

Νεότερες Θεραπείες για τα διαβητικά έλκη κάτω άκρων

A. Βέβες

Η θεραπεία των τραυμάτων και ελκών μέχρι σήμερα είναι κυρίως εμπειρική και βασίζεται στην εμπειρία των νοσηλευτών. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες όμως, εκτεταμένη έρευνα γύρω από τη φυσιολογία της επούλωσης των τραυμάτων έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών η αποτελεσματικότητα των οποίων αξιολογείται με τη διεξαγωγή καλώς σχεδιασμένων κλινικών μελετών¹⁻⁴. Τα κύρια χαρακτηριστικά μίας επαρκούς μελέτης που μπορεί να οδηγήσει σε έγκριση μίας νέας θεραπείας είναι ότι πρέπει να είναι πολυκεντρική, να περιλαμβάνει ικανοποιητικό αριθμό ασθενών, να έχει ουσιαστικά τελικά σημεία το οποία καθορίζονται στην αρχή της μελέτης (το πιο βασικό από τα οποία είναι η συχνότητα πλήρους επούλωσης του έλκους) και να εφαρμόζεται η πρόπευσα στατιστική ανάλυση.

Αυξητικοί παράγοντες

Μπεκαπλερμίνη (Regranex®)

Η μπεκαπλερμίνη παρασκευάζεται με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA και είναι ακριβώς η ίδια πρωτεΐνη με τη BB ισοένζυμο του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα PDGF. Μία πρόσφατη πολυκεντρική, καλά σχεδιασμένη μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι θεραπεία με μπεκαπλερμίνη αύξησε τη συχνότητα πλήρους επούλωσης κατά 43% (50% επούλωση στους ασθενείς με ενεργό θεραπεία έναντι 35% στους μάρτυρες) σε 20 εβδομάδες θεραπείας. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην έγκριση της μπεκαπλερμίνης για κλινική χρήση⁵.

Ένας μεγάλος αριθμός αυξητικών παραγόντων έχει δοκιμασθεί στο παρελθόν ή ευρίσκεται στο στάδιο των δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των: Vascular Endothelial Growth (Permeability) Factor (VEGF), CT-102 Activated Platelet Supernatant, Arginine-Glycine-Aspartic Acid (RDG) Peptide Matrix, Basic Fibroblast Growth Factor και Granulocyte-Colony Stimulating Factor. Καθώς όμως δεν υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους η χρήση τους στη καθημερινή πράξη δεν συνιστάται προς το παρόν.

Επιθέματα

Ένας μεγάλος αριθμός επιθεμάτων είναι σήμερα διαθέσιμος για την επίδεση του διαβητικού έλκους. Το βασικά χαρακτηριστι-

Chief of the Diabetic Foot Depart.
Department of Medicine,
Beth Israel Deaconess Medical
Center, Harvard Medical School,
Boston, MA

κά ενός αποτελεσματικού επιθέματος είναι ότι πρέπει να διατηρεί το τραύμα υγρό και να αποφεύγει τον τραυματισμό του κοκκιωματώδους ιστού στις αλλαγές του τραύματος. Η γενική συναίνεση στις ΗΠΑ σήμερα είναι ότι μία κοινή γάζα εμβαπτισμένη με φυσιολογικό ορό είναι η ενδεικνυόμενη επιλογή⁶. Νεότερα επιθέματα μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά αλλά η σχέση του κόστους προς το όφελος θα πρέπει να εξετασθεί πριν συσταθούν για κλινική χρήση⁷.

Ισοδύναμα Ζώντος Δέρματος, IZA (Living Skin Equivalents)

Τα IZA είναι παράγωγα της βιοτεχνολογίας, ενός από τους σημαντικότερους κλάδους της ιατρικής σήμερα. Η βασική αρχή της παραγωγής τους είναι ότι προέρχονται από βιολογικά υλικά τα οποία συνδέονται λειτουργικά με τους ιστούς του σώματος και δημιουργούν μόνιμα λειτουργικά υποκατάστατα των αρχικών ιστών. Τα διαβητικά έλκη είναι μία από τις πρώτες παθήσεις στις οποίες δοκιμάστηκαν τα IZA

Dermagraft

Το Dermagraft παράγεται από ινοβλάστες προερχόμενους από την ακροποσθία περιτομηθέντων νεογνών. Οι ινοβλάστες εμβαπτίζονται σε ένα πολυμερικό σκελετό που τους επιτρέπει να πολλαπλασιασθούν και να παράγουν ένα μεγάλο αριθμό αυξητικών παραγόντων και άλλων κυτταρικών πρωτεϊνών ώστε το τελικό προϊόν είναι παρόμοιο με το δόριο του ανθρώπινου δέρματος.

Το Dermagraft ήταν το πρώτο IZA που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του διαβητικού έλκους. Αρχικές μελέτες έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά προβλήματα με τη παραγωγή μεταβολικώς ενεργού προϊόντος κατά τη διεξαγωγή της κύριας πολυκεντρικής μελέτης δεν επέτρεψαν τη διεξαγωγή οριστικών αποτελεσμάτων και την έγκρισή του για κλινική χρήση⁸. Πρόσφατα όμως μία άλλη μελέτη η οποία δεν έχει δημοσιευθεί ακόμα έδειξε θετικά αποτελέσματα που οδήγησαν στην έγκριση του Dermagraft στις ΗΠΑ.

Graftskin (Apligraf®)

Το Apligraf παράγεται από ινοβλάστες και κερατινοκύτταρα που προέρχονται επίσης από την ακροποσθία περιτομηθέντων νεογνών. Οι ινοβλάστες εμβαπτίζονται σε βόειο κολλαγόνο. Το Apligraf είναι σχεδόν όμοιο με το ανθρώπινο δέρ-

μα και αποτελείται από δύο στιβάδες, το δόριο και την επιδερμίδα. Το Apligraf παρασκευάζει όλες τις πρωτεΐνες και αυξητικούς παράγοντες που παράγονται από το ανθρώπινο δέρμα κατά τη διάρκεια της επούλωσης του τραύματος.

Μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι εβδομαδιαία θεραπεία με Apligraf μέχρι πέντε εβδομάδες αύξησε τη συχνότητα επούλωσης σε 56% σε σύγκριση με 38% στους μάρτυρες (59% σχετική αύξηση)⁹. Ο χρόνος επούλωσης μειώθηκε σε 65 ημέρες σε σύγκριση με 90 ημέρες στους μάρτυρες. Η συχνότητα των επιπλοκών όπως οστεμυελίτιδα στο υπό θεραπεία έλκος και ακρωτηριασμός στο υπό θεραπεία κάτω άκρο επίσης παρουσίασε σημαντική μείωση. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην έγκριση του Apligraf για τη κλινική χρήση στη θεραπεία του διαβητικού έλκους στις ΗΠΑ.

Συμπεράσματα

Νέες θεραπείες για το διαβητικό έλκος έχουν αρχίσει να δείχνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι οι θεραπείες αυτές είναι επικουρικές της κύριας θεραπείας που είναι διαθέσιμη σήμερα. Αυτή αποτελείται από εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό του τραύματος, αντιμετώπιση της λοίμωξης, αποφυγή εφαρμογής βάρους στο έλκος και χειρουργικής αντιμετώπισης τυχόν υπάρχουσας αρτηριακής αποφρακτικής νόσου. Επίσης, καθώς οι νέες θεραπείες έχουν υψηλό κόστος, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε δύσκολες περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Pham HT. Wound Care in diabetic foot ulceration. *Wounds* 2000; 12(Suppl B): 82B-89B.
2. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 850-7.
3. Jude EB, Boulton AJ, Ferguson MW, Appleton I. The role of nitric oxide synthase isoforms and arginase in the pathogenesis of diabetic foot ulcers: possible modulatory effects by transforming growth factor beta 1. *Diabetologia* 1999; 42: 748-57.
4. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res.* 1999; 291: 93-9.
5. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human plate-

- let-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-7.
6. *Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care*. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1999; 22: 1354-1360.
 7. *Veves A, Sheehan P, Pham TH*. A comparison of a new topical treatment, Promogran® versus standard treatment in the management of diabetic foot ulcers Archives of Surgery (In Press).
 8. *Pollak RA, Edington H, Jensen JL, Kroeker RO, Gentzkow GD and the Dermograft Diabetic Ulcer Study Group*. A Human Dermal Replacement for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers Wounds 1997; 9: 175-83.
 9. *Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, for the Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study*. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in treating diabetic foot ulcers in a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 290-295.