

# NexoBrid™: nový preparát pro enzymatickou nekrolýzu u pacienta s termickým traumatem

Břetislav Lipový<sup>1,2</sup>, Jakub Holoubek<sup>1,2</sup>, Nikola Ševčíková<sup>1</sup>, Filip Raška<sup>1</sup>, Ivan Suchánek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Odstranění nekrotické tkáně u pacientů s hlubokými popáleninami představuje jeden ze základních úkonů, které usnadňují následující fázový postup v hojení rány. Perzistující nekrotická tkáň v lůžku rány představuje excelentní růstové médium pro celou řadu potenciálně patogenních mikroorganismů. Dnes existuje několik možností odstranění této nekrózy. V kazuistice představujeme nejnovější metodu, jejímž mechanismem účinku je enzymatická nekrolýza, při které dojde k selektivnímu rozpuštění nekrotické tkáně s ponecháním viabilní spodiny.

**Klíčová slova:** popáleniny, enzymatická nekrolýza, NexoBrid™.

## NexoBrid™: a novel agent for enzymatic necrolysis in a patient with thermal injury

Removal of necrotic tissue in patients with deep burns is one of the fundamental steps that facilitate the subsequent multi-phased process in wound healing. Persisting necrotic tissue in the wound bed represents an excellent growth medium for a number of potentially pathogenic microorganisms. Currently, there are several ways of removing this necrosis. The case report presents the latest method whose mechanism of action is enzymatic necrolysis, wherein selective dissolution of necrosis with preservation of viable underlying tissue occurs.

**Key words:** burns, enzymatic necrolysis, NexoBrid™.

## Úvod

Popálení představuje z epidemiologického pohledu jeden z nejčastějších typů úrazu nejen v rozvojových, ale také v rozvinutých zemích. Mnozí popálení pacienti si nesou stigma v podobě jizev po celý život. Když v průběhu 60. let minulého století byla díky Zoře Janžekovičové zavedena do lokální terapie tzv. tangenciální nekrektomie s promptním uzávěrem vzniklého defektu dermo-epidermálním štěpem, došlo k dramatickému zvýšení šance na přežití zejména u pacientů, u kterých byla díky popálení prezentována nekrotická tkáň (1).

Odstranění devitalizované tkáně je důležité ze dvou základních důvodů. Tím prvním je usnadnění fázového postupu v hojení rány a tím druhým je poté redukce rizika rozvoje in-

fekční komplikace v oblasti popálené plochy („burn-wound infection/sepsis“) (2). Nekróza představuje excelentní růstové médium pro množení celé řady potenciálně patogenních mikroorganismů, které dále negativně ovlivňují správný postup v hojení rány, a navíc mohou při rozšíření lokálního procesu vést k rozvoji systémové infekce neboli sepse (3). Požadavky na samotnou nekrektomii se za poslední desetiletí nijak zásadně nezměnily. Mezi zásadní atributy úspěšného přístupu k nekrektomii patří selektivnost (tedy odlišení mezi nekrotickou a viabilní tkání), rychlost a efektivita.

Debridement je původně frankofonní název, který nemá jednoznačný ekvivalent v českém jazyce. Jedná se o postup, kterým se odstraňují z povrchu rány zbytky odumřelých tkání (debris

= zbytek) (4, 5). Ideální preparát pro debridement by měl splňovat následující podmínky a tedy být:

- **Bezpečný:** tj. bez lokálních i systémových vedlejších reakcí a pokud je to možné také bez doprovodného krvácení
- **Selektivní:** tedy odstranění pouze devitalizované tkáně, bez poškození okolní viabilní tkáně
- **Efektivní:** odstranění devitalizované tkáně, optimálně v rámci jedné aplikace
- **Rychlý:** časová náročnost na odstranění nekrózy se jeví jako zásadní parametr z pohledu minimalizace rizika rozvoje lokální i systémové infekce
- **Jednoduchý** v manipulaci, skladování, transferu a aplikaci
- **Levný**

NexoBrid™ je preparát, který způsobuje enzymatickou nekrolýzu nebo také debridement podle toho v jaké indikaci je u konkrétního pacienta použit. V kazuistice prezentujeme případ použití NexoBridu™ u mladého muže s hlubokými popáleninami dominantně se prezentujícími v oblasti obou horních končetin. Lokální stav byl komplikován cirkularitou popálenin v oblasti předloktí na obou končetinách. Za normálních okolností by si tento stav mohl vyžádat escharotomii (uvolňující nářez) v prevenci rozvoje tzv. „Burn-induced compartment syndrome (BICS)” (6). Díky včasnému použití NexoBridu™ jsme escharotomii nemuseli provádět a plochy se nakonec zhojily spontánně.

## Kazuistika

### Anamnéza

Pacient se s ničím neléčí, dispenzarizace jen na spádovém pracovišti infekčního lékařství z důvodu splenektomie, kterou pacient podstoupil v roce 2012. Důvodem splenektomie byla auto-nehoda s následným krvácením do dutiny břišní a dále také frakturou žeber a pneumothoraxem.

Pacient je kuřák, udává asi 15 cigaret denně, alkohol dle vlastních slov neužívá.

### Nynější onemocnění

K popálení došlo z důvodu vzplanutí a následnému výbuchu montážní pěny v uzavřené místnosti. Primárně nebyl nikde ošetřen, pouze doma popálené plochy chladil. Následující den pro progresi stavu ošetřen na spádové chirurgické ambulanci a z důvodu lokalizace a rozsahu popálení doporučena další terapie v popáleninovém centru.

### Lokální obraz

Dominantní lokalizací popálení byly obě horní končetiny. Popáleniny byly cirkulární a jejich hloubka byla vstupně hodnocena jako gr. IIa–b. Dále byla popálenina lokalizovaná v oblasti obličeje, kde charakteru pouze zarudnutí. V oblasti horních dýchacích cest bez jednoznačných známek svědčících pro inhalační trauma. Celkový rozsah popálené plochy byl 11 % TBSA (Total Body Surface Area).

### Terapie za hospitalizace

Vzhledem k cirkularitě popálených ploch jsme iniciálně zvažovali provedení escharotomie (uvolňujících nářezů) v prevenci kompromita-

ce perfuze krve směrem do periferie. Nicméně, i vzhledem k dobré spolupráci pacienta, jsme zvolili novou metodiku promptního a časného odstranění devitalizované tkáně pomocí enzymatického debridementu a nekrolýzy. Jako nejoptimálnější preparát, který je v současné době na českém trhu k dispozici, byl zvolen NexoBrid™.

Pro zajištění jeho maximální efektivity je zapotřebí několik více či méně specifických úkonů. Před samotnou aplikací preparátu je nutno minimálně po dobu 60 minut plochu navlhčit sterilním roztokem (fyziologický roztok, antiseptikum ev. jiné). Následně byl u pacienta aplikován samotný NexoBrid™. Ten je dodáván v balení ve dvou hmotnostech (2 g a 5 g). V každém balení je obsažen lyofilizovaný prášek spolu s gelem o hmotnosti 20 g, ev. 50 g v návaznosti na balení. Pro potřeby samotné aplikace se musí nejdříve obě komponenty promísit tak, aby vznikla homogenní struktura gelu, který se následně v tenké vrstvě aplikuje na samotnou nekrózu (obr. č. 1, 2).

Na okolí kožního defektu je aplikována např. vazelína z důvodu mechanické bariéry. Ošetřená plocha se poté uzavře v okluzivním krytí po dobu 4 hodin. Pouze takto je zajištěna požadovaná efektivita tohoto preparátu.

Po 4 hodinách došlo k odstranění okluzivního krytí spolu s gelem obsahující rozpuštěnou nekrózu (obr. č. 3).

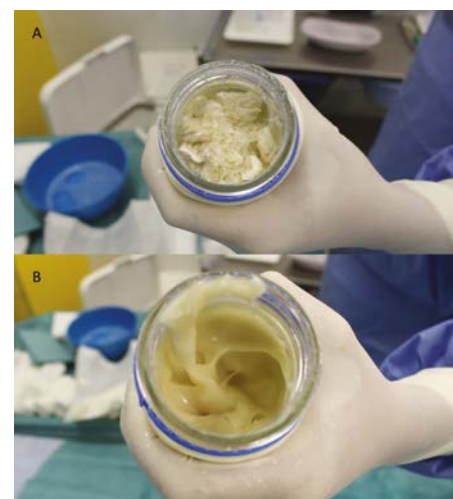
Zbývající detritus v lůžku rány byl šetrně mechanicky ošetřen a dále následovala fáze, která je dle výrobce důležitá z pohledu stabilizace obnažené dermis, kdy se do defektu opět aplikuje navlhčený mul se sterilním roztokem – tzv. „moisturizing

period“ po dobu dvou hodin. Po této době se na defekt dále nanese krytí dle zvyklosti jednotlivých pracovišť v rámci podpory diferenciací a proliferace keratinocytů (konzervativní uzávěr rány).

Je nutno poznamenat, že klíčovým faktorem nejen v rámci aplikace NexoBridu™ je dostatečná analgetizace. Zejména při samotné manipulaci, tedy aplikaci a následnému odstranění, se jedná o proces bolestivý. V rámci enzymatické nekrolýzy je na naší klinice zaveden analgetický protokol, který byl aplikován také u pacienta. Půl hodiny před aplikací NexoBridu™ byl pacientovi podán pyritramid v dávce 15 mg i.m., doplněn o 2,5 g metamizolu i.v. a po 4 hodinách byl podán paracetamol v dávce 1 g.

V indikaci po enzymatické nekrolýze se v rámci našeho pracoviště osvědčily biologické kryty (alogenní či xenogenní) v rámci systema-

**Obr. 1.** Proces smíchání lyofilizovaného prášku a gelu (A), homogenizovaný gel připravený k aplikaci do kožního defektu (B)



**Obr. 2.** NexoBrid™ aplikovaný do oblasti kožního defektu s nekrózou. Okolí je kryto bílou vazelínou. Příprava okluzivního krytí



tické lokální péče. Tyto kryty usnadňují další pokrok ve fázovém postupu v hojení rány. U pacienta byla aplikována Xe-Derma® (xenogenní acelulární dermální matrix z bovinního kolagenu). Její aplikace byla jednorázová a postupně byla odstraněna až v případě kompletního podepitelizování defektů. Průběh celého hojení je znázorněn na obrázku č. 4.

Všechny defekty se u pacienta zhojily per primam bez infekčních komplikací během 14 dní (obr. č. 5).

Celková doba hospitalizace pacienta byla 17 dní, dále byl pacient propuštěn do domácí péče. Při propuštění zhojené plochy klidné, hybnost horních končetin v normě, neurocirkulačně do periferie bez kompromitace.

Pacient obdržel elastické návlaky zhotovené na míru z důvodu mechanické ochrany před poraněním a lepšímu vyžrávání ploch (maturace jizev).

## Diskuze

Proteázy, také známé jako peptidázy nebo proteinázy, jsou skupinou enzymů schopných provést proteolýzu (7). Tato skupina enzymů je dále dělena do sedmi podskupin (kategorií). Některé z těchto enzymů jsou izolovány také z rostlin. Do skupiny nejlépe prozkoumaných rostlinných proteáz patří papain z papayi (*Carica papaya*), ficin z fíku (*Ficus spp.*) a bromelain z ananasu (*Ananas comosus*) (8).

Obecně se dá říci, že obsah proteáz v rostlinách kolísá v souvislosti s jejich zralostí. Ve většině případů platí, že nezralé ovoce obsahuje vyšší koncentraci proteáz. U ananasu je to ovšem naopak, nejvyšší koncentraci proteáz obsahuje zralé ovoce. Bylo zjištěno, že v ananasu jsou obsaženy minimálně čtyři cysteinové endopeptidázy (bromelain společně s anainem a comosainem jsou nejdůležitější zástupci) (9). V samotné rostlinné fyziologii hraje bromelain klíčovou a specifickou roli jako protein chránící ananas po celou dobu růstu a zrání.

Bromelain prokázal velmi široké účinky na lidský organismus, např. reverzibilní inhibice agregace trombocytů, posílení absorpce jiných léků, zejména antibiotik, léčba bronchitidy, sinusitidy a také hlubokého popálení (10).

V rámci ananasu, ale existují různé typy bromelainu. V ovoci obsažený bromelain je odlišný ve své struktuře a v některých imunologických aspektech.

Dodnes stále chybí přesné zobrazení trojrozměrné struktury jednotlivých typů bromelainu (11).

NexoBrid™ obsahuje lyofylovaný, purifikovaný proteolytické proteiny s potencionovanou specifickou enzymatickou aktivitou.

Nejdůležitější zástupce z těchto proteolytických enzymů je bromelain, který se získává z kmene ananasu. Tato skutečnost se jeví jako klíčová. Kmen ananasu představuje levný substrát, protože se jedná o odpad.

**Obr. 3.** Čtyři hodiny po aplikaci NexoBridu™, kompletně provedená nekrolýza s obnaženou dermis z dorsální strany (A) a volárně (B)



**Obr. 4.** Průběh hojení popálené plochy. (A) Iničiální snímek s nekrózou, (B) spodina po provedení nekrolýzy s obnaženou dermis po 4 hodinách po aplikaci NexoBridu™ a 2 hodinách tzv. „moisturizing period“, (C) plocha 6 dní po provedení nekrolýzy a aplikaci Xe-Derma®, (D) plocha 9 dní po provedení nekrolýzy a aplikaci Xe-Derma®





**Obr. 5.** Zhojené defekty 14 dní po provedení nekrolýzy, zbývající části biologického krytu se postupně odloučily. Spodina s kompletní reepitelizací (A) dorsální, (B) volární část



**Tab. 1.** Porovnání výhod a nevýhod hlavních současných metod v odstranění devitalizovaných tkání u popálených pacientů

	Chirurgická nekrektomie	Chemická nekrektomie	Enzymatická nekrolýza
+	Proveditelná časně po úrazu Menší poškození kontury těla (tangenciální nekrektomie) Po hematologické přípravě možnost odstranění většího rozsahu (i přes 20 % TBSA) Celosvětově standardizovaná metoda	Selektivita Efektivita Jednoduchost aplikace Cena Respektuje konturu těla Šetrná k dětem i starším pacientům Antimikrobiální efekt	Proveditelná časně po úrazu Selektivní Respektuje konturu těla Šetrná k dětem i starším pacientům (u dětí probíhá nyní klinické hodnocení) Aplikace pouze 4 hodiny Možno provést bez nutnosti celkové anestezie
-	Velké krevní ztráty (hemokoagulační rozvrat) Dekonfigurace těla (fasciální nekrektomie) Nutné provedení v celkové anestezii (bolestivost / pouze menší rozsahy je možno provádět v lokální anestezii)	Nedostatek neutrofilů Maximální rozsah jedné aplikace je 10 % TBSA Bolestivost Výrazná zánětlivá reakce Alergické reakce Nižší efektivita (zejména při nekróze tukové tkáně) Nutnost dvoudenní aplikace Efektivní až cca po týdně po popálení	Bolestivost Alergické reakce Nutná opakovaná aplikace u hlubších nekrotizací Cena

Efektivita enzymatického debridementu pomocí bromelainu je známá již od roku 1964, kdy Klein a spol. poprvé referovali o tomto pre-

parátu, nicméně jejich výsledky byly sice slibné, ale ne konzistentní (12). Další bádání v této oblasti přineslo úspěch až v případě vyvinutí

nové metody v extrakci a purifikaci proteinu a vytvoření vysoce efektivního preparátu s názvem „Debridasa“, 1983 Houck et al. (13).

Od roku 2000 je publikováno několik prací, které poukazují na vysokou efektivitu (animální modely i klinické hodnocení) preparátu obsahujícího bromelain (Debridasa, Debrasa, NexoBrid™) v rámci topické aplikace u hlubokých popálenin (14, 15).

Bromelain ovšem není jediný proteolytický enzym, který se zkoušel v minulosti v rámci lokální péče u pacientů s termickým traumatem. První pokusy s proteolytickými enzymy ve wound-managementu byly učiněny již ve 40. letech minulého století, kdy byl poprvé použit papain. Zajímavostí je, že se papain spolu s ureou a chlorofylem používá v některých zemích dodnes pod obchodním názvem (Panafil®). Jeho zásadní nevýhodou je rychlost nekrolýzy, která mnohdy přesahuje i 3 týdny (16).

Proteolytické enzymy se získávaly také z bakterií (hemolytický streptokok – streptokinasa, preparát s názvem Varidase® je stále registrován v Jižní Korei a Taiwanu) (17). Dalším typickým reprezentantem této skupiny je proteáza získaná z *Bacillus subtilis* (Travase®). Nicméně i u této proteázy byly publikovány závěry, že efektivita nenaplnila původní očekávání (18).

Jinou roli hraje kolagenáza získaná z *Clostridium histolyticum* (Santyl®, Iruxol Mono®). Jedná se o preparát, který je znám již od 50. let minulého století a používá se dodnes. Spektrum jeho indikací je velmi široké a zahrnuje nejen rány akutní, ale také chronické. Zásadní nevýhodou je opět v rychlosti nekrolýzy, která je reportována na více než 2 týdny a nutnost relativně častých re aplikací 1–2 dny (19).

Do výčtu testovaných proteáz, ovšem bez kýženého efektu, lze také zařadit trypsin, chymotrypsin, fibrolysin-deocyribonukleáza, vibriolysin a ficin (20).

Paradoxně k rozvoji semichirurgických či nechirurgických forem v odstranění nekrotizovaných tkání vedou nevýhody, které jsou asociované s klasickou chirurgickou nekrektomií (tangenciální či fasciální). Mezi základní nevýhody chirurgického přístupu v odstranění devitalizované tkáně patří neselektivnost. Během samotného výkonu nejsme schopni jednoznačně odlišit viabilní a nekrotickou tkáň. Máme tedy v případě chirurgické nekrektomie možnost zvolit

ze dvou základních přístupů. První z nich je defenzivní, kdy se snažíme odstraňovat pouze jednoznačně nekrotické útvary, nicméně tento přístup je zatížen ponecháním zbytkových nektróz v lůžku rány a vyžaduje další nekrektomii nebo debridement. Tedy tato technika je časově velmi náročná. V druhém přístupu naopak preferujeme agresivní nekrektomii s uzávěrem lůžka rány, optimálně v rámci tzv. single step procedury, tedy během jednoho výkonu v celkové anestezii. Pochopitelně tento postup je jednoznačně časově benefiční pro pacienta i ošetřující personál, nicméně základní problém tkví ve skutečnosti, že se spolu s nekrotickou tkání odstraní také velké množství tkáně viabilní, která může zlepšit funkční a estetický výsledek celé lokální terapie. U tohoto přístupu je také nejvíce akcentována proble-

matika dekonfigurace tělesného schématu, a s tím spojené riziko zásadní změny v kvalitě života (21). Nicméně přesto zůstává chirurgická nekrektomie celosvětovým standardem v odstranění hlubokých nektróz u popálených pacientů. Metoda enzymatické nekrektomie se jeví spíše jako doplnění metody chirurgické nekrektomie u defektů, u kterých je nutno zajistit efektivní debridement.

V rámci dostupného výčtu současných možností je nutno doplnit seznam o chemickou nekrektomii, která má na našem pracovišti dlouholetou tradici. Používají se zejména dvě koncentrace kyseliny benzoové (20% a 40%) s tím, že 40% koncentrace je jednoznačně preferována. I tato metoda je ovšem zatížena celou řadou nevýhod. Výhody a nevýhody jednotlivých metod jsou shrnuty v tabulce č. 1.

## Závěr

Obecně platí, že použití NexoBridu™ představuje bezpečnou a efektivní alternativu k zavedenému standardu přístupu k popálené ploše.

Nicméně v současné době jsou stále omezené zkušenosti v rámci použití u pacientů nad 65 let. Zatím tento preparát není indikován pro použití u pacientů do 18 let (probíhající klinické hodnocení). Evropská lékařská agentura (EMA) v současné době schválila použití NexoBridu™ u dospělých pacientů v rozsahu do 15 % TBSA.

### Potenciální konflikt zájmu

*Autor je hlavním zkoušejícím ve dvou klinických hodnoceních týkajících se aplikace NexoBridu™ u dospělé populace (MW2010-03-02 – DETECT Study) a u dětí (MW2012-01-01 – CIDS Study).*

## LITERATURA

1. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1970 Dec; 10(12): 1103–1108.
2. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr; 19(2): 403–434.
3. Belba MK, Petrela EY, Belba AG. Epidemiology and outcome analysis of sepsis and organ dysfunction/failure after burns. *Burns*. 2017 Sep; 43(6): 1335–1347. doi: 10.1016/j.burns.2017.02.017.
4. Steed DL. Debridement. *Am J Surg*. 2004 May; 187(5 A): 715–745.
5. Herndon DN. Total burn care. Enzymatic debridement of burn wounds. Elsevier Health Sciences, 2017.
6. Krieger Y, Rosenberg L, Lapid O, Glesinger R, Bogdanov-Berezovsky A, Silberstein E, Sagi A, Judkins K. Escharotomy using an enzymatic debridement agent for treating experimental burn-induced compartment syndrome in an animal model. *J Trauma*. 2005 Jun; 58(6): 1259–1264.
7. Ramli ANM, Manas NHA, Hamid AAA, Hamid HA, Illias RM. Comparative structural analysis of fruit and stem bromelain from *Ananas comosus*. *Food Chem*. 2018 Nov 15; 266: 183–191. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.05.125.
8. Brömme D. Papain-like cysteine proteases. *Curr Protoc Protein Sci*. 2001 May; Chapter 21: Unit 21. 2.
9. Hale LP, Greer PK, Trinh CT, James CL. Proteinase activity and stability of natural bromelain preparations. *Int Immunopharmacol*. 2005 Apr; 5(4): 783–793.
10. Pavan R, Jain S, Shradha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int*. 2012; 2012: 976203.
11. Ritonja A, Rowan AD, Buttle DJ, Rawlings ND, Turk V, Barrett AJ. Stem bromelain: amino acid sequence and implications for weak binding of cystatin. *FEBS Lett*. 1989 Apr 24; 247(2): 419–424.
12. Klein GK. Enzymatic debridement of third degree burns in animals with bromelains. A preliminary report. *J Maine Med Assoc*. 1964 Sep; 55: 169–171.
13. Houck JC, Chang CM, Klein G. Isolation of an effective debridement agent from the stems of pineapple plants. *Int J Tissue React*. 1983; 5(2): 125–134.
14. Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, Sagi A, Judkins K, Singer AJ. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic

burn debridement: a preliminary report. *Burns*. 2004 Dec; 30(8): 843–850.

15. Rigueros Springford L, Creasy H, Cubison T, Dheans, B.A. novel technique of NexoBrid™ application to burns on the hands. *Burns*. 2017 Aug; 43(5): 1132–1133. doi: 10.1016/j.burns.2017.02.013.

16. Miller JM, Godfrey GC, Ginsberg M, Papastrat CJ. Clinical experience with panafil. *Postgrad Med*. 1957 Dec; 22(6): 609–613.

17. Rutter PM, Carpenter B, Hill SS, Locke IC. Varidase: the science behind the medicament. *J Wound Care*. 2000 May; 9(5): 223–226.

18. Dimick AR. Experience with the use of proteolytic enzyme (Travase) in burn patients. *J Trauma*. 1977 Dec; 17(12): 948–955.

19. Shi L, Carson D. Collagenase Santyl ointment: a selective agent for wound debridement. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2009 Nov-Dec; 36(6 Suppl): S12–S16.

20. Smith F, Dryburgh N, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11; (5): CD006214.

21. Oh H, Boo S. Quality of life and mediating role of patient scar assessment in burn patients. *Burns*. 2017 Sep; 43(6): 1212–1217.