

# Klinische Bewertung eines Schaumstoffverbands, der Wachstumsfaktor-fördernde Polyurethane enthält

**Jacek Mikosiński**,<sup>1</sup> MD, PhD; **Marek Kotala**,<sup>2</sup> PhD; **Markus Stücker**,<sup>3</sup> Dr. med., Professor für Dermatologie, Oberarzt; **Krystyna Twardowska-Saucha**,<sup>4</sup> MD, PhD; **Bernd Bonnekoh**,<sup>5</sup> Dr. med., Professor für Dermatologie, Stellvertretender Vorsitzender; **Konrad Pańczak**,<sup>6</sup> MD; **Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński**,<sup>7</sup> MD; **Joachim Dissemond**,<sup>8</sup> MD, Professor für Dermatologie; **Sabine A. Eming**,<sup>9</sup> Dr. med., Professorin für Dermatologie; **Daniela Kaspar**,<sup>10</sup> Dr., Leitende Managerin, klinische Anwendungsstudien; **Anne Rousseau**,<sup>11</sup> PhD, Leitende Biostatistikerin; **Johanna Bewert**,<sup>11</sup> Dr., Leitende Statistikerin; **Wiebke Schröder**,<sup>10</sup> Dr., Managerin klinische Anwendungsstudien; **\*Hans Smola**,<sup>9,10</sup> Dr. med., Professor für Dermatologie, Medizinischer Direktor;  
**die BOOST-CLOSURE-Studiengruppe**

**\*E-Mail Korrespondenzautor:** hans.smola@hartmann.info; hsmola@uni-koeln.de

- 1** Poradnia Chorób Naczyń Obwodowych "MIKOMED", ul. Pługowa 51/53, 94-238 Łódź, Polen.  
**2** Chojeńskie Centrum Ortopedyczno Rehabilitacyjne Primus Medicus SP Z O O, Kosynierów Gdyńskich 18, 93-357 Łódź, Polen. **3** Fachbereich Dermatologie, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Deutschland. **4** Specjalistyczna Pomoc Medyczna "Medservice", ul. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze, Polen.  
**5** Fachbereich Dermatologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätshautklinik, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Deutschland. **6** NZOZ Twój Lekarz, ul. Zdrowa 2, 55-040 Tyniec Mały, Polen. **7** Centrum Medyczne Chirurgia Naczyń, Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński, ul. Kapelanka 17/9, 30-347 Kraków, Polen. **8** Fachbereich Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Uniklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Deutschland.  
**9** Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland. **10** Paul-Hartmann AG, Paul-Hartmann-Straße, 89522 Heidenheim, Deutschland.  
**11** TFS Trial Form Support GmbH, Drehbahn 1-3, 20354 Hamburg, Deutschland.

# Klinische Bewertung eines Schaumstoffverbands, der Wachstumsfaktorfördernde Polyurethane enthält

**Zielsetzung:** In dieser Studie wird ein neues Verbandskonzept für Patientinnen und Patienten mit venösen Beinulcera bewertet. Das Konzept beruht auf der Unterstützung der Aktivität endogener Wachstumsfaktoren, die durch funktionales Granulationsgewebe exprimiert werden.

**Verfahren:** Patientinnen und Patienten wurden über acht Wochen mit einem Polyurethan-haltigen Schaumstoffverband sowie begleitender Kompressionstherapie behandelt. Reduktion der Wundfläche, Anteil der Wunden, bei denen eine relative Reduktion der Wundfläche von  $\geq 40\%$  und  $\geq 60\%$  erreicht wurde, Bewertungen der Wundschmerzen über die letzten 24 Stunden und bei Verbandswechseln, Daten des Fragebogens zur Lebensqualität (EQ-5D), sowie Parameter zu Verbandswechseln und Sicherheit wurden erfasst.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 128 Patientinnen und Patienten behandelt und die Daten für 123 Behandlungsverläufe wurden erfasst. Die Wundfläche wurde von  $13,3 \pm 9,8 \text{ cm}^2$  auf  $10,5 \pm 12,2 \text{ cm}^2$  in Woche 8 mit einer relativen Reduktion der Wundfläche von  $48,8\%$  reduziert. In Woche 8 wurde eine relative Reduktion

der Wundfläche von  $\geq 40\%$  durch  $54,5\%$  der Wunden erreicht.  $41,5\%$  der Wunden erreichten eine relative Reduktion der Wundfläche von  $\geq 60\%$  und  $13,5\%$  waren vollständig abgeheilt. Die durchschnittliche Bewertung der Wundschmerzen (über die letzten 24 Stunden vor einem Verbandswechsel) sank deutlich von 30 auf 15,5 (auf der Visuellen Analogskala (VAS) bis 100,  $p=0,0001$ ). Die Schmerzen bei Verbandswechseln sanken von 30 auf 12,5 ( $p \leq 0,0001$ ). Die EQ-5D-VAS-Bewertung stieg von  $58,4 \pm 19,2 \text{ mm}$  auf  $63,1 \pm 19,1 \text{ mm}$  ( $p=0,0059$ ).

**Schlussfolgerung:** Die klinische Bewertung zeigt, dass das Konzept der Unterstützung der Aktivität endogener Wachstumsfaktoren durch hydrierte Polyurethane die Reduktion der Wundfläche bei Patientinnen und Patienten mit venösen Beinulcera beschleunigt und gleichzeitig das Schmerzniveau senkt, sodass die Lebensqualität verbessert wird.

**Interessenserklärung:** Diese Studie wurde vollständig durch die PAUL HARTMANN AG finanziert. Die PAUL HARTMANN AG stellt den hydrierten Polyurethan-haltigen Verband her (HydroTac). Daniela Kaspar, Wiebke Schröder und Hans Smola sind Vollzeitangestellte der PAUL HARTMANN AG.

**BOOST-CLOSURE-Studie • Epithelisierungsphase • Wachstumsfaktorförderung • hydrierte Polyurethane • Wunde**

**C**hronische Wunden und gestörte Wundheilung sind eine große Belastung für Patientinnen/Patienten, Klinikerinnen/Kliniker und Gesundheitssysteme. Venöse Beinulcera sind eine der häufigsten chronischen Wundarten und waren Thema zahlreicher

klinischer Studien.<sup>1,2</sup>  $0,6-3\%$  der Bevölkerung  $>60$  Jahre leiden unter chronischen venösen Beinulcera, dieser Anteil steigt auf  $>5\%$  bei einem Alter  $>80$ .<sup>2,3</sup> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit venösen Beinulcera ist wesentlich beeinträchtigt<sup>4,5</sup> und die venösen Beinulcera erfordern bei  $40-60\%$  der Fälle eine Heilungszeit von 20-24 Wochen.<sup>6,7</sup> Darüber hinaus haben venöse Beinulcera eine hohe Rezidivrate.<sup>8,9</sup>

Die richtige Diagnose und Behandlung zugrundeliegender Erkrankungen sowie frühzeitiger Zugriff auf spezialisierte interdisziplinäre Wundbehandlungszentren können die Behandlungsergebnisse positiv beeinflussen. Die Behandlung von venösen Beinulcera basiert auf Kompressionstherapie<sup>10,11</sup>, während Metaanalysen von Verbandsstudien keine Anzeichen für bessere Heilungsergebnisse zeigten.<sup>12,13</sup> Expertinnen und Experten stimmen überein, dass Wundverbände eine heilungsfördernde Umgebung aufrecht erhalten und insbesondere Feuchtigkeit regulieren sollten.<sup>14</sup>

Stark erhöhte Proteaseaktivität wurde in Wundexsudat chronischer Wunden gefunden. Diese überhöhten Proteasewerte stören die Bildung von Granulationsgewebe und die Heilung.<sup>15-18</sup> Tatsächlich können Proteasemodulierende Verbände eine Reihe verschiedener Proteasen über verschiedene Mechanismen blockieren.<sup>19-21</sup> Einige diese Verbände zeigten in klinischen Studien eine signifikante Verbesserung der Wundbettvorbereitung<sup>22</sup> und eine schnellere relative Reduktion der Wundfläche zu einem späteren Zeitpunkt.<sup>23</sup>

**Jacek Mikosiński**,<sup>1</sup> MD, PhD; **Marek Kotala**,<sup>2</sup> PhD; **Markus Stücker**,<sup>3</sup> Dr. med., Professor für Dermatologie, Oberarzt; **Krystyna Twardowska-Sauchka**,<sup>4</sup> MD, PhD; **Bernd Bonnekoh**,<sup>5</sup> Dr. med., Professor für Dermatologie, Stellvertretender Vorsitzender; **Konrad Pańczak**,<sup>6</sup> MD; **Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński**,<sup>7</sup> MD; **Joachim Dissemond**,<sup>8</sup> MD, Professor für Dermatologie; **Sabine A. Eming**,<sup>9</sup> Dr. med., Professorin für Dermatologie; **Daniela Kaspar**,<sup>10</sup> Dr., Leitende Managerin, klinische Anwendungsstudien; **Anne Rousseau**,<sup>11</sup> PhD, Leitende Biostatistikerin; **Johanna Bewert**,<sup>11</sup> Dr., Leitende Statistikerin; **Wiebke Schröder**,<sup>10</sup> Dr., Managerin klinische Anwendungsstudien; **Hans Smola**,<sup>9,10</sup> Dr. med., Professor für Dermatologie, Medizinischer Direktor;

**die BOOST-CLOSURE-Studiengruppe**

\*E-Mail Korrespondenzautor: hans.smola@hartmann.info; hsmola@uni-koeln.de

**1** Poradnia Chorób Naczyń Obwodowych "MIKOMED", ul. Pługowa 51/53, 94-238 Łódź, Polen. **2** Chojeńskie Centrum Ortopedyczno Rehabilitacyjne Primus Medicus SP Z O O, Kosynierów Gdrysich 18, 93-357 Łódź, Polen. **3** Fachbereich Dermatologie, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Deutschland. **4** Specjalistyczna Pomoc Medyczna "Medservice", ul. Skłodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze, Polen. **5** Fachbereich Dermatologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinik, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Deutschland. **6** NZOZ Twój Lekarz, ul. Zdrowa 2, 55-040 Tyniec Mały, Polen. **7** Centrum Medyczne Chirurgia Naczyń, Tomasz Aleksiejew-Kleszczyński, ul. Kapelanka 17/9, 30-347 Kraków, Polen. **8** Fachbereich Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Uniklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Deutschland. **9** Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland. **10** Paul-Hartmann AG, Paul-Hartmann-Straße, 89522 Heidenheim, Deutschland. **11** TFS Trial Form Support GmbH, Drehbahn 1-3, 20354 Hamburg, Deutschland.

Die Autorinnen und Autoren verfolgten das Konzept der makromolekularen Verdrängung, um die Wundheilung zu verbessern und endogene Wachstumsfaktoren zu fördern.<sup>24,25</sup> Makromolekulare Verdrängung beschreibt, vereinfacht dargestellt, den Mechanismus, über den große Makromoleküle große Mengen an Wassermolekülen in Lösung binden und so große Makromolekül-Wasser-Aggregate bilden. Kleinere Moleküle sind auf den verbleibenden Raum beschränkt, sodass deren Konzentration in diesem Raum höher ist. Dadurch werden biologische Prozesse, wie z. B. enzymatische Reaktionen oder der Aufbau supramolekularer Strukturen wie die Kollagenablagerung, beeinflusst.<sup>24-26</sup>

Makromolekulare Verdrängung ist ein allgemeines Prinzip und beeinflusst viele biologische Prozesse. Auf der Suche nach geeigneten Polymeren für Wundauflagen stießen die Autorinnen und Autoren auf hydrierte Polyurethane. Diese absorbieren Wasser aus komplexen Flüssigkeiten unter Ausschluss von großen Molekülen. Die Konzentration der Wachstumsfaktoren oder anderer großer Moleküle erhöht sich im übriggebliebenen Flüssigkeitsvolumen. Laborstudien zeigten, dass Wachstumsfaktoren, wie z. B. der Hepatozyten-Wachstumsfaktor, durch Inkubation mit hydrierten Polyurethanen auf das Dreifache aufkonzentriert werden und der epitheliale Wundverschluss *in vitro* in HaCaT-Keratinoyzten-Kratzassays 2,6-fach verbessert werden kann. In einem geeigneten Verbandsformat besteht diese Technologie aus einer perforierten Gelschicht aus hydriertem Polyurethan, die sich in direktem Kontakt mit dem Wundbett befindet, sowie Standardkomponenten wie einer retikulierten Schaumstoffschicht und einem Polyurethanfilm auf der Außenseite der Verbands.

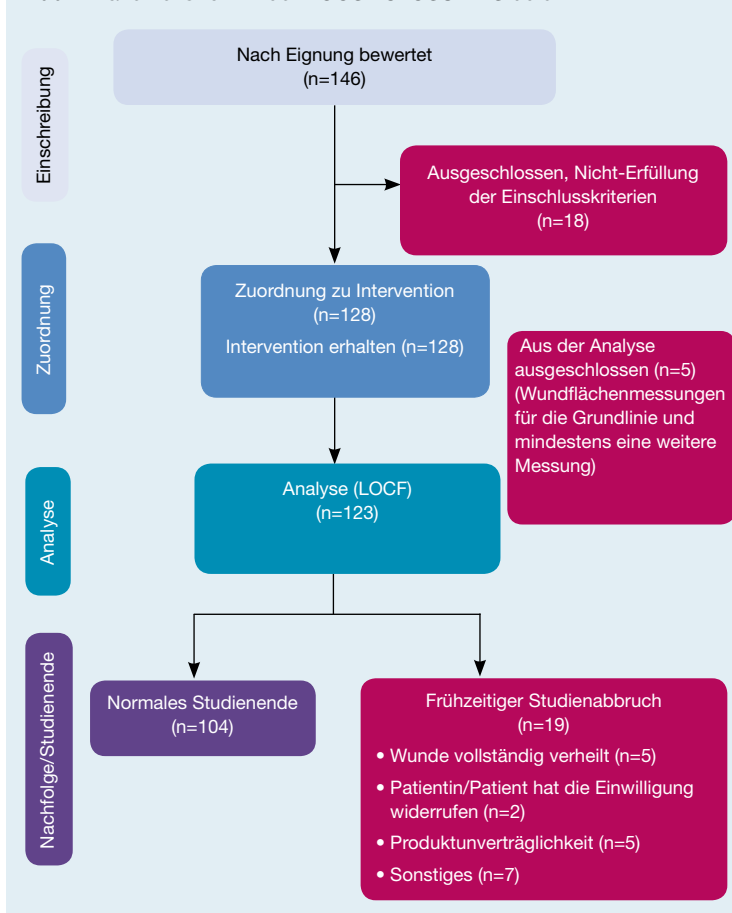
## Verfahren

### Patientinnen und Patienten

Diese Studie war eine multizentrische, einarmige, prospektive, nichtinterventionelle, offene Beobachtungsstudie. Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten waren:  $\geq 18$  Jahre alt, ein venöses Beinulcus über einen Zeitraum von 3 bis 36 Monaten trotz angemessener medizinischer Behandlung, Anwendung von angemessener Kompressionstherapie (Bandagen oder Stümpfe) und die Bereitschaft, die Kompressionstherapie über den Verlauf der Studie fortzusetzen, Größe des venösen Beinulcus von  $5-50\text{ cm}^2$ , Wundbett zu  $\geq 50\%$  bedeckt mit Granulationsgewebe, Knöchel-Arm-Index (ABI) von  $>0,8$  sowie tastbare Fußpulse.

Primäre Ausschlusskriterium waren: Klinisch infizierte venöse Beinulcera, die mit systemischen Antibiotika behandelt werden; bekannte Allergien gegen die Bestandteile des Studienverbands; mit nekrotischem Gewebe bedeckte Wunden; schlecht eingestellter Diabetes mit HbA1c-Werten  $>70\text{ mmol/mol}$ , falls bekannt; signifikante Leber- oder Nierenerkrankungen, einschließlich Dialyse; Autoimmunerkrankungen, die mit  $>10\text{ mg}$  Prednisolon-Äquivalent/d oder anderen Immunsuppressiva behandelt werden; Chemotherapie; mangelnde Bereitschaft, Kompressionstherapie anzuwenden; Teilnahme an der gleichen oder einer anderen Studie in den

Abb. 1 Patientenstrom in der BOOST-CLOSURE-Studie

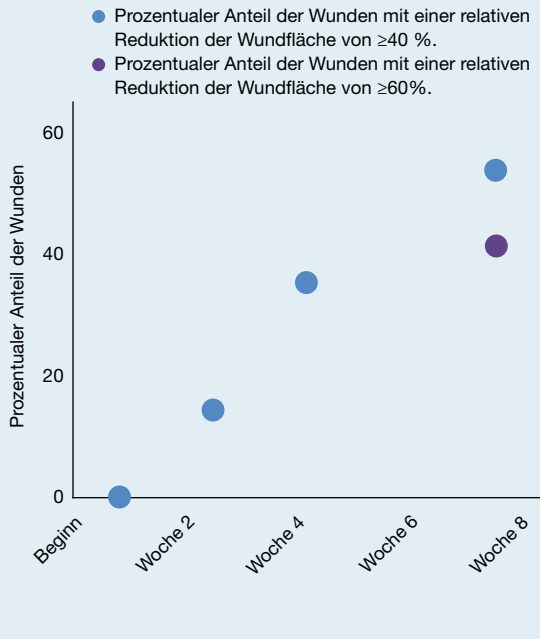


vorangegangenen 4 Wochen; geschätzte Lebenserwartung von weniger als 8 Wochen. Diese Studie wurde durch Ethikkommissionen in Deutschland und Polen geprüft (siehe unten). Patientinnen und Patienten wurden über die Studie und ihre Rechte informiert und schriftliches Einverständnis wurde durch die Ärztinnen und Ärzte eingeholt. Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden in Deutschland und Polen zwischen Januar 2016 und September 2017 rekrutiert.

### Behandlungen

Ein hydrierter Polyurethan-haltiger Verband (HydroTac und die angrenzende Variante HydroTac comfort) war Gegenstand dieser Studie. Dieser Verband verfügt über eine perforierte Schicht aus hydriertem Polyurethan, die sich in Kontakt mit dem Wundbett befindet, gefolgt von einer hydrophilen, retikulierten Schaumstoffschicht und einer äußeren feuchtigkeitsdampfdurchlässigen Filmschicht. Dieser Verband ist für Wunden mit wenig bis moderater Exsudatmenge indiziert. Verbandswechsel fanden nach Ermessen der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes statt. Ärztinnen/Ärzte konnten die Spüllösungen bei den Verbandswechseln frei wählen. Andere allgemeine und lokale Behandlungen waren erlaubt und mussten in den Patientenprüfbögen festgehalten werden.

**Abb. 2** Der prozentuale Anteil der 123 Wunden mit einer Reduktion der Wundfläche  $\geq 40\%$  wird durch die hellblauen Punkte angegeben. Die lilafarbenen Punkte repräsentieren den prozentualen Anteil der Wunden mit einer Reduktion der Wundfläche  $\geq 60\%$  in Woche 8.



Jedes Studienzentrum wurde gebeten, die Kompressionstherapie nach den jeweiligen institutionellen Standards anzuwenden. Dadurch wurde eine wirksame Kompression sichergestellt. Die Art der Kompressionstherapie wurde nach lokalen Standards ausgewählt. Produkte für die Kompressionstherapie umfassten Verbände mit Kurzzugbinden (z. B. Pütter flex, Comprilan), Bandagen-basierte Kompressionssysteme (z. B.

**Tabelle 1** Patienten-Grundliniencharakteristika (n=123, falls nicht anders angegeben)

Charakteristik	n (%)
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich (n, %)	51 (41,5)
Männlich (n, %)	72 (58,5)
Alter (Jahre, Durchschnitt $\pm$ SD)	69,9 $\pm$ 12,7
Körpergewicht (kg, Durchschnitt $\pm$ SD)	85,8 $\pm$ 21,5
Größe (cm, Durchschnitt $\pm$ SD)	170,3 $\pm$ 9,7
BMI (kg/m <sup>2</sup> , Durchschnitt $\pm$ SD)	29,4 $\pm$ 6,5
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	48 (39,0)
Vorgeschichte einer tiefen Beinvenenthrombose (in dem durch das Geschwür betroffene Bein, n, %)	28 (22,8)
Vorgeschichte einer Venenchirurgie, n=121 (Ja, %)	30 (24,8)
Diabetes mellitus (n, %)	24 (19,5)
Letzter bekannte HbA1c-Wert, n=24 (mmol/mol, Mittelwert $\pm$ SD)	37,9 $\pm$ 18,4
<b>Knöchelmobilität</b>	
• Volle Mobilität (n, %)	99 (80,5)
• Eingeschränkte Mobilität (n, %)	22 (17,9)
• Unbeweglich (n, %)	2 (1,6)
<b>Mobilität der Patientin/des Patienten</b>	
• Volle Mobilität (n, %)	77 (62,6)
• Eingeschränkte Mobilität (n, %)	46 (37,4)
• Bettlägig (n, %)	0 (0,0)
<b>Raucherhistorie</b>	
• Nie geraucht (n, %)	62 (50,4)
• Mit dem Rauchen aufgehört (n, %)	44 (35,8)
• Raucherin/Raucher (n, %)	17 (13,8)
ABI (n=108, Durchschnitt $\pm$ SD)	0,99 $\pm$ 0,13
<b>Tastbare Fußpulse (n=114)</b>	
• Arteria dorsalis pedis (%)	100
• Arteria tibialis posterior (%)	98,2
Brennen in den betroffenen Gliedmaßen (n, %)	26 (21,1)
ABI - Knöchel-Arm-Index; BMI - Body-Mass-Index; SD - Standardabweichung	

**Tabelle 2** Wunden-Grundliniencharakteristika (n=123)

Charakteristika (n=123)	
Dauer des venösen Beinulcus (in Monaten)	
Durchschnitt ( $\pm$ SD)	11,5 (8,5)
Median (Bereich)	8,0 (3–34)
Dauer 6–12 Monate (n, %)	27 (22,0)
Dauer > 12 Monate (n, %)	42 (34,1)
Schorf-/Fibrinablagerung, Schätzung der Ärztin/des Arztes (in % $\pm$ SD)	26,1 $\pm$ 17,8 %
Granulationsgewebe, Schätzung der Ärztin/des Arztes (in % $\pm$ SD)	70,3 $\pm$ 17,0 %
Mittlere Wundgröße in cm <sup>2</sup> $\pm$ SD	13,3 $\pm$ 9,8
Mittlere Wundgröße in cm <sup>2</sup> (Bereich)	8,6 (4,4–49,4)
Wundgröße > 10 cm <sup>2</sup> (n, %)	52 (42,3)
Mittlerer Wundumfang $\pm$ SD in cm	16,7 $\pm$ 7,3
Mittlerer Wundumfang in cm (Bereich)	14,3 (8,0–42,4)
VLU - Venöse Beinulcera; SD - Standardabweichung	

Urgo K2) und Kompressionsstrümpfe (Klasse 2, z. B. Sigvaris, Mediven, Juzo, Bauerfeind). Dadurch wurden anwenderbedingte Abweichungen bei der Kompressionstherapie durch Anwendung neuer Produkte für die Kompressionstherapie (falls nicht bereits im Zentrum eingesetzt) vermieden. Alle teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte waren Expertinnen/Experten für Kompressionstherapie.

### Verfahren und Studiendesign

Patientinnen und Patienten wurden über 12 Wochen beobachtet. Nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten wurden diese in die Studie eingeschlossen. Demographische Daten, Anamnese, vorherige Behandlungen des venösen Beinulcus, Ort und eine detaillierte Beschreibung und Messung der Wunde wurden erfasst. Kolorimetrische Bewertungen durch Ärztinnen/Ärzte (schwarz=Nekrose, gelb=Schorf-/Fibrinablagerungen, rot=Granulationsgewebe) sowie digitale Photos und Planimetrie (Acetat-Methode) wurden zur Beschreibung des venösen Beinulcus zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie genutzt. Die Standardisierung der kolorimetrischen Beschreibung gestaltete sich trotz Schulung der Ärztinnen und Ärzte zu Beginn der Studie schwierig, sodass eine zentralisierte Bewertung für das Einschlusskriterium mit mindestens 50 % an Granulationsgewebe nach Einschluss der ersten 23 Patientinnen und Patienten eingeführt wurde.

Die venösen Beinulcera wurden über einen Zeitraum von acht Wochen alle zwei Wochen durch die Prüfärztin/den Prüfarzt bewertet und dokumentiert. Dies führte zu fünf Besuchen (Einschluss, Woche 2, Woche 4, Woche 6 und der letzte Besuch in Woche 8). Es gab einen Nachfolgebefuch nach 12 Wochen (110 Patientinnen/Patienten), der auch durch ein Telefongespräch ersetzt werden konnte (16,5 %). Die Wundbewertung wurde bei jedem Besuch wiederholt (klinische Bewertung, Acetat-Methode und Photo der Wunde). Die Exsudatmenge wurde auf einer Fünf-Punkte-Skala (kein, wenig, moderat, viel, sehr viel) festgehalten und die Umgebungshaut nach folgenden Parametern bewertet: normale Haut, Vesikel, Erythem, nicht spezifisches Ekzem, allergische Reaktionen. Schmerzniveaus wurden mithilfe der visuellen Analogskala (VAS) von 1 mm (keine Schmerzen) bis 100 mm (maximale Schmerzen) bewertet. Patientinnen und Patienten wurden gebeten, das Schmerzniveau für die letzten 24 Stunden und separat während des Verbandswechsels bei jedem Besuch zu bewerten. Die Lebensqualität (EuroQoL-Fragebogen zur Lebensqualität, EQ-5D) wurde für jede Patientin/jeden Patienten zu Beginn der Studie, nach 8 Wochen und nach 12 Wochen (Nachfolge) erfasst. Produktbezogene unerwünschte Ereignisse wurden über das routinemäßige Beschwerdeverwaltungssystem aufgezeichnet und bewertet. Lokale Verträglichkeit (Auftreten von Vorfällen und produktbezogenen unerwünschten Ereignissen) und die Verträglichkeit des Verbands im Verlauf der Studie wurden festgehalten.

### Messung der Ergebnisse

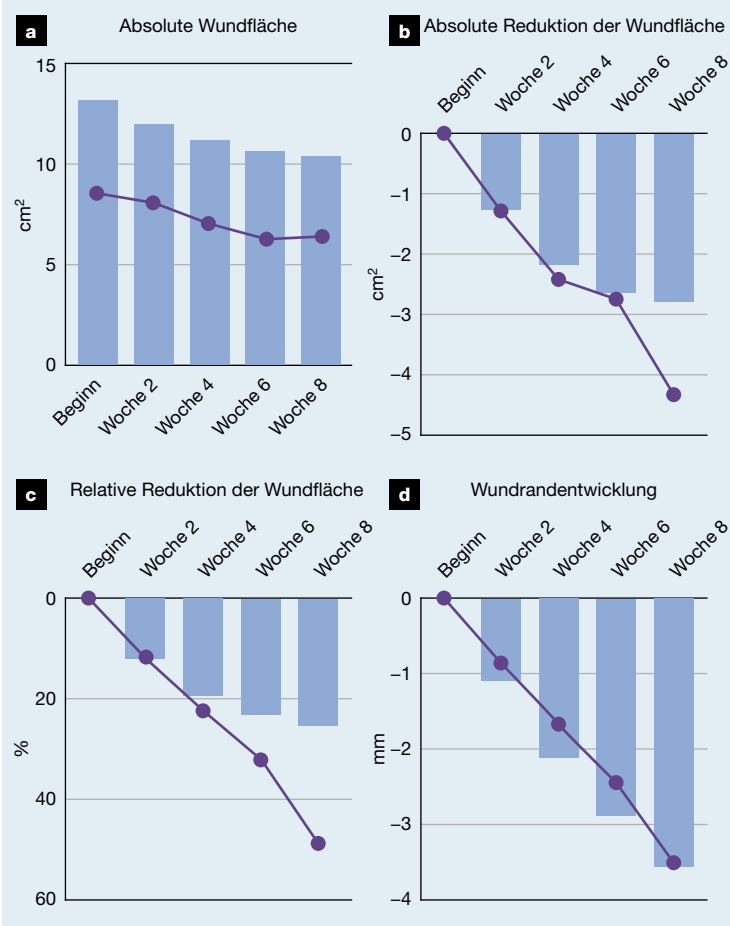
Der primäre Endpunkt dieser Studie war die relative Reduktion der Wundfläche:

$$\% \text{Reduktion der Wundfläche} = \frac{(\text{Fläche}_{\text{Ende}} - \text{Fläche}_{\text{t}_0})}{\text{Fläche}_{\text{t}_0}} \times 100$$

Für die Analyse der Planimetriedaten wurde die LOCF-Methode (last observation carried forward) zur Imputation fehlender Werte eingesetzt. Die sekundären Endpunkte der Studie waren die absolute Reduktion der Wundfläche und

die Anzahl der abgeheilten Wunden. Planimetriewerte (Wundfläche und Wundumfang) wurden mittels digitalisierter Auswertung der Acetat-Methode durch zwei unabhängige Anwenderinnen/Anwender erhalten. Dabei wurde die Software ImageJ (ImageJ 1.50e, National Institutes of Health, USA)<sup>28</sup> verwendet. Die Differenz zwischen den beiden Anwenderinnen/Anwendern lag bei  $1,80 \pm 1,98 \%$  und der Mittelwert der beiden Messungen wurde verwendet. Soweit nicht anders angegeben bezieht sich in diesem Artikel Reduktion der Wundfläche auf die relative Reduktion der Wundfläche und die Medianwerte. Die absolute Reduktion der Wundfläche ( $\text{Fläche}_{\text{Ende}} - \text{Fläche}_{\text{t}_0}$ , in  $\text{cm}^2$ ) und Wundrandentwicklung ( $2 \times (\text{Fläche}_{\text{Ende}} - \text{Fläche}_{\text{t}_0}) / (\text{Umfang}_{\text{t}_0} + \text{Umfang}_{\text{Ende}})$ ) wurden gemäß der Gilman-Gleichung<sup>29</sup> berechnet. Die Nomenklatur der Literaturwerte für die Reduktion der Wundfläche ist nicht eindeutig.<sup>23,30</sup> Gemäß der oben verwendeten Gleichung hat eine vollständig geschlossene Wunde einen Wert für die Reduktion der Wundfläche von  $-100 \%$ , eine um  $40 \%$  geheilte Wunde (relative Reduktion

**Abb. 3** Entwicklung der Wundgröße in der gesamten Population (n=123). Messungen der absoluten Wundgröße in  $\text{cm}^2$  mittels Planimetrie, Acetat-Methode (a). Absolute Reduktion der Wundfläche in  $\text{cm}^2$  (b). Relative Reduktion der Wundfläche in Prozent (c). Wundrandmigration nach Gilman<sup>29</sup> (d). Die Balken repräsentieren die Mittelwerte und die Linie die Medianwerte.



der Wundfläche) einen Wert von -40 %. Der Einfachheit halber wurden die Werte für die Reduktion der Wundfläche mit -1 multipliziert. Daher gilt für den gesamten Artikel, dass ein Wert für die Reduktion der Wundfläche von 100 % einer vollständigen Heilung und ein Wert von 40 % einer Heilung um 40 % entsprechen.

### Ethische Einhaltung

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit guten klinischen Praktiken, den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie deutschen und polnischen Gesetzen und Bestimmungen durchgeführt. Das Studienprotokoll, die Dokumentation und Änderungen wurden den relevanten Ethikkommissionen in Deutschland (Landesärztekammer Baden-Württemberg und weitere institutionelle Ethikkommissionen) und in Polen (Wielkopolska Medical Chamber) übermittelt. Diese Studie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien registriert ([www.drks.de](http://www.drks.de), Studien-ID DRKS00010236). Vor dem Einschluss in die Studie haben Patientinnen und Patienten schriftlich ihr Einverständnis erklärt.

### Statistik

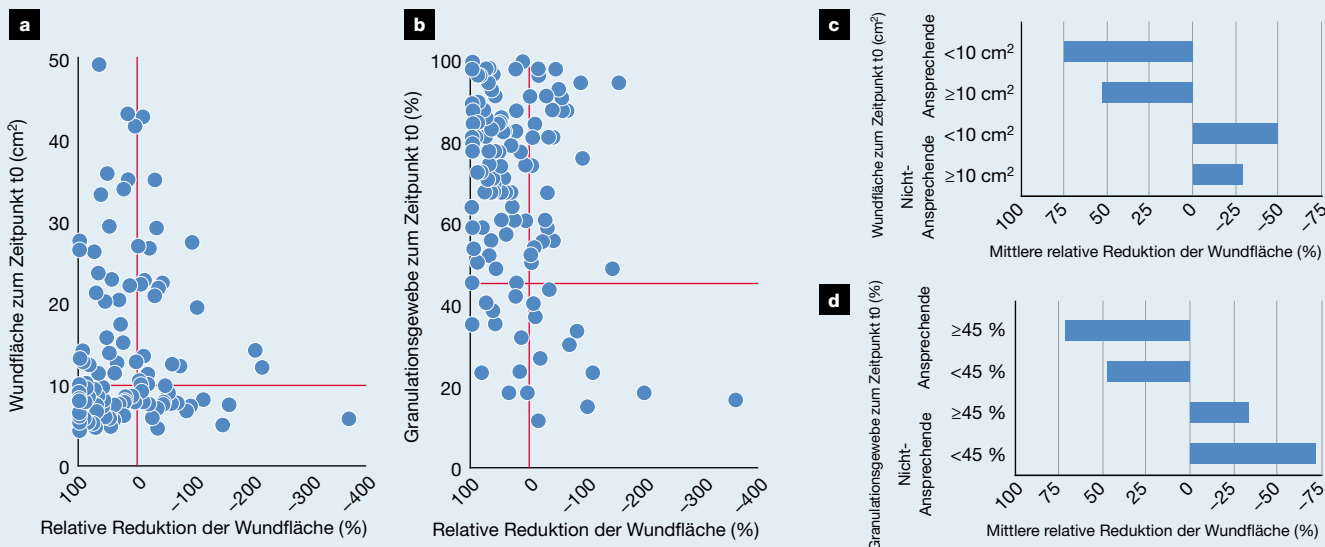
Die Probengröße wurde nicht formell berechnet. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik mit der Software Statistical Analysis System (SAS) software, Version 9.3, analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden durch die Anzahl der Beobachtungen (n), den Mittelwert, die Standardabweichung (SD), den Median, Minimum und Maximum beschrieben. Kategoriale Variablen wurden durch Häufigkeit und prozentualen Anteil beschrieben, wobei der prozentuale Anteil basierend auf den Beobachtungswerten berechnet wurde. Für die Analyse der Planimetriedaten

wurden fehlende Daten mittels der LOCF-Methode vervollständigt. Die Planimetriedaten wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wie beobachtet analysiert. In diesem Artikel werden nur die LOCF-Daten angegeben. Alle Ergebnisse wurden für alle Patientinnen und Patienten analysiert, die alle Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllt haben, deren Wunde mindestens einmal mit einem hydrierten Polyurethan enthaltenden Verband behandelt wurde, die eine Wundfläche zum Zeitpunkt des Einschlussbesuchs und mindestens einen weiteren Wundflächenwert aufwiesen (als Analysepopulation definiert). Drei Expertinnen/Experten bewerteten die Menge an Granulationsgewebe unabhängig voneinander zum Zeitpunkt des Einschluss in die Studie, um die Abhängigkeit der Reduktion der Wundfläche und den prozentualen Anteil des Granulationsgewebes zu bestimmen. Dabei wurde 45 % Granulationsgewebe als Grenzwert verwendet (entweder der Mittelwert oder Median der Bewertungen der drei Expertinnen/Experten; kappa 0,4463±0,1076, p≤0,0001 ob eine Patientin/ein Patient eingeschlossen wurde oder nicht).

### Ergebnisse

Insgesamt wurden zwischen Januar 2016 und September 2017 146 Patientinnen und Patienten in 26 Zentren in Deutschland und Polen rekrutiert. Nach dem Screening für Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden 128 Patientinnen und Patienten mit dem hydrierten Polyurethan enthaltenden Verband behandelt. Die Analyse wurde an Daten von 123 Patientinnen und Patienten durchgeführt. 5 Patientinnen und Patienten mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden, da nur jeweils eine Messung der Wundgröße vorlag. 104 Patientinnen und Patienten schlossen die achtwöchige Studie ab. Bei 19

**Abb. 4** Analyse der gesamten Population (n=123). **a** und **c** zeigen das Verhältnis zwischen der Wundfläche zu Beginn der Studie (in cm<sup>2</sup>) und die mittlere Reduktion der Wundfläche (in %) am Ende der Studie. **b** und **d** zeigen das Verhältnis des prozentualen Anteils des Granulationsgewebes zu Beginn der Studie (Mittelwert der Expertenbewertung) und der mittleren Reduktion der Wundfläche in % am Ende der Studie. Streudiagramm mit einem Schwellenwert für die Wundfläche von 10 cm<sup>2</sup> zu Beginn der Studie (**a**), Heilung und Nicht-Heilung in Woche 8. Mittlere Reduktion der Wundfläche in den vier Untergruppen (**c**). Streudiagramm des prozentualen Anteil des Granulationsgewebes zu Beginn der Studie und der Reduktion der Wundfläche in Woche 8 (**b**). Die Schwellenwerte waren 45 % Granulationsgewebe, Heilung und Nicht-Heilung in Woche 8. Mittlere Reduktion der Wundfläche in den vier Untergruppen (**d**). Heilung (Reduktion der Wundfläche 100-0) und Nicht-Heilung (Reduktion der Wundfläche <0 %)



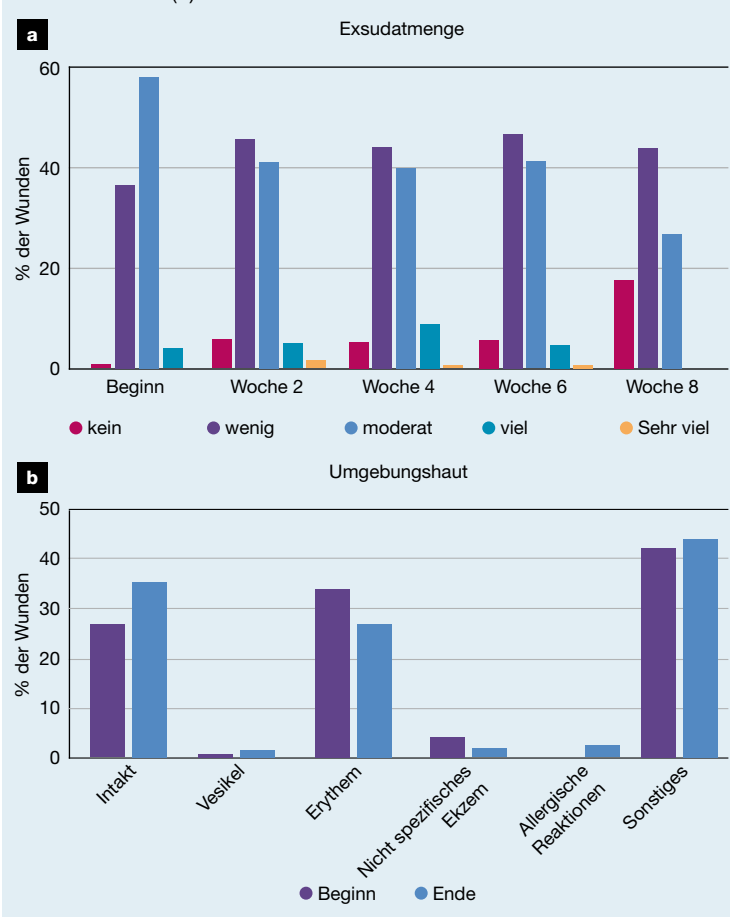
Patientinnen und Patienten wurde die Studie frühzeitig abgebrochen, da die Wunde abgeheilt war (n=5), die Einwilligung zurückgezogen wurde (b=2), eine Unverträglichkeit des Produkts auftrat (b=5) oder andere Gründe vorlagen (n=7). Abb. 1 repräsentiert den Patientenstrom gemäß dem CONSORT-Statement. An der Studie nahmen mehr Männer (n=72, 58,5 %) als Frauen teil (n=51, 41,5 %). Das durchschnittlich Alter lag bei 69,9±12,7 Jahre. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 29,4 kg/m<sup>2</sup>, wobei 48 Patientinnen/Patienten einen BMI >30 kg/m<sup>2</sup> hatten. Eine Vorgeschichte einer tiefen Beinvenenthrombose in den betroffenen Gliedmaßen wurde bei 28 Patientinnen und Patienten (22,8 %) und eine Vorgeschichte einer Venenchirurgie bei 30 Patientinnen und Patienten (24,8 %) dokumentiert. 24 Patientinnen und Patienten (19,5 %) waren an Diabetes mellitus erkrankt, wobei der letzte bekannte Hb1Ac-Wert durchschnittlich bei 37,9±18,4 mmol/mol lag. Zwei Patientinnen und Patienten (1,6 %) zeigten keine Knöchelmobilität, 22 (17,9 %) hatten eingeschränkte Mobilität und 99 (80,5 %) vollständige Mobilität. Die allgemeine Mobilität der Patientinnen und Patienten war nach Einschätzung der Prüferin/des Prüfers bei 77 Patientinnen und Patienten (62,6 %) uneingeschränkt und bei 46 Patientinnen und Patienten (37,4 %) eingeschränkt. Der durchschnittliche ABI lag bei 0,99±0,13. 17 Patientinnen und Patienten (13,8 %) rauchten zu Beginn der Studie, 44 (35,8 %) hatten das Rauchen aufgegeben und 62 Patientinnen und Patienten (50,4 %) hatten nie geraucht.

Alle Patientinnen und Patienten wurden mit Kompressionstherapie behandelt. Detaillierte demographische Patientendaten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Tabelle 2 beschreibt die Wundcharakteristika zu Beginn der Studie (Grundlinie). Die Wunden waren durchschnittlich für 11,5±8,5 Monate vorhanden. Bei 69 Patientinnen und Patienten (56,1 %) lag das Wundalter über 6 Monate und bei 42 Patientinnen und Patienten (34,1 %) über 12 Monate. Ärztinnen und Ärzte schätzten den relativen prozentualen Anteil des Granulationsgewebes zu Beginn der Studie auf 70,3 % und des Schorfs auf 26,1 % zu Beginn der Studie. Die durchschnittliche Wundgröße wurde mittels der Acetat-Methode auf 13,3±9,8 cm<sup>2</sup> berechnet und die Anzahl der Wunden größer als 10cm<sup>2</sup> lag bei 52 (42,3 %).

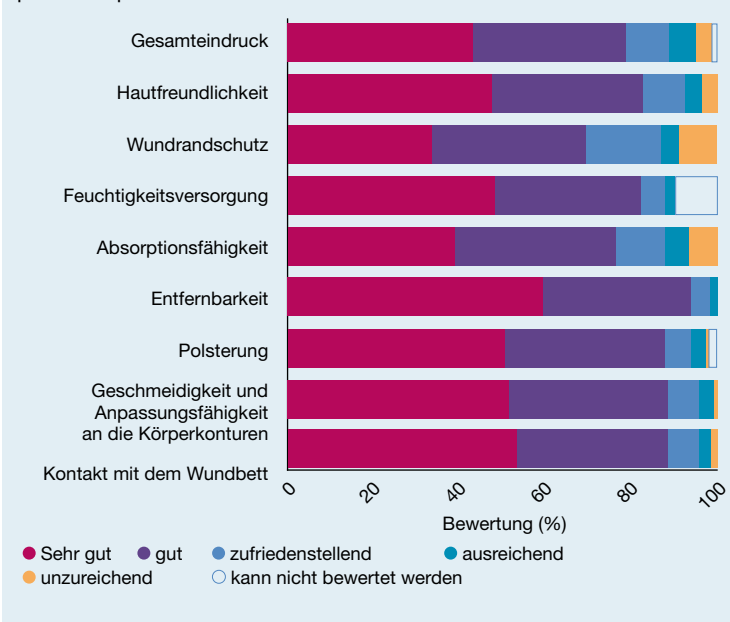
### Ergebnisse der Wundheilung

Der Anteil der Wunden, bei dem eine Reduktion der Wundfläche von ≥40 % erzielt wurde, betrug 54,5% (n=67) in Woche 8; 44,5 % (n=51) aller Wunden zeigten eine Reduktion der Wundfläche von ≥60 % (Abb. 2). Eine vollständige Heilung wurde bei 16 Wunden (13 %) beobachtet. Die durchschnittliche Wundfläche sank von 13,3±9,8 cm<sup>2</sup> (Median: 8,6; Bereich: 4,4–49,4 cm<sup>2</sup>) auf 10,5±12,2 cm<sup>2</sup> (Median: 6,5; Bereich: 0–53,3 cm<sup>2</sup>) in Woche 8. Dies entspricht einer absoluten Reduktion von 2,8±9,3 cm<sup>2</sup> (Median 4,3, Bereich 32,9–28,8 cm<sup>2</sup>) (Abb. 3a, 3b). Die durchschnittliche Reduktion der Wundfläche lag bei 25,2±75,8 % (Median: 48,8 %, Bereich: 100–363 %) (Abb. 3c). Die

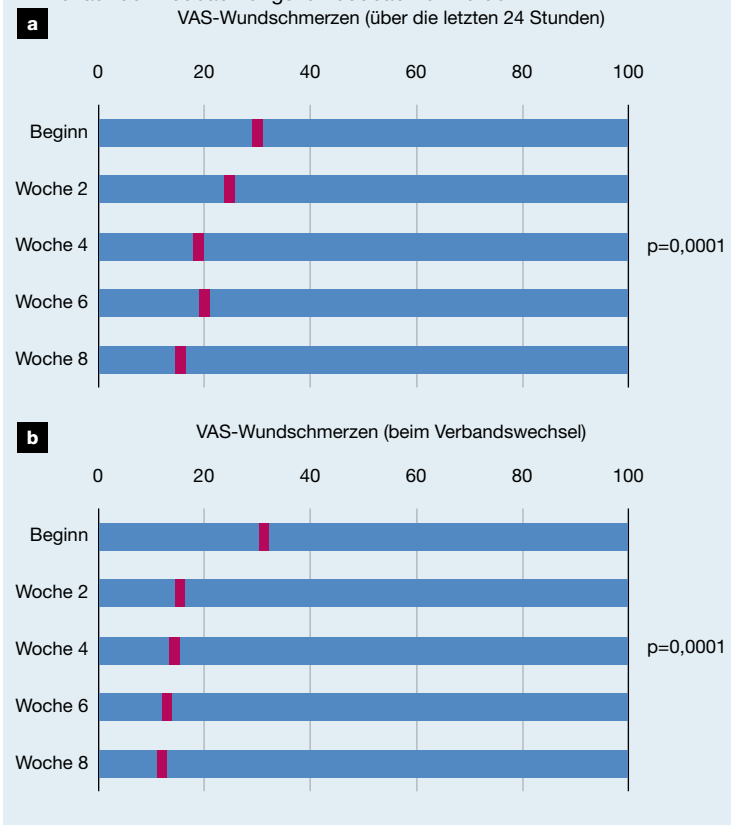
**Abb. 5** Entwicklung der Exsudatmenge im Verlauf der Beobachtungszeit (a). Beschreibung der Umgebungshautparameter zu Beginn der Studie und in Woche 8 (b).



**Abb. 6** Produktbewertung durch die Prüferinnen und Prüfer bei patientenspezifischem Studienende



**Abb. 7** Mittlere Schmerzniveaus über die letzten 24 Stunden (vor Beginn des geplanten Verbandswechsels) (a). Wundschmerzbewertung während des Verbandswechsels (b). Schmerzniveaus wurden mithilfe der visuellen Analogskala (VAS) von 1 (keine Schmerzen) bis 100 (maximale Schmerzen) bewertet. Bei beiden Parametern konnte eine Verbesserung im Verlauf der Beobachtungszeit beobachtet werden.



Wundrandmigration nach Gilman<sup>29</sup> betrug  $1,090 \pm 3,098$  mm/Tag in Woche 2 bis  $3,568 \pm 6,693$  mm/Tag in Woche 8 für die gesamte Population von 123 Wunden (Abb. 3d).

Wunden mit einer Größe von  $>10$  cm<sup>2</sup> und Wunden  $<10$  cm<sup>2</sup> wurden analysiert, um die Abhängigkeit der Reduktion der Wundfläche von Wundgröße zu prüfen. Bei den Wunden  $>10$  cm<sup>2</sup> zeigten 59,6 % eine mittlere Reduktion der Wundfläche von 55,5 % (Bereich: 3,4–100%) und 40,4 % vergrößerten sich mit einer mittleren Reduktion der Wundfläche von -28,7 % (Bereich: -1,5–-213 %). Bei den Wunden  $<10$  cm<sup>2</sup> zeigten 74,6 % eine mittlere Reduktion der Wundfläche von 75,5 % (Bereich: 6,6–100%) und 25,4 % vergrößerten sich mit einer mittleren Reduktion der Wundfläche von -49,4% (Bereich: -5,3–-363 %). In der Gruppe der Wunden  $>10$  cm<sup>2</sup> verheilten drei Wunden (anfängliche Größe: 28,2, 26,9 und 10,4 cm<sup>2</sup>) und 13 Wunden heilten in der Gruppe der Wunden kleiner als 10 cm<sup>2</sup> (Abb. 4a, 4c). Es bestand keine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Heilung und einer Wundgröße größer oder kleiner als 10 cm<sup>2</sup> (Exakter Test nach Fisher,  $p=0.0538$ ). Von allen Wunden, die eine Reduktion der Wundfläche von  $\geq 40$  % erreichten, waren 68,7 %  $<10$  cm<sup>2</sup> und 31,3 %  $>10$  cm<sup>2</sup>

(Median: 20,1 cm<sup>2</sup>, Bereich: 10,3–49,6 cm<sup>2</sup>). Danach wurde der Einfluss der Menge an Granulationsgewebe (von drei Expertinnen/Experten unabhängig voneinander bewertet) zu Beginn analysiert. Bei Auftragung gegen die mittleren Werte der Reduktion der Wundfläche der Expertinnen/Experten und mit einem Grenzwert von  $\geq 45$  % Granulationsgewebe, zeigt sich, dass 72,5 % der Wunden eine Verbesserung mit einer mittleren Reduktion der Wundfläche von 71,2 % zeigen (Bereich: 4,6–100 %). Wunden mit  $\geq 45$  % Granulationsgewebe vergrößerten sich mit einer mittleren Reduktion der Wundfläche von -33,4 % (Bereich: -1,5–-214%). Wunden mit  $<45$  % Granulationsgewebe zu Beginn der Studie zeigten eine Verbesserung mit einer Reduktion der Wundfläche von 47,6 % (Bereich: 3,4–100 %) und 52,4 % vergrößerten sich mit einer mittleren Reduktion der Wundfläche von -71,5 % (Bereich: -7,2–-363 %) (Abb. 4b, 4d). In der Gruppe der Wunden mit  $\geq 45$  % Granulationsgewebe zu Beginn der Studie heilten 15 Wunden. In der Gruppe mit  $<45$  % Granulationsgewebe zu Beginn der Studie heilte nur eine Wunde. Wunden mit  $\geq 45$  % Granulationsgewebe zeigten eine wesentlich bessere Reduktion der Wundfläche als Wunden mit  $<45$  % Granulationsgewebe (Exakter Test nach Fisher,  $p=0.0112$ ).

#### Lokale Verträglichkeit, Handhabung des Verbands, unerwünschte Ereignisse

Die meisten der Wunden zeigten geringe (36,6 %) bis moderate (58,5 %) Exsudatmengen zu Beginn der Studie. Starke Exsudation wurde bei 4,1 % der Wunden beobachtet. Am Ende des achtwöchigen Beobachtungszeitraums wurden Exsudationsmengen als „keine“ (17,8 %), „gering“ (44,1 %), „moderat“ (44,1 %), „viel“ (8,5 %) und „sehr viel“ (2,5 %) eingestuft (Abb. 5a). Die Umgebungshaut wurde als „normal“ (26,8 %), „erythematös“ (34,1 %), „nicht spezifisches Ekzem“ (4,1 %) und „Vesikel“ (0,8 %) zu Beginn der Studie beschrieben. Am Ende der Studie wurde die Umgebungshaut als „normal“ (35,6 %), „erythematös“ (27,1 %), „nicht spezifisches Ekzem“ (1,7 %), „Vesikel“ (1,7 %) und bei 2,5 % der Patientinnen und Patienten als „allergische Reaktionen“ beschrieben (Abb. 5b). Hydrierte Wundränder wurden zu Beginn der Studie bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten beobachtet. Dieser Wert blieb konstant mit 15,3 % am Ende der Studie. Handhabungscharakteristika und Gesamtbewertung wurden durch die Ärztinnen und Ärzte auf einer 6-Punkt-Skala von „sehr gut“, „gut“, „zufriedenstellend“, „ausreichend“, „nicht ausreichend“ bis „kann nicht bewertet werden“ bewertet. Gemäß den erfassten Daten Insgesamt bewerteten 95,8 % der Ärztinnen und Ärzte den „Kontakt mit dem Wundbett“ als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, die Geschmeidigkeit und Anpassungsfähigkeit zu 95,8 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, die Polsterung zu 94,0 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, die Entfernbarkeit zu 98,2 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, die Absorptionsfähigkeit zu 99,2 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, die Feuchtigkeitsversorgung des Wundbetts zu 88,1 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, den Wundrandschutz zu

Tabelle 3 Mittelwerte für den EQ-5D-3L-Fragebogen

EQ-5D-Dimensionen	Beginn (%) (n=122)	8 Wochen (%) (n=113)	Nachfolge 12 Wochen (%) (n=99)
<b>Mobilität</b>			
Ich habe keine Probleme, herumzulaufen	41,0	53,1	48,5
Ich habe einige Probleme, herumzulaufen	57,4	43,4	50,5
Ich bin bettlägrig	1,6	3,5	1,0
<b>Selbstpflege</b>			
Ich habe keine Probleme mit Selbstpflege	56,6	59,3	55,6
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen	41,0	38,1	41,4
Ich kann mich nicht selbst waschen oder anziehen	2,5	2,7	3,0
<b>Normale Aktivitäten</b>			
Ich habe keine Probleme, meinen normalen Aktivitäten nachzugehen	49,2	49,6	59,2
Ich habe einige Probleme, meinen normalen Aktivitäten nachzugehen	45,9	47,8	36,7
Ich bin nicht in der Lage, meinen normalen Aktivitäten nachzugehen	4,9	2,7	4,1
<b>Schmerzen/Beschwerden</b>			
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	13,9	30,1	33,3
Ich habe moderate Schmerzen oder Beschwerden	77,0	64,6	63,6
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden	9,0	5,3	3,0
<b>Angstzustände/Depression</b>			
Ich habe keine Angstzustände oder Depressionen	45,9	56,6	60,6
Ich habe moderate Angstzustände oder Depressionen	53,3	41,6	37,4
Ich habe extreme Angstzustände oder Depressionen	0,8	1,8	2,0
<b>Indexwert (Durchschnitt)</b>	0,652±0,222	0,698±0,235	0,716±0,242
<b>Visuelle Analogskala (EQ-5D) (Durchschnitt, mm)</b>	58,4±19,2	63,1±19,1	63,3±19,9

87,3 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“, die Hautfreundlichkeit zu 92,4 % als „sehr gut“ bis „zufriedenstellend“ und den Gesamteindruck zu 89,0 % als „sehr gut“ bis „angemessen“ (Abb. 6). Diese Daten lagen für 118 Patientinnen/Patienten vor.

Bei acht Patientinnen und Patienten traten 10 produktbezogene unerwünschte Ereignisse auf (einmal Wundschmerzen mit Verschlechterung der Wunde, dreimal Verschlechterung der Wunde, einmal Juckreiz der Haut mit Schmerzen in der Nacht, dreimal Blutung des Wundbetts, einmal Rötung, Schmerzen, Juckreiz und Mazeration, einmal Juckreiz der Haut, Rötung). Die mittleren Schmerzniveaus für die letzten 24 Stunden auf der VAS-Skala von 0-100 sanken signifikant von 30 (Bereich: 0-90) zu Beginn der Studie auf 15,5 (Bereich: 0-98) am Ende der Studie ( $p=0,0001$ , Wilcoxon-Rangsummentest). Auch die mittleren Schmerzniveaus bei Verbandswechsels sanken signifikant von 30 (Bereich: 0-97) zu Beginn der Studie auf 12,5 (Bereich: 0-98) am Ende der Studie ( $p<0,0001$ ,

Wilcoxon-Rangsummentest) (siehe Abb. 7). Die Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens zur Lebensqualität sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Am bemerkenswertesten waren Verbesserungen der Mobilität (keine Mobilitätsprobleme von 41,0 % zu Beginn der Studie auf 53,1 % in Woche 8), der Schmerzen/Beschwerden (keine Probleme von 13,9 % zu Beginn der Studie auf 30,1 % am Ende der Studie) und Angstzustände/Depressionen (keine Probleme von 45,9 % zu Beginn der Studie auf 56,6 % am Ende der Studie). Der EQ-5D-Indexwert verbesserte sich wesentlich von 0,652±0,222 auf 0,698±0,235 in Woche 8 ( $p=0,0157$ , Wilcoxon-Rangsummentest) und der Mittelwert der EQ-5D-VAS von 58,4±19,2 mm auf 63,1±19,1 mm ( $p=0,0059$ , Wilcoxon-Rangsummentest).

## Diskussion

Diese Beobachtungsstudie prüfte ein Verbandskonzept für die Heilung von venösen Beinulcera in Kombination mit adäquater Kompressionstherapie. In der Literatur wurde

eine relative Reduktion der Wundfläche von  $\geq 37$  % als Anzeichen einer Wundschließung bis Woche 12 vorgeschlagen und viele Ärztinnen und Ärzte empfahlen diesen Parameter in einer jüngsten Umfrage als Surrogatendpunkt für klinische Studien.<sup>31–33</sup> 54,5 % der Patientinnen und Patienten erreichten den Schwellenwert von  $\geq 40$  % für die Reduktion der Wundfläche bei Woche 8 und 41,5 % erreichten eine Reduktion der Wundfläche von  $\geq 60$  %. In Anbetracht der Tatsache, dass 56,1 % der Wunden  $>6$  Monate alt und 42,3 %  $>10$  cm<sup>2</sup> waren, wies die Studienpopulation einen wesentlichen Anteil von schwer behandelbaren Wunden und verlängerte Heilungszeiten auf.<sup>34–36</sup> Von den 123 Patientinnen und Patienten mit venösen Beinulcera heilten 16 Wunden im Verlauf der achtwöchigen Beobachtungszeit. Aus Sicht der Handhabung zeigte der Verband mit hydriertem Polyurethan gute Exsudat-Managementeigenschaften. Patientinnen und Patienten berichteten über wesentlich weniger Schmerzen und eine wesentlich bessere Lebensqualität am Ende der Studie. Am bemerkenswertesten waren die verbesserte Mobilität, weniger Beschwerden und Symptome von Angstzuständen/Depressionen. Diese globale Bewertung spiegelt mehrere heilungsbezogene Parameter wider und deutet auf patientenspezifische Vorteile hin.

Das zugrundeliegende Konzept der Erhöhung der Bioaktivität endogener Wachstumsfaktoren erfordert zwei Voraussetzungen: Die Wundbettvorbereitung führte zu funktionellem Granulationsgewebe, das endogene Wachstumsfaktoren exprimiert. Tatsächlich wurde eine Abhängigkeit zwischen dem Granulationsgewebe zu Beginn der Studie und den Heilungsergebnissen beobachtet. Wunden mit  $>45$  % Granulationsgewebe zeigten nach 8 Wochen eine höhere relative Reduktion der Wundfläche. Die zweite Voraussetzung ist, dass die Konzentrationen von Inhibitoren der normalen Heilung auf Werte zurückgegangen sind, die eine normalisierte Heilung erlauben. Bei chronischen Wunden ist diese Veränderung graduell und die Summe negativer Faktoren, wie z. B. überschüssige Protease in frühen Phasen der Behandlung,<sup>15,16,37</sup> und positiver Faktoren, wie z. B. Wachstumsfaktoren, die der proteolytischen Degradierung und Inaktivierung entkommen.<sup>38–40</sup> Daher können Inhibitoren der Gewebereparatur vorhanden und funktionsfähig sein, wenn auch zu geringen Konzentrationen, wenn Wachstumsfaktoren-bedingte Wirkungen durch die Bildung von Granulationsgewebe beobachtet werden können.<sup>22</sup> Hydrierte Polyurethane unterstützten in *In-vitro*-Studien wahrscheinlich die Wirkung der Wachstumsfaktoren.<sup>27</sup> Das zugrundeliegende Prinzip der makromolekularen Verdrängung ist für diese Wirkung ausschlaggebend. Makromoleküle konkurrieren um die Wassermoleküle, die große hydrierte Komplexe um diese herum bilden. Gelöste Moleküle wie Wachstumsfaktoren werden aus diesem Volumen ausgeschlossen und sind dadurch auf einen kleineren Bereich im Gesamtvolumen beschränkt. Die relativen Konzentrationen in diesen Bereichen steigt und biochemische Reaktionen werden effektiver.

Einige theoretische Überlegungen sollten im Rahmen der

makromolekularen Verdrängung und der fördernden Wirkung genannt werden. Die Makromoleküle selbst sollten die Wachstumsfaktoren nicht absorbieren und kompartimentieren (z. B. auf den Oberflächen der Bestandteile des Verbands). Dies würde zur gegenteiligen Wirkung, der Neutralisierung der Bioaktivität, führen. Wir haben diese Wirkung detailliert mit Protein-Polyacrylat-Superabsorber-Wechselwirkungen, einer anderen Klasse von Makromolekülen, untersucht.<sup>21</sup> Metalloproteasen (MMPs) binden an den Polyacrylat-Superabsorber innerhalb des Verbands und werden dort inaktiviert. Essentielle Kofaktoren, divalente Ionen wie z. B. Calcium, werden ebenfalls durch den Polyacrylat-Superabsorber komplexiert und die enzymatische Aktivität stark reduziert. Aus klinischer Sicht sind Superabsorber-haltige Verbände wirksam in der Unterstützung der Wundbettvorbereitung und der Bildung von Granulationsgewebe: In einer Beobachter-verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Bildung von Granulationsgewebe im Vergleich zu einem amorphen Hydrogel über einen zweiwöchigen Beobachtungszeitraum erhöht.<sup>22</sup>

#### Wie lassen sich die hier berichteten Ergebnisse mit zuvor veröffentlichten Daten vergleichen?

Die Autorinnen und Autoren suchten nach Studien mit ähnlichen Herangehensweisen, insbesondere nach Studien mit einer signifikanten Differenz zwischen der aktiven Gruppe und der Kontrollgruppe. Eine qualitativ hochwertige, doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, die zwei ähnliche Wundauflagen, die entweder Sucrose-Oktasulfat enthielt (bezeichnet als Nano-Oligosaccharid-Faktor, NOSF-TLC, aktive Gruppe) oder nicht (TLC, Kontrollgruppe), verglich, wurde identifiziert.<sup>23</sup> Um das Einschlusskriterium von 50 % Granulationsgewebe in diesen historischen Daten zu berücksichtigen,<sup>23</sup> wählten drei unabhängige Expertinnen und Experten Patientinnen und Patienten mit  $\geq 45$  % Granulationsgewebe aus. Diese Untergruppe von 100 Patientinnen und Patienten unterschied sich nicht bezüglich der Schorf-/Fibrinablagerung, des Granulationsgewebes (t-Test, gepoolt), der Wundgröße (t-Test nach Satterthwaite) und der Anzahl der Wunden  $>10$  cm<sup>2</sup> (Chi-Quadrat-Test). Nur die Wunddauer war in dieser Untergruppe der Studienpopulation mit  $11,3 \pm 8,6$  Monaten im Vergleich zu  $15,1 \pm 8,7$  Monaten für die historische Kontrollgruppe<sup>23</sup> kürzer ( $p=0,0027$ , t-Test, gepoolt). In der Untergruppe wurde eine Heilung von 15 Wunden (15 %) beobachtet und der Anteil der Wunden, für den eine Reduktion der Wundfläche von  $\geq 40$  % in Woche 8 erreichte wurde, lag bei 62,0 %. Dies stellt im Vergleich zu 39,4 % der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Wundfläche von  $\geq 40$  % in der historischen Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied dar ( $p=0,0016$ , Chi-Quadrat-Test). Der Vergleich zum aktiven Arm (Octasulfat-enthaltender Verband, NOSF-TLC-Verband)<sup>23</sup> zeigte mit 62,0 % für die Untergruppe dieser Studie im Vergleich zu 65,6 % für den historischen aktiven Arm<sup>23</sup> keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,6041$ , Chi-Quadrat-Test). Der Unterschied blieb statistisch signifikant

( $p=0,0273$ ), auch wenn alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (ohne Ausgleich für  $\geq 50\%$  Granulationsgewebe in den historischen Daten;  $n=123$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (TLC) geprüft wurden. Ein Artikel berichtete eine gepoolte Analyse verschiedener Studien mit Sucrose-Oktasulfat-haltigen Verbänden (NOSF).<sup>41</sup> Die Autorinnen und Autoren schätzten die mittlere Heilungszeit durch Extrapolation. Dieser Ansatz führte zu vergleichbaren Zeitschätzungen für die Wunden in unserer Studie. Für Patientinnen und Patienten in dieser Studie wurde die Zeit für die gesamte Studienpopulation ( $n=123$ ) mit 101 Tagen berechnet. Die berechnete Zeit lag bei 90 Tagen bei Auswahl der Population mit  $\geq 45\%$  Granulationsgewebe (durch Expertinnen/Experten ausgewählte Untergruppe) zu Beginn der Studie ( $n=100$ ).

#### Einschränkungen der Studie

Diese einarmige Beobachtungsstudie berichtete über die klinische Leistung eines neuen Verbandkonzepts basierend auf dem makromolekularen Verdrängungseffekt. Der Vergleich mit historischen Wundheilungsergebnissen hat Grenzen, kann aber dennoch dazu beitragen, die Beobachtungsdaten in Bezug zu den zuvor veröffentlichten Studien zu sehen. Der Vergleich der Daten dieser Studie mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Studie<sup>23</sup> zeigte, dass die Patientenpopulationen und Wundparameter sehr ähnlich waren, die Wunden in dieser Studie allerdings jünger waren und die Studie in einem anderen Land durch andere Prüfärztinnen und Prüfärzte durchgeführt wurde. Über den sozioökonomischen Status jeder Gruppe und mögliche Unterschiede kann keine Aussage gemacht werden.

#### Schlussfolgerung

Diese Studie mit Patientinnen und Patienten mit venösen Beinulcera prüfte ein neues Verbandskonzept. Die Reduktion der Wundfläche war ausgeprägt und die lokale Verträglichkeit sowie die Parameter für die Handhabung des Verbands und Sicherheitsparameter waren sehr gut. Die klinische Bewertung zeigt, dass das Konzept der Förderung der endogenen Wachstumsfaktoren durch hydrierte Polyurethane die Reduktion der Wundfläche potentiell beschleunigt.

Im Vergleich zu historischen Kontrolldaten scheint es angemessen, eine neue Kategorie an Wundverbänden zu unterscheiden, die über die traditionellen

Schaumstoffverbände hinausgehen, die nur Feuchtigkeit und Exsudat kontrollieren. Diese Kategorie befasst sich mit der zugrundeliegenden Pathologie einer gestörten Wundheilung, wie z. B. MMP-Hemmung, oder, wie im Fall der hydrierten Polyurethane, dem Versuch, die Aktivität der endogenen Wachstumsfaktoren zu fördern, sobald produktives Granulationsgewebe gebildet wurde. Konzeptionell ist es verlockend, beide Ansätze zu kombinieren; Hemmung der überschüssigen Proteasen zu Beginn der Behandlung und dann Förderung der Aktivität der endogenen Wachstumsfaktoren. **JWC**

**Danksagungen:** Wir danken allen Patientinnen und Patienten, die einer Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben, sowie dem Pflegepersonal und Nebenprüferinnen/Nebenprüfern für ihre wertvollen Beiträge. Insbesondere danken wir Prof. Dr. F. Duteille, Nantes, Frankreich, und Dr. J. Sendé, Nogent, Frankreich, für das kritische Lesen dieses Manuskripts.

#### Die BOOST-CLOSURE-Studiengruppe:

Paweł Barucha, MD, Generała Augusta Fieldorfa-Nila 11/4U, 31-209 Kraków, Polen; Błażej Ciesielczyk, MD, PhD, Prywatny Gabinet Lekarski Błażej Ciesielczyk, ul. Ostrowska 363, 61-312 Poznań, Polen; Cornelia Erfurt-Berge, Dr. med., Dr. phil., Universitätsklinikum Erlangen, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Deutschland; Marcin Gabriel, MD, Professor für Chirurgie, PROFMEDICA, Gen. Tadeusza Kutrzeby 16/116, 61-719 Poznań, Polen; Tobiasz Görgge, Dr. med., Professor für Dermatologie, Universitätsklinikum Münster, Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster, Deutschland; Tomasz Grzela, MD, PhD, KLINIKA FLEBOLOGII Sp. z o. o., ul. Wawelska 5, 02-034 Warschau, Polen; Norman-Philipp Hoff, Dr. med., Dr. phil., Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland; Christoph Hüttich, Dr. med., Dr. phil., Kreiskrankenhaus Frankenberg, Forststraße 9, 35066 Frankenberg/Eder, Deutschland; Götz Itschert, Dr. med., Dr. phil., Am Rathaus 2a, 25421 Pinneberg, Deutschland; Cezary Jarek, MD, Miejska Przychodnia Specjalistyczna, ul. Uniwersytecka 17, 87-100 Toruń, Polen; Andreas Kerstan, Priv.-Doz., Dr. med., Dr. phil., Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg, Deutschland; Christian Kock, Dr. med., Oyther Str. 24, 49377 Vechta, Deutschland; Witold Kucharski, MD, PhD, CENTRUM INNOWACYJNYCH TERAPII SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Ul. Czajewicza 5/7 lok. 49, 05-500 Piaseczno, Polen; Amer Mansour, Dipl.-Med., Chirurgische Praxis Mansour, Anna-Seghers-Straße 109, 12489 Berlin, Deutschland; Andrzej Nowik, MD, Centrum Medyczne "Sopmed", ul. Chrobrego 6/8, 81-756 Sopot, Polen; Siamak Pourhassan, Dr. med., Dr. phil., Gemeinschaftspraxis für Gefäßchirurgie/ Gefäßmedizin, Zur Post 4-6, 46145 Oberhausen, Deutschland; Lutz Stemler, Dr. med., Dr. phil., Die Praxis am Ludwigsplatz, Ludwigsplatz 9, 67059 Ludwigshafen, Deutschland; Ida Verheyen-Cronau, Nurse, Kreiskrankenhaus Frankenberg, Forststraße 9, 35066 Frankenberg/Eder, Germany; Thomas Wildfeuer, Dr. med., Dr. phil., Praxis für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Reichenberger Str. 3, 13055 Berlin, Deutschland; Uwe Wollina, Dr. med., Dr. phil., Professor für Dermatologie, Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 1067 Dresden, Deutschland.

