, Liang HX. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743–48.
8. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase–9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase–1 in wound fluids. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26–37.
9. Pirilä E, Korpi JT, Korkiamäki T, et al. Collagenase–2 (MMP–8) and matrilysin–2 (MMP–26) expression in human wounds of different etiologies. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 47–57.
10. Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase–9 (MMP–9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951–61.
11. Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase–9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117–19.
12. International consensus. The role of proteases in wound diagnostics. An expert working group review. London: *Wounds International*, 2011.
13. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S, et al. Analysis of acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Rep Reg* 1999; 7: 442–52.
14. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642–48.
15. Serena T, Harding K, Queen D, et al. *Preliminary results: testing for elevated protease activity in clinical practice*. Poster presented at: Wounds UK, Harrogate, 2012.
16. Serena T, Cullen B, Bayliff S, et al. *Protease activity levels associated with healing status of chronic wounds*. Poster presented at: SAWC, Baltimore, 2012.
17. Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. MMPs Made Easy. *Wounds International* 2009; 1(1): Available from <http://www.woundsinternational.com>
18. Snyder RJ, Cullen B, Nisbet LT. An audit to assess the perspectives of US wound care specialists regarding the importance of proteases in wound healing and wound assessment. *Int Wound J* 2012 Jul 29. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01040.x. [Epub ahead of print]
19. Young T. Using a protease test to inform wound care treatments decisions. *Wounds UK* 2012; 8(4): 74–80.
20. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document*. London: MEP Ltd, 2008.
21. Snyder RJ, Driver V, Fife CE, et al. Using a diagnostic tool to identify elevated protease activity levels in chronic and stalled wounds: a consensus panel discussion. *Ostomy Wound Manage* 2011; 57(12): 36–46.
22. Strohal R, Dissemond J, Hastermann K, et al. The role of a point-of-care protease test in wound diagnostics. *WundManagement* 2012; 6(Suppl): 1–12.
23. Arnold T, Stanley JC, Fellowes EP, et al. Prospective, multicenter study of managing lower extremity venous ulcers. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 355–62.
24. Tallman P, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. *Arch Dermatol* 1997; 133(10): 1231–34.
25. Günes UY. A prospective study evaluating the pressure ulcer scale for healing (PUSH tool) to assess stage II, stage III and stage IV pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(5): 48–52.
26. Gelfand JM, Holstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1420–25.
27. Sheehan P, Jones P, Caselli D, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1879–82.
28. Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1696–700.
29. Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsmayer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing – analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009; 33(2): 49–53.
30. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(3): 44–50.
31. Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs* 2010; 11(4): 336–44.
32. Kirby M. Negative pressure wound therapy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007; 7: 230–34.
33. Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Benítez-Montesinos JV, et al. [Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]. *Cir Esp* 2007; 82(1): 27–31.
34. Gotttrup F, Cullen BM, Karlsmark T, et al. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Repair Regen* 2013; 21(2): 216–25.
35. Smeets R, Ulrich D, Unglaub F, et al. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008; 5(2): 195–203.
36. Cullen B, Kemp L, Essler L, et al. Rebalancing wound biochemistry improves healing: a clinical study examining effect of PROMOGRAN®. *Wound Repair Regen* 2004; 12(2): A4.
37. Cullen B, Ivins N. PROMOGRAN® & PROMOGRAN Prisma® Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3): Available from <http://www.woundsinternational.com>
38. Cullen B, Gibson M, Bartle C, et al. An *in vitro* model to evaluate the ability of collagen/ORC dressings to rebalance the non-healing wound environment. Poster presented at: SAWC, Baltimore 2012.
39. Cullen B, Gibson M, Nesbit L. Targeted use of protease modulating dressings improves clinical outcomes. Presented at Wounds UK, Harrogate 2011.
40. Dowsett C. The role of wound diagnostics in treating chronic wounds predictably and cost-effectively. In: *Evidence-based wound management in primary care*. Surrey: Global Business Media 2013:10–11. Available at: [www.primarycarereports.co.uk](http://www.primarycarereports.co.uk)

**Unterstützt durch einen Fortbildungszuspruch von Systagenix. Die in diesem "Made Easy" zum Ausdruck gebrachten Ansichten entsprechen nicht zwangsläufig den Ansichten von Systagenix.**

## Zusammenfassung

Wunden mit erhöhter Protease-Aktivität (EPA), bei denen deshalb das Risiko einer verzögerten Heilung besteht, können nun ohne weiteres mit dem am Patienten verwendbaren WOUNDCHEK™ Protease Status Test identifiziert werden. Wunden, bei denen EPA nachgewiesen wurde, können gezielt behandelt werden, um die Protease-Aktivität zu modulieren mit der Erwartung, dass dadurch sowohl die klinischen und wirtschaftlichen Ergebnisse verbessert werden.

### Angaben zum Zitieren dieser Publikation:

Dissemond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. EPA Made Easy. *Wounds International* 2013; 4(1): Erhältlich unter <http://www.woundsinternational.com>