

WORLD UNION
OF
WOUND HEALING SOCIETIES



EVIDENZ IN DER WUNDBEHANDLUNG

Überblick über die Evidenz in der Wundbehandlung

Bewertung des Evidenzgrades 1 in der Wundbehandlung

Praktische Umsetzung der Evidenz zur
Verbesserung der Ergebnisse

WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES
POSITIONSPAPIER

Veröffentlicht von

Wounds International
108 Cannon Street
London EC4N 6EU, UK
Tel: +44 (0)203 735 8244
info@omniamed.com
www.woundsinternational.com



© Wounds International, 2020



Dieses Positionspapier wurde von Wounds International verfasst und 2020 beim 6. Kongress der World Union of Wound Healing Societies in Abu Dhabi, Vereinigte Arabische Emirate, veröffentlicht.

Zitierweise für dieses Dokument:

World Union of Wound Healing Societies
(2020) Evidence in wound care. London:
Wounds International. Verfügbar unter:
www.woundsinternational.com

Kostenloser Download verfügbar unter:
www.woundsinternational.com

Alle Rechte vorbehalten ©2020. Jegliche Vervielfältigung, Kopie oder Weitergabe dieser Publikation ohne schriftliche Genehmigung ist untersagt.

Kein Abschnitt dieser Publikation darf vervielfältigt, kopiert oder weitergegeben werden, es sei denn, dies erfolgt mit schriftlicher Genehmigung oder in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des britischen Gesetzes über Urheberrecht, Designs und Patente (Copyright, Designs and Patents Act) von 1988 bzw. im Rahmen einer Lizenz, die eine beschränkte Vervielfältigung gestattet und die von der Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London, W1P 0LP, ausgestellt wurde.

Bei den Ansichten, die in dieser Veröffentlichung vertreten werden, handelt es sich um die Ansichten der Autoren, die nicht zwangsläufig die Meinung von Urgo Medical widerspiegeln.



Gefördert durch einen Fortbildungszuschuss von Urgo Medical.

Studien zum Wundmanagement führen zu einer Verbesserung der Patientenversorgung und der Behandlungsergebnisse, da damit die Bewertung, Planung und Umsetzung von Behandlungen standardisiert werden kann. Im Bereich der Wundversorgung sind Studien mit einem hohen Evidenzgrad möglich. Aufgrund der großen Unterschiede bei den Eigenschaften von Wunden und Patienten kann ihre Durchführung jedoch schwierig sein.

Darüber hinaus steht medizinischen Fachkräften eine stetig zunehmende Anzahl von Produkten und Geräten zur Verfügung, mit denen die Heilungsraten und die Patientenergebnisse verbessert werden sollen. In vielen Fällen haben diese Produkte medizinischen Fachkräften ermöglicht, komplexe Wunden zur Abheilung zu bringen und anspruchsvollere und schwierigere Fälle zu behandeln. Medizinische Fachkräfte müssen jedoch imstande sein, die Evidenz kritisch einzuschätzen, um ihre Praxis in angemessener und effektiver Weise evidenzbasiert zu ändern.

Im ersten Artikel auf Seite 4 mit dem Titel „Überblick über die Evidenz in der Wundbehandlung“, wird die weltweite Situation der Wundbehandlungsforschung beschrieben. Außerdem werden darin die verfügbaren Studiendesigns und ihre jeweiligen Stärken und Schwächen untersucht. Er bietet eine eindeutige Beschreibung der Evidenzgrade, die im Bereich der Wundbehandlung zur Verfügung stehen, sowie der verfügbaren Evidenzgrade und ihrer Umsetzung in die Praxis.

Der zweite Artikel auf Seite 11, „Beurteilung der Grad-1-Evidenz in der Wundbehandlung“ befasst sich damit, was medizinische Fachkräfte wissen müssen, um Evidenz vom Grad 1, insbesondere randomisierte kontrollierte Studien, kritisch einschätzen zu können, um so ihren Nutzen zu bewerten und zu ermitteln, wie die Ergebnisse in die Praxis umgesetzt werden können.

Der letzte Artikel, „Praktische Umsetzung der Evidenz zur Verbesserung der Ergebnisse“ (ab Seite 18) wirft einen Blick auf die Maßnahmen, die zur erfolgreichen Implementierung der Erkenntnisse aus der Forschung in die klinische Praxis erforderlich sind, und erörtert die Hindernisse, die dabei überwunden werden müssen. Er dient Ärzten und medizinischen Fachkräften als Leitfaden, wie sie ihre tägliche Praxis evidenzbasiert anpassen können, sowie entsprechende Beispiele.

Autoren

Joachim Dissemond, Prof. Dr. med., Oberarzt der Dermatologie und Venerologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Essen, Deutschland

David G. Armstrong, Professor für Chirurgie und Leiter der Southwestern Academic Limb Salvage Alliance (SALSA), Keck School of Medicine, University of Southern California (USC), Los Angeles, Kalifornien, USA

Andreas Stang, Prof. Dr. med., Zentrum für Klinische Epidemiologie, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Essen, Deutschland; Privatdozent, School of Public Health, Department of Epidemiology, Boston University, Massachusetts, USA

Dirk T. Ubbink, MD, PhD, Professor, Abteilung für Chirurgie, Medizinische Zentren der Universität Amsterdam, Amsterdam, Niederlande

Hester Vermeulen, RN, PhD, Professorin für Pflegewissenschaften, Abteilung für Qualität im Gesundheitswesen (IQ Healthcare), Medizinisches Zentrum der Universität Radboud, Nijmegen; Fakultät für Gesundheits- und Sozialwissenschaften, HAN University of Applied Sciences, Nijmegen, Niederlande

Fran L. Game, Honorarprofessorin, School of Medicine, University of Nottingham; Fachärztin für Diabetologie, University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK

William J. Jeffcoate, Honorarprofessor, School of Medicine, University of Nottingham; ehemaliger Facharzt für Diabetologie, Nottingham University Hospitals Trust, Nottingham, UK

Jeanette Milne, Leitende Oberschwester/Leitende Wundversorgungsfachkraft, Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, Northumbria, UK

Gulnaz Tariq, Leitende Fachkraft der Abteilung für Wundbehandlung, Sheikh Khalifa Medical City, Abu Dhabi, VAE

Lektoren: Die Vorsitzenden des internationalen Wissenschaftsausschusses der WUWHS

Afsaneh Alavi, Professorin, Fachärztin für Dermatologie, University of Toronto, Toronto, Kanada

Dieter Mayer, Prof. Dr. med., Leiter Gefäßchirurgie und Wundzentrum, Schweiz

Überblick über die Evidenz in der Wundbehandlung

Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt sind einem hohen Druck ausgesetzt – sowohl vonseiten der Öffentlichkeit und der politischen Entscheidungsträger als auch vonseiten der Fachkreisangehörigen – eine qualitativ hochwertige Behandlung trotz beschränkter Finanzmittel und Ressourcen anzubieten^[1,2]. Eine Methode zum Umgang mit dem seit Anfang der Neunzigerjahre stetig steigenden Druck ist die zunehmende Nutzung der Forschungsevidenz bei Entscheidungen über die Einführung oder Fortführung der Anwendung von Verfahren, Behandlungsmethoden und Interventionen^[3].

EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Ohne Evidenz aus der Forschung werden die Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage des Fachwissens und der Erfahrung des Arztes getroffen, der von den Erwartungen des Patienten beeinflusst ist^[3]. Mit dem Begriff evidenzbasierte Medizin (EBM) wird der Prozess beschrieben, in dem bei Entscheidungen über die Behandlung der einzelnen Patienten das klinische Fachwissen und die Erwartungen des Patienten gemeinsam mit der Evidenz aus der Forschung betrachtet werden^[4-6].

VALIDITÄT

Während der Entstehung der EBM gab es stets die einhellige Meinung, dass nicht alle Evidenzdaten den gleichen Stellenwert haben^[7]. Die Qualität patientenorientierter Studien wird in der Regel durch das Studiendesign und insbesondere durch dessen Validität beeinflusst (Box 1).

Box 1: Validität

Interne Validität: Das Ausmaß, in dem eine Behauptung über Ursache und Wirkung durch einen Nachweis im Rahmen einer bestimmten Studie unterstützt wird.

Externe Validität: Das Ausmaß, in dem die Schlussfolgerungen einer wissenschaftlichen Studie außerhalb des Rahmens dieser Studie angewendet werden können.

Ein Studiendesign mit hoher interner Validität vermittelt das Vertrauen, dass die Ergebnisse der Studie die Beziehung zwischen Behandlung und Ergebnis korrekt wiedergeben und dass nur eine begrenzte Möglichkeit besteht, dass das Ergebnis durch externe Einflüsse und nicht durch die untersuchte Behandlung verursacht wurde. Die interne Validität ist nicht ausschließlich eine Frage des Studiendesigns, sondern wird auch durch die Fähigkeit beeinflusst, die Studien und die zugehörige Berichterstattung einheitlich durchzuführen. Die externe Validität bezieht sich darauf, in welchem Ausmaß die Ergebnisse verallgemeinert bzw. auf andere Patientenpopulationen übertragen werden können. So ist es bei einer Studie mit geringer interner Validität unwahrscheinlich, dass ihre Ergebnisse verallgemeinert bzw. auf andere Patientengruppen übertragen werden können (geringe externe Validität)^[8].

EVIDENZPYRAMIDEN

Bei der Evidenzpyramide handelt es sich um eine hilfreiche visuelle Darstellung der internen Validität von unterschiedlichen Studiendesigns. Dabei befinden sich die Designs mit geringer interner Validität an der Basis der Pyramide und jene mit hoher interner Validität an der Spitze (Abbildung 1a). Die Evidenzpyramide stellt zwar eine nützliche Orientierungshilfe dar, hat jedoch ihre Grenzen und sollte einer sorgfältigen Prüfung unterzogen werden. Es wurde eine alternative Sichtweise vorgeschlagen, bei der Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten als „Linse“ dienen, durch die alle verfügbaren veröffentlichten Daten betrachtet werden sollten. Außerdem werden die Grenzen zwischen den Studiendesigns als gewellte Linien dargestellt, um wiederzugeben, dass neben dem Studiendesign auch andere Faktoren die Interpretation der Evidenz beeinflussen können (Abbildung 1b).

Joachim Dissemmond, Prof. Dr. med., Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Essen, Deutschlandy

David G Armstrong, Professor für Chirurgie und Leiter der Southwestern Academic Limb Salvage Alliance (SALSA), Keck School of Medicine, University of Southern California (USC), Los Angeles, Kalifornien, USA

Andreas Stang, Prof. Dr. med., Zentrum für Klinische Epidemiologie, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Essen, Deutschland; Privatdozent, School of Public Health, Department of Epidemiology, Boston University, Massachusetts, USA

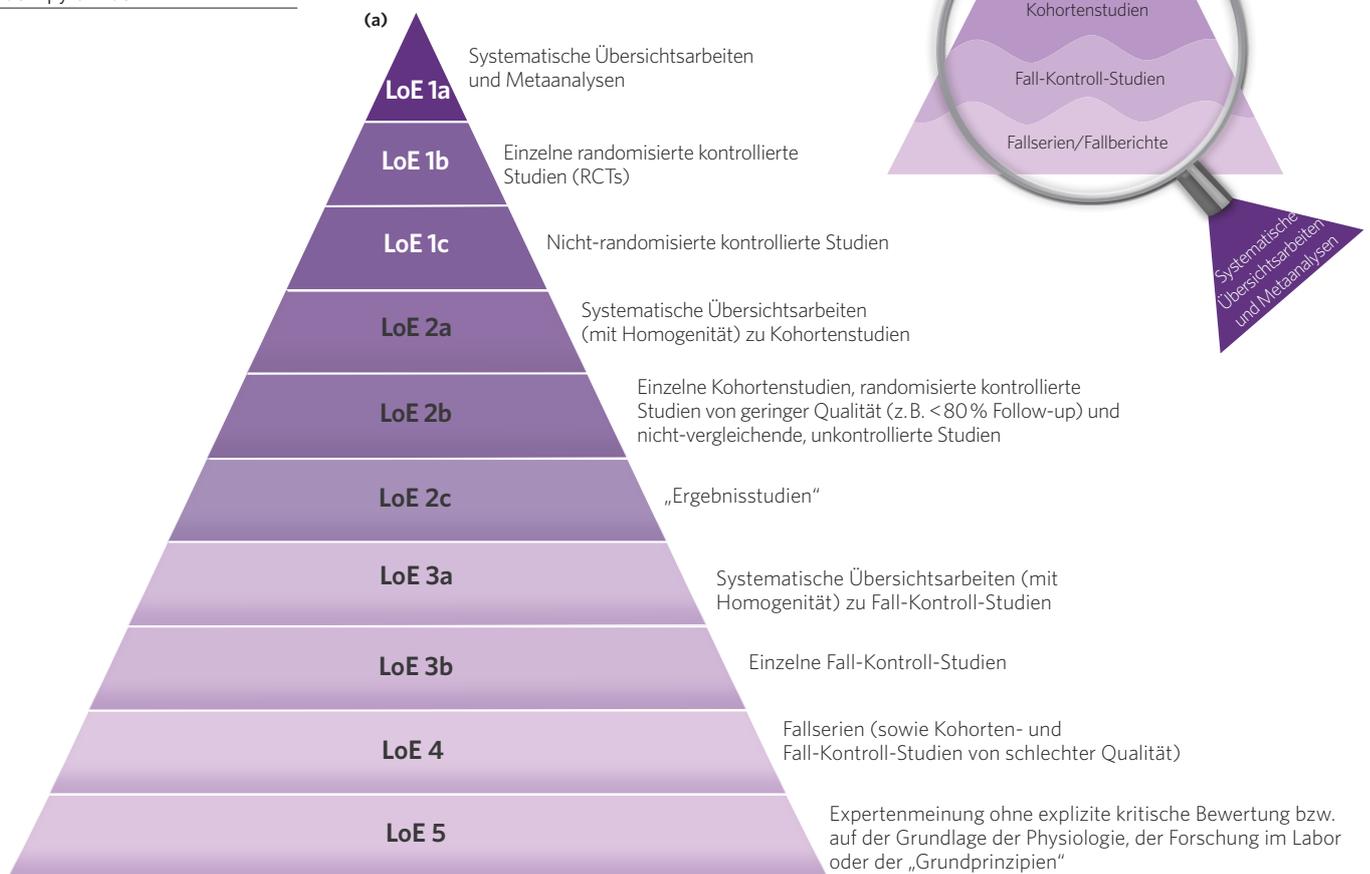
Bei der Diskussion über Evidenzpyramiden sollte auch das Ziel des Forschungsprojekts berücksichtigt werden: die Wirkungen der Behandlung zu verstehen, wobei eine hohe interne Validität eine entscheidende Voraussetzung ist, oder neue Erkenntnisse zu gewinnen und Erklärungen für die Ursachen von Erkrankungen zu finden^[11]. Besteht das Ziel darin, die Ätiologie der Erkrankung zu ermitteln, kann die herkömmliche Forschungspyramide umgekehrt werden. Hier liefern Fallberichte und Fallserien hilfreiche Daten, die als Ausgangspunkt für die Erforschung der Kausalität der Erkrankung dienen. Dies ist möglicherweise vor allem bei seltenen Erkrankungen hilfreich, bei denen nur wenige Patienten mit der betreffenden Erkrankung für die Aufnahme in Studien mit hoher interner Validität, wie randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled trials, RCTs), zur Verfügung stehen.

Abgesehen von den beschriebenen Schwierigkeiten bietet die Evidenzpyramide einen leicht verständlichen Überblick über die Studiendesigns, die möglicherweise eine hohe interne Validität aufweisen und daher die klinische Praxis beeinflussen bzw. verändern können, wenn dabei eine eindeutige Beziehung zwischen Behandlung und klinischem Ergebnis festgestellt wird.

ARTEN VON STUDIEN, DIE IN DER EVIDENZPYRAMIDE DARGESTELLT WERDEN SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN UND METAANALYSEN

Systematische Übersichtsarbeiten werden als hochgradig valide angesehen und können tendenziell Schwächen bei den einzelnen RCTs zur Wundheilung aufdecken. Zum Beispiel war das Biasrisiko in einer systematischen Cochrane Übersichtsarbeit zur lokalen Behandlung von Patienten mit Ulcus cruris venosum bei 51 der 78 RCTs (65 %) hoch oder sehr hoch. Bei den übrigen 27 RCTs war das Biasrisiko nicht eindeutig oder niedrig^[12]. RCTs können in systematischen Übersichtsarbeiten oder in Metaanalysen der einzelnen Studiendaten zusammengefasst werden. Die systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen können zu einem Konsens über den Nutzen der Interventionen führen und so eine Informationsgrundlage für die Strategien im Gesundheitswesen liefern.

Abbildung 1: (a) Evidenzgrade (Levels of Evidence, LoE) bei Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie und Erkrankung^[9] (b) Alternative Darstellung einer Evidenzpyramide^[10]



RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN

Die RCT gilt üblicherweise als das beste Studiendesign, um zu ermitteln, ob eine Behandlung das klinische Ergebnis beeinflusst^[13]. Bei einer RCT wird von einer hohen Validität ausgegangen, da hierbei die Wahrscheinlichkeit von Bias (Verzerrungen bzw. systematische Fehler bei der Durchführung der Studie) reduziert wird. Dies wird im zweiten Artikel dieses Dokuments ausführlicher erläutert (Seite 11).

Die Stärke der RCT beruht auf fünf Faktoren:

- Die Zuweisung der Patienten zu der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Random), wodurch die systematischen Unterschiede zwischen den Gruppen reduziert werden.
- Abgesehen von der Prüfbehandlung werden die Interventionsgruppen gleich behandelt.
- Im Idealfall wissen weder Patient noch Arzt, welche Behandlung zugewiesen wurde. Diese doppelte Verblindung gilt als Bestandteil der hohen internen Validität der RCT, wodurch die Beziehungen zwischen Intervention und Ergebnis aufgezeigt werden können. Solche Studien werden jedoch im Bereich der Wundforschung eher selten durchgeführt^[14]. Dabei besteht die große Herausforderung darin, wie Ärzte und Patienten im Hinblick auf die verabreichte bzw. erhaltene Therapie verblindet werden können. Im Fall der Unterdruck-Wundtherapie (Negative Pressure Wound Therapy, NPWT) beispielsweise ist die Durchführung einer Doppelblindstudie zur NPWT und der Standardbehandlung durch das Gerät selbst ausgeschlossen^[15].
- Die Analyse der Daten wird für alle Patienten durchgeführt, die der Prüf- oder der Kontrollbehandlung zugewiesen wurden, unabhängig davon, ob sie die Intervention tatsächlich erhalten haben (Intention-to-Treat-Analyse).
- Bei der Analyse der Daten geht es nicht um das Durchsuchen der Daten auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, sondern um das Erreichen oder Nicht-Erreichen zuvor festgelegter Ergebnisse.

Bei der Interpretation einer RCT-Studie muss eine Vielzahl von Faktoren berücksichtigt werden, z. B.:

- RCTs müssen über eine angemessene Teststärke verfügen; dazu muss eine ausreichende Zahl von Studienteilnehmern rekrutiert werden, damit die Ergebnisse im Hinblick auf den primären Endpunkt (z. B. die Anzahl abgeheilter Wunden) zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen verglichen werden können. Die Teststärke einer Studie entspricht ihrer Fähigkeit, einen Unterschied (sofern vorhanden) zwischen den beiden verglichenen Interventionen zu ermitteln. Bei der Wundheilung wird üblicherweise eine Teststärke von 80 % akzeptiert, wodurch dafür gesorgt wird, dass die Studiengröße durchführbar bleibt. Gleichzeitig wird jedoch in Kauf genommen, dass die Studie einen gegebenenfalls vorhandenen signifikanten Unterschied zwischen den Interventionen mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % nicht erkennt.
- Auch der Eintrittspunkt des Patienten in eine RCT verdient Aufmerksamkeit. Bei Studien zu diabetischen Fußulzera (DFU) wird oft eine Run-in-Phase von 2–4 Wochen nach dem initialen Patientenscreening, aber noch vor der Randomisierung zur Behandlung, genutzt (z. B.^[16–19]). In diesem Zeitraum kann festgestellt werden, welche der potenziellen Studienteilnehmer zu den „Easy Responders“ gehören. Diese „Easy Responders“ zeigen aufgrund der Standardisierung ihrer Wundbehandlung bereits im Laufe der Run-in-Phase eine deutliche Abnahme der Wundgröße. Zwar helfen solche Einleitungszeiträume möglicherweise dabei, eine Population mit wirklich „schlecht heilenden“ Wunden zusammenzustellen, jedoch müssen die Auswirkungen berücksichtigt werden, die die Run-in-Phasen sowohl auf die interne als auch auf die externe Validität haben^[20].
- In den RCTs wird die Wirkung einer Intervention unter idealen Bedingungen dargestellt. Die gemeldeten Ergebnisse und die externe Validität der Studie werden jedoch in hohem Maße durch die Einschluss- und Ausschlusskriterien beeinflusst. Es könnte nützlich sein, sogenannte „Real-World-Studien“ zur Wundheilung ohne Einschluss- oder Ausschlusskriterien durchzuführen, um den Nutzen von Wundinterventionen in der täglichen Praxis zu ermitteln („Effectiveness Research“ [Wirksamkeitsforschung]).

NICHT-RANDOMISIERTE STUDIEN

Nicht-randomisierte Studien können einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung und einem klinischen Ergebnis aufzeigen, jedoch ist dabei die interne Validität möglicherweise geringer als bei einer gut durchgeführten RCT. Die Auswahl der Patienten in einer nicht-randomisierten Studie kann entweder durch die Wissenschaftler oder gemeinsam durch den Arzt und seine Patienten erfolgen^[21]. Durch die willkürliche Auswahl der Patienten für die jeweilige Behandlung könnte es zu einem Missverhältnis bei den Risikofaktoren für das untersuchte Ergebnis kommen, was zu einem „Confounding“ (Störfaktoren) führen könnte (Box 2).

Zwar kann ein Teil dieser Unausgewogenheit mithilfe statistischer Methoden behoben werden^[21], es ist jedoch unwahrscheinlich, dass der gesamte durch die Störgrößen bedingte Bias eliminiert werden

Box 2: Confounding

Das Confounding wird durch nicht kontrollierbare Faktoren verursacht, die als Störgrößen bezeichnet werden. Es führt zu einer Verzerrung (Bias) der Beziehung zwischen der Behandlung und dem klinischen Ergebnis, z. B. Größe der Wunde, Anzahl der Komorbiditäten und Ätiologie der Wunde.

Beispielsweise werden in einer nicht-randomisierten Studie zu Fersendekubitus Studienteilnehmer mit guter peripherer Durchblutung im Unterschenkel vielleicht eher der neuartigen Behandlung zugewiesen und Teilnehmer mit schlechter Durchblutung im Unterschenkel mit höherer Wahrscheinlichkeit der Standardbehandlung zugeteilt. Somit könnte die Abheilung des Geschwürs nicht durch die Intervention bedingt sein, sondern durch die ausreichende Durchblutung.

Box 3: Herausforderungen von Wundregistern

- Hoher Kostenaufwand für die Erfassung von Daten für Tausende von Patienten, um einen Vergleich zwischen den Interventionen zu ermöglichen.
- Sporadische Verlaufskontrolle mit Lücken in den Fällen, in denen die Patienten nicht zur Untersuchung erschienen sind.
- Verlust von Patienten in der Nachsorge („Loss to follow-up“) kurz vor dem Wundverschluss^[28].

kann. Ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen in nicht-randomisierten Studien führt wahrscheinlich zu einer Steigerung der scheinbaren Wirkung der Behandlung und erhöht stets die Unsicherheit im Zusammenhang mit dem wahrgenommenen Effekt der Intervention^[21]. Bei nicht-randomisierten Studien können in folgenden Bereichen Schwierigkeiten auftreten:

- Die Kontrollinterventionen zu standardisieren.
- Bei der Beschreibung der Methode für die Zuweisung zur Behandlung.
- Bei der Auswahl der zu erfassenden Daten (insbesondere zu unerwünschten und langfristigen Ergebnissen).
- Bei der Erstellung eines A-priori-Plans für die statistischen Analysen vor Beginn der Studie^[22].
- Bei der Verwendung historischer Kontrollgruppen (z. B. ^[23]): Solche Studien werden durch die mangelnde Vergleichbarkeit der Ausgangsmerkmale zwischen den Kohorten, die Abweichungen im Hinblick auf den Einsatz zusätzlicher Therapien im zeitlichen Verlauf und durch die Unterschiede bei der Bewertung der Ergebnisse beeinträchtigt.
- In einer einarmigen Studie, in der ein Vorher-nachher-Vergleich durchgeführt wird, tritt eine „Regression zur Mitte“ auf, wenn Patienten aufgrund eines extremen Wundstatus (z. B. im Hinblick auf die Wundgröße oder die Produktion von Exsudat) aufgenommen werden und sich die Ergebnisse wiederholter Messungen im Lauf der Zeit näher in Richtung des Mittelwerts bewegen, anstatt einen Fortschritt oder eine Verschlimmerung der Wunde anzuzeigen.

Fall-Kontroll-Studien können dabei helfen, die Auswirkungen von Störgrößen in den Griff zu bekommen. Bei dieser Form nicht-randomisierter Studien werden Patienten, bei denen ein bestimmtes klinisches Ergebnis eingetreten ist (z. B. Entwicklung einer chronischen Wunde) und die als „Fälle“ bezeichnet werden, mit einer zweiten Gruppe von Patienten „gematcht“ und verglichen, bei denen dieses klinische Ergebnis nicht eingetreten ist, den sogenannten „Kontrollen“.

Zu den weiteren nicht-randomisierten Studiendesigns gehören Fallberichte und Fallserien (diese bieten nur eingeschränkte Evidenz im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Behandlung und Ergebnis) und Kohortenstudien (dabei werden Patientengruppen so lange nachverfolgt, bis bei ihnen ein bestimmtes Ergebnis eintritt). In letzter Zeit gab es ein erhebliches Interesse an groß angelegten Kohortenstudien im Bereich der Wundheilung unter Verwendung von Daten aus Wundregistern^[24-27]. Allerdings gibt es dabei mehrere Schwierigkeiten (Box 3).

ENTWICKLUNG EINER ROBUSTEREN EVIDENZBASIS FÜR DAS WUNDMANAGEMENT

Unabhängig davon, welches Studiendesign für die quantitative Beantwortung von Fragen zur Wundheilung ausgewählt wird, gibt es praktische und methodische Herausforderungen, die im Rahmen der voranschreitenden Wundheilungsforschung bewältigt werden müssen.

Definition der Chronizität: Chronische Wunden werden oft im Hinblick auf ihre Dauer definiert; hierbei variiert der Zeitraum, ab dem eine Wunde als „chronisch“ bezeichnet wird, von 4 bis zu 12 Wochen^[29]. Es gibt allerdings auch Definitionen für die Chronizität, bei denen die zugrunde liegende Pathophysiologie miteinbezogen wird. So wird zum Beispiel ein DFU von Anfang an als chronisch erachtet^[30]. Angesichts eines fehlenden Konsenses über die Definition einer chronischen Wunde sind alternative Definitionen wie „schlecht heilend“ oder „therapierefraktär“ in den Vordergrund gerückt^[31]. Jedoch sind diese alternativen Bezeichnungen mit ähnlichen Schwierigkeiten verbunden wie die Bezeichnung „chronisch“ und auch für sie gibt es keine Konsensvereinbarung.

Definition der Ergebnismessgrößen: Die Ergebnismessgrößen, die zur Beschreibung eines Wundfortschritts bzw. einer Verschlimmerung der Wunde verwendet werden, müssen standardisiert werden, damit in den Studien die klinisch relevanten Indikatoren in konsistenter Weise erfasst werden können. Es wurden Protokolle für die systematische Erfassung von Ergebnismessgrößen für das Management von Dekubitalulzera^[32] und für Studien zur Prävention von Dekubitalulzera entwickelt^[33] sowie von Zielgrößen, die sich für Studien zum Ulcus cruris eignen^[34]. Diese Dokumentation sollte auf andere Wundätiologien ausgeweitet werden. Danach könnten die Ergebnisse im Idealfall in einer Gruppe von Ergebnismessgrößen zusammengefasst werden, die für alle Wunden relevant ist.

Definition der Endpunkte von Studien: Idealerweise würden in randomisierten und nicht-randomisierten Studien die Wunden so lange nachbeobachtet, bis sie vollständig geschlossen sind. Bei der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) gilt das vollständige Abheilen der Wunde als der einzige anerkannte primäre Endpunkt für die entsprechenden klinischen Studien^[35]: „eine 100%ige Reepithelisierung der Wundoberfläche ohne erkennbares Exsudat und ohne Drainage oder Verband, bestätigt bei zwei Kontrollterminen im Abstand von 2 Wochen^[36]“. In 65 Studienberichten wurde nur bei 40,6% ($n = 26$) die Wundheilung gemäß der Definition der FDA definiert^[36]. Ohne Konsens darüber, wann eine Wunde abgeheilt ist, wird es immer Abweichungen bei den Daten zu den Studienergebnissen geben.

Bei manchen Studien ist die vollständige Wundheilung möglicherweise nicht der am besten geeignete Endpunkt für die Studie. Viele Interventionen werden nur während einer bestimmten Phase des Wundheilungsverlaufs angewendet; zum Beispiel sollten antimikrobielle Silberverbände nur maximal 4 Wochen lang eingesetzt werden und nach 2 Wochen sollte eine Beurteilung erfolgen^[37]. Daher ist also der am besten geeignete Studienendpunkt bzw. die passendste Ergebnismessgröße für eine antimikrobielle Silbertherapie möglicherweise die „Zeit bis zum Abklingen der Infektion“. Weitere Endpunkte oder Messgrößen für die Wundheilung sind das Erscheinungsbild der Wunde, die Funktionsfähigkeit, die Schmerzen sowie die Lebensqualität des Patienten^[38]. Derzeit sind viele der Instrumente zur Erfassung solcher Endpunkte noch nicht vollständig validiert.

Schwerpunkt auf der medizinischen Statistik: Fehler bei der Auswahl statistischer Tests aufgrund der Verteilung der erfassten Daten, bei statistischen Berichten^[39] und bei der Planung der Studie, die zu einer mangelnden Teststärke der Studie führen^[40], sind weiterhin keine Seltenheit. Die statistische Handhabung der Daten kann sowohl bei randomisierten als auch bei nicht-randomisierten Studien Auswirkungen haben. Zum Beispiel könnte das Einbeziehen verschiedener Wunden bei derselben Person dazu führen, dass korrelierende Beobachtungen fälschlich so behandelt werden, als seien sie voneinander unabhängig. Bei jeder klinischen Studie sollte vom Studiendesign bis zur Erhebung und Analyse der Daten ein Experte für die medizinische Statistik beteiligt sein.

Finanzierung: Da die Durchführung klinischer Studien kostenintensiv sein kann, sollten diese idealerweise mit öffentlichen Mitteln finanziert werden. Die Finanzierung durch die Wirtschaft bleibt jedoch wichtig, um das Forschungspotenzial zu maximieren und gleichzeitig die Durchführung größerer Studien zu ermöglichen. Es könnte ein Finanzierungsmodell geprüft werden, bei dem nicht nur ein einzelner Sponsor, sondern mehrere Branchenpartner gemeinsam eine qualitativ hochwertige Forschung unterstützen. Dies wäre jedoch auch mit Schwierigkeiten verbunden.

Online-Registrierung von Studien: Die Prüfpläne klinischer Studien sollten immer überprüft und registriert werden. In einigen Ländern sind Sponsoren aus der Wirtschaft dazu verpflichtet, RCTs in öffentliche Register einzutragen. Im Idealfall würden alle Wundstudien registriert und der Prüfplan stünde zur Überprüfung zur Verfügung.

Registerbasierte Datenanalysen: Bei allen Wundpatienten bzw. bei möglichst vielen, die eine Behandlung erhalten, sollten die Daten in standardisierter Form erfasst werden, und es sollte ihr Einverständnis zur Aufnahme ihrer Daten in ein Register eingeholt werden. Mithilfe eines großen internationalen Registers wäre es möglich, Wirkungsmodifikatoren der Behandlung wie Geschlecht, sozialer Status und ethnische Zugehörigkeit* zu untersuchen. Die Untersuchung der Wirksamkeit unter realen Praxisbedingungen mithilfe von Registern wäre auch zur Beurteilung von Interventionen wie der Vakuumtherapie (Negative pressure wound therapy - NPWT) wichtig^[41].

Beurteilung der Remission: Studien, in denen Methoden und Technologien zur Verlängerung des Remissionszeitraums untersucht werden, sind für die öffentliche Gesundheit, die politischen Entscheidungsträger und die Patienten genauso wichtig wie jeder einzelne Fortschritt im Hinblick auf die Gewebereparatur oder die Wundheilung^[42,43]. Beispielsweise wird bei 40 % der Menschen mit Diabetes 1 Jahr nach dem Abheilen eines diabetischen Fußulkus (DFU) ein Rezidiv auftreten. Dieser Wert liegt nach 3 Jahren bei knapp 66 % und nach 5 Jahren bei 75 %^[44,45].

Intelligente Überwachung der Wundparameter (Smart monitoring): Intelligente Wundverbände und objektive Überwachungsinstrumente, die eine wiederholte bzw. kontinuierliche Messung und Aufzeichnung mehrerer Parameter ohne Verbandwechsel ermöglichen, könnten bei der Durchführung von Studien hilfreich sein^[46]. Zum Beispiel sind Angaben zu Änderungen des pH-Werts^[47] und der reaktiven Sauerstoffart^[48] in Wundflüssigkeiten zwar verfügbar, sie werden jedoch nicht routinemäßig genutzt, um unnötige Verbandwechsel zu vermeiden. Weitere Grundlagenforschung ist erforderlich, um die nützlichsten Messparameter zu ermitteln.

„Das Bessere sollte nicht zum Feind des Guten werden“: Auch wenn wir uns wünschen, dass sich all unsere Fragen zur Wundheilung durch Studien mit hoher interner Validität beantwortet lassen, wird das nie der Fall sein. Studiendesigns mit geringerer Qualität werden weiterhin Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen Interventionen und Ergebnissen liefern (insbesondere, wenn der Einfluss von Störfaktoren berücksichtigt wird).

* Die ethnische Zugehörigkeit ist bei einigen Ethikkommissionen kein zulässiger Indikator, in den USA ist sie jedoch erlaubt.

FAZIT

In der Wundheilung werden Standarddefinitionen für grundlegende Parameter wie z. B. das „Abheilen der Wunde“ benötigt, da eine korrekte Beurteilung und Synthese der verfügbaren Studien ohne ein Standardvokabular nicht möglich sind. Qualitativ hochwertige Studien zur Wundbehandlung sind relativ selten und stützen sich häufig auf Daten aus der Praxis und Studiendesigns ohne Randomisierung, bei denen die Erkenntnisse nur eine geringe Aussagekraft im Hinblick auf die Beziehung zwischen Intervention und klinischem Ergebnis haben. Diese Studien bieten jedoch eine Plattform, die eine Basis für Studien mit hoher Validität bilden könnte.

LITERATUR

1. Babalola O. Consumers and their demand for healthcare. *J Health Med Econ* 2017; 3(1): 6.
2. Durrani H. Healthcare and healthcare systems: inspiring progress and future prospects. *mHealth* 2016; 2, 3.
3. Bhargava K, Bhargava D. Evidence-based health care. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2007; 7(2): 105-7.
4. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM* (2 edition). New York: Churchill Livingstone; 2000.
6. Timmermans S, Mauck A. The promises and pitfalls of evidence-based medicine. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24(1): 18-28.
7. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol* 2011; 27(4): 487-9.
8. Slack MK, Draugalis JR. Establishing the internal and external validity of experimental studies. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 2173-84.
9. Centre for evidence-based medicine. *Levels of evidence*. Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK. Available from: http://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford (accessed September 10 2019).
10. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evid-Based Med* 2016; 21: 125-7.
11. Vandembroucke JP. Observational research, randomized trials, and two views of medical science. *PLoS Med* 2008; 5(3): e67.
12. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD et al. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD012583.
13. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? *BMJ* 1998; 316: 201.
14. Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): An international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 186-96.
15. Armstrong DG, Lavery LA, Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9498): 1704-10.
16. Lantis JC II, Marston WA, Farber A et al. The influence of patient and wound variables on healing of venous leg ulcers in a randomized controlled trial of growth-arrested allogenic keratinocytes and fibroblasts. *J Vasc Surg* 2013; 58(2): 433-9.
17. Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakiotis S et al. [Topical hemoglobin promotes wound healing of patients with venous leg ulcers]. *Hautarzt* 2013; 64: 180-6.
18. Bianchi C, Cazzell S, Vayser D, Reyzelman AM, Dosluoglu H, Tovmassian G, EpiFix VLU Study Group. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J* 2017; 15(1):114-22.
19. Game F, Jeffcoate W, Tarnow L et al. The LeucoPatch® system in the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18, 469.
20. Laursen DR, Paludan-Müller AS, Hróbjartsson A. Randomized clinical trials with run-in periods: frequency, characteristics and reporting. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 169-84.
21. Reeves BC. Principles of research: limitations of non-randomized studies. *Surgery* 2008; 26(3): 120-4.
22. Reeves BC, Gaus W. Guidelines for reporting non-randomised studies. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2004; 11: Suppl 1: 46-52.
23. Hunt SD, Elg F. Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabet Foot Ankle* 2016; 7: 33101.
24. Essex H, Clark M, Sims J et al. Health-related quality of life in hospital inpatients with pressure ulceration: assessment using generic health-related quality of life measures. *Wound Repair Regen* 2009; 17(6): 797-805.
25. Wilcox JR, Carter MJ, Covington S. Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 312,744 wounds. *JAMA Dermatol* 2013; 149(9): 1050-8.
26. Jung JA, Yoo KH, Han SK, Dhong ES, Kim WK. Evaluation of the efficacy of highly hydrophilic polyurethane foam dressing in treating a diabetic foot ulcer. *Adv Skin Wound Care* 2016; 29(12): 546-55.
27. Jokinen-Gordon H, Barry RC, Watson B, Covington DS. A retrospective analysis of adverse events in hyperbaric oxygen therapy (2012-2015): Lessons learned from 1.5 million treatments. *Adv Skin Wound Care* 2017; 30(3): 125-9.
28. Clark M, Walkley N, Harding KG. *Outcomes of wound treatment in specialist wound clinics*. Presentation at European Wound Management Association Conference, Amsterdam, The Netherlands. 3-5 May 2017.
29. Kyaw BM, Järbrink K, Martinengo L et al. Need for improved definition of "chronic wounds" in clinical studies. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 157-8.
30. Dissemund J, Bültemann A, Gerber V et al. Diagnosis and treatment of chronic wounds: current standards of Germany's initiative for chronic wounds. *J Wound Care* 2017; 26: 727-32.
31. Naik G, Ivins NM, Harding KG. A prospective pilot study of thigh-administered intermittent pneumatic compression in the management of hard-to-heal lower limb venous and mixed aetiology ulcers. *Int Wound J* 2019; 16: 940-5.
32. Miranda JS, Abbade LPF, Deonizio AP et al. Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a protocol for a systematic survey. *BMJ Open* 2019; 9:e024633.

33. Lechner A, Kottner J, Coleman S et al. Outcomes for Pressure Ulcer Trials (OUTPUTs): protocol for the development of a core domain set for trials evaluating the clinical efficacy or effectiveness of pressure ulcer prevention interventions. *Trials* 2019; 20: 449.
34. Heyer K, Herberger K, Protz K et al. [German national consensus on wound documentation of leg ulcer: Part 1: Routine care - standard dataset and minimum dataset]. *Hautarzt* 2017; 68: 740-5.
35. Driver VR, Gould LJ, Dotson P, Allen LL, Carter MJ, Bolton LL. Evidence supporting wound care end points relevant to clinical practice and patients' lives. Part 2. Literature survey. *Wound Repair Regen* 2019; 27(1): 80-9.
36. Gould L, Li WW. Defining complete wound closure: Closing the gap in clinical trials and practice. *Wound Repair Regen* 2019; 27: 201-24.
37. Wounds International. *International consensus. Appropriate use of silver dressings in wounds*. Wounds International, London, UK. 2012. Available to download from: www.woundsinternational.com
38. Driver VR, Gould LJ, Dotson P et al. Identification and content validation of wound therapy clinical endpoints relevant to clinical practice and patient values for FDA approval. Part 1. Survey of the wound care community. *Wound Repair Regen* 2017; 25: 454-65.
39. Assadian O, Arnoldo B, Purdue G et al. A prospective, randomised study of a novel transforming methacrylate dressing compared with a silver-containing sodium carboxymethylcellulose dressing on partial-thickness skin graft donor sites in burn patients. *Int Wound J* 2015; 12: 351-6.
40. Schneider HP, Landsman A. Preclinical and clinical studies of hyaluronic acid in wound care: A case series and literature review. *Wounds* 2019; 31: 41-8.
41. Webster J, Liu Z, Norman G et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: D009261.
42. Bus SA, Armstrong DG, van Deursen RW, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR, International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1): 25-36.
43. Basatneh R, Najafi B, Armstrong DG. Health sensors, smart home devices, and the internet of medical things: An opportunity for dramatic improvement in care for the lower extremity complications of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 577-86.
44. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376: 2367-75.
45. Khan T, Armstrong DG. Ulcer-free, hospital-free and activity-rich days: three key metrics for the diabetic foot in remission. *J Wound Care* 2018; 27 (Suppl 4): 3-4.
46. Mostafalu P, Tamayol A, Rahimi R et al. Smart bandage for monitoring and treatment of chronic wounds. *Small* 2018; e1703509.
47. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound healing: a new perspective for wound therapy? *Arch Dermatol Res* 2007; 298: 413-20.
48. Dunnill C, Patton T, Brennan J. Reactive Oxygen Species (ROS) and Wound Healing: The functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J* 2017; 14 (1): 89-96.

Bewertung der Grad-1-Evidenz in der Wundbehandlung

Das Design der randomisierten kontrollierten Studie (randomised controlled trial, RCT) bietet im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden ein besonders klares Bild von der Beziehung zwischen einer Intervention und dem klinischen Ergebnis^[1]. In Anbetracht ihrer methodischen Genauigkeit ist die RCT im Allgemeinen gegenüber nicht-randomisierten Studiendesigns oder Anwendungsbeobachtungen zu bevorzugen und sie stellt die Hauptquelle für systematische Übersichtsarbeiten zu Interventionen dar. Durch die Anerkennung möglicher Quellen für Bias (systematische Verzerrungen) wird umso deutlicher, warum eine umfassende und transparente Berichterstattung bei klinischen Studien notwendig ist. Anhand dieser Daten kann der Leser die Validität sowie die Stärken und Einschränkungen der durchgeführten Studie beurteilen und Ärzte werden davor bewahrt, ihre Entscheidungen auf Ergebnisse mit systematischen Fehlern zu stützen.

Dirk T Ubbink, MD, PhD,
Professor, Abteilung für
Chirurgie, Medizinische
Zentren der Universität
Amsterdam, Amsterdam,
Niederlande

Hester Vermeulen, RN,
PhD, Professorin für
Pflegerwissenschaften,
Abteilung für Qualität im
Gesundheitswesen (IQ
Healthcare), Medizinisches
Zentrum der Universität
Radboud, Nijmegen;
Fakultät für Gesundheits-
und Sozialwissenschaften,
HAN University of Applied
Sciences, Nijmegen,
Niederlande

Fran L Game,
Honorarprofessorin, School
of Medicine, University of
Nottingham; Fachärztin für
Diabetologie, University
Hospitals of Derby and Burton
NHS Foundation Trust, Derby,
UK

William J Jeffcoate,
Honorarprofessor, School
of Medicine, University of
Nottingham; ehemaliger
Facharzt für Diabetologie,
Nottingham University
Hospitals Trust, Nottingham,
UK

HETEROGENITÄT IN DER WUNDBEHANDLUNG: AUSWIRKUNG AUF DIE EVIDENZBASIS

Die Qualität der veröffentlichten kontrollierten Studien, nicht nur der RCTs, ist im Bereich der Wundbehandlung nicht einheitlich, insbesondere bei diabetischen Fußulzera^[2]. Bei vielen dieser Studien wird die Aussagekraft durch Mängel beim Design, bei der Durchführung, der Analyse oder der Berichterstattung beeinträchtigt. Deshalb ist es wichtig, dass Ärzte die methodischen Schwächen kennen, die zu Bias bei RCTs führen. Das Vorhandensein von Bias schmälert unser Vertrauen, anhand der Ergebnisse eine zutreffende und stichhaltige Schlussfolgerung im Hinblick auf die Rolle der gewählten Intervention zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse ziehen zu können.

DURCHFÜHRUNGSBIAS

Durchführungsbias bezieht sich auf methodische Mängel im Studiendesign, die zu einer Verzerrung führen. Die RCT bietet zwar methodische Genauigkeit, doch kann durch Nichteinhalten des Prüfplans eine Verzerrung eingebracht werden, was das Vertrauen von Ärzten hinsichtlich der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie verringert. Es wird allgemein angenommen, dass die vier Hauptquellen für Bias durch bestimmte Faktoren des Designs von RCTs reduziert werden können (Tabelle 1).

Art des Bias	Abschnitt der RCT	Wie die Verzerrung zustande kommt
Selektionsbias	Auswahl der Gruppe	Randomisierung und Zuweisung der Behandlung sind fehlerhaft.
Performancebias	Exposition oder keine Exposition gegenüber der Intervention	Fehlende Verblindung bei der Zuweisung der Behandlung. Ein Wechsel der Behandlung, da davon ausgegangen wird, dass die derzeitige Intervention nicht funktioniert.
Attritionbias oder Ausschlussbias	Nachbeobachtungszeitraum	Hohe oder unterschiedliche Anzahl von Patienten-Verlusten im Follow-up („Lost-to-follow-up“) in den Behandlungsarmen.
Detektionsbias	Beurteilung der Ergebnisse	Unterschiedliche Erfassung der Ergebnisse in den Behandlungsarmen.

BERICHTERSTATTUNGSBIAS

Mit dem Ausdruck „Berichterstattungsbias“ wird die Verzerrung beschrieben, die aufgrund einer selektiven Berichterstattung nur über die statistisch signifikanten Studienergebnisse entsteht^[3]. Berichterstattungsbias kann eingebracht werden, wenn die Autoren in Versuchung geraten, Unterschiede mit marginaler statistischer Signifikanz (und möglicherweise begrenzter klinischer Bedeutung) und/oder positive Ergebnisse aus sekundären Analysen übermäßig hervorzuheben. Möglicherweise wird von den Wissenschaftlern nur geringfügig oder selektiv über unerwünschte Ergebnisse einer Intervention berichtet, was auch zu einer Überbetonung der nützlichen Ergebnisse der Intervention führt^[4].

Box 1: Drei Arten negativer Studienergebnisse^[5]

- **Eindeutige negative Ergebnisse** stammen aus Studien mit gutem Design und guter Durchführung, die einen eindeutigen Nachweis einer neutralen oder negativen Wirkung zeigen (d. h. die Intervention ist so gut wie die Kontrolle oder sogar weniger wirksam als die Kontrollmaßnahme).
- **Explorative negative Ergebnisse** stammen aus Studien mit gutem Design und guter Durchführung, bei denen eine explorative Datenanalyse darauf hindeutet, dass die Intervention weniger wirksam war als die Kontrollmaßnahme.
- **Nicht-eindeutige negative Ergebnisse** stammen aus einer Studie mit schlechtem Design und schlechter Durchführung, die oft über eine zu geringe Größe verfügt, um den Effekt der Intervention zeigen zu können.

Box 2: Null- und Alternativhypothese

- **Nullhypothese:** Es besteht kein statistischer oder klinischer Unterschied zwischen der Intervention und den Kontrollbehandlungen^[12].
- **Alternativhypothese:** Es besteht ein Unterschied zwischen der Wirksamkeit der Intervention und den Kontrollbehandlungen.

PUBLIKATIONSBIAS

Ein Publikationsbias kann auftreten, wenn das Ergebnis einer Studie Einfluss auf die Entscheidung hat, ob die Studie veröffentlicht wird oder nicht^[4,5]. Publikationsbias führt typischerweise dazu, dass negative Ergebnisse (Box 1) nicht veröffentlicht werden, da diese für Fachzeitschriften wahrscheinlich von geringerem Interesse sind, die einen hohen „Impact-Faktor“ aufrechterhalten wollen. Im Fall explorativer oder nicht-eindeutiger Ergebnisse neigen solche Fachzeitschriften dazu, schwache negative Ergebnisse abzulehnen, und die Wissenschaftler entscheiden sich möglicherweise aus Gründen des Karrierefortschritts dafür, auf eine Veröffentlichung in einer weniger angesehenen Fachzeitschrift mit geringerem Impact-Faktor zu verzichten. Die Initiative zur Registrierung klinischer Studien in öffentlich zugänglichen Datenbanken sollte unter anderem dazu beitragen, die Anzahl unterbliebener Veröffentlichungen von explorativen oder nicht-eindeutigen negativen Ergebnissen zu reduzieren^[6]. Die selektive Berichterstattung über Studienergebnisse ist allerdings weiterhin gängige Praxis, unabhängig davon, ob die Studie in ein öffentlich zugängliches Register aufgenommen wird oder nicht^[7].

ANLEITUNG ZU EINER AUSFÜHRLICHEN STUDIENBEWERTUNG

Die kritische Beurteilung soll dem Leser dabei helfen, Glaubwürdigkeit, Nutzen und Relevanz einer Studie durch Bewertung der folgenden Formen der Validität zu ermitteln:

1. Interne Validität (Biasrisiko)
2. Externe Validität (Generalisierbarkeit)^[8].

Bei der Bewertung der Studie sollten Mediziner die folgenden wichtigen Aspekte berücksichtigen:

- In welchem Teil der Evidenzpyramide sich die Forschungsarbeit befindet
- Die Autoren des Artikels
- Das Ansehen der Fachzeitschrift, in der der Artikel veröffentlicht wird
- Die Herkunft der finanziellen Mittel für die Studie.

Ärzte müssen in der Lage sein, die Evidenz der RCT kritisch zu bewerten, um die methodische Qualität und die Ergebnisse zu beurteilen und zu ermitteln, welchen Einfluss die Ergebnisse auf ihre Entscheidungen in der Praxis haben sollten.

BEURTEILUNG DER INTERNEN VALIDITÄT

Nachstehend werden mehrere Fragen zur Wahrscheinlichkeit des Verzerrungsrisikos in einer Studie diskutiert^[9,10].

Wie wurde die Kontrollintervention ausgewählt?

Die Auswahl der Kontrollintervention sollte im Idealfall auf einer Kombination der folgenden vier Aktivitäten basieren^[9]:

- Systematische Übersicht (Review) der relevanten Literatur
- Kumulative Metaanalyse der abgeschlossenen Studien
- Formelle Befragung von klinisch tätigen Ärzten bzw. Fachkräften mit entsprechender Spezialisierung
- Veröffentlichung des Prüfplans der Studie zur kritischen Prüfung.

Eines der wichtigsten Leitprinzipien bei der Rechtfertigung dafür, dass Patienten nach dem Zufallsprinzip Interventionen ausgesetzt werden, ist das Konzept vom klinischen Gleichgewicht bzw. „Equipoise“^[11], d. h. es besteht tatsächlich Unsicherheit darüber, ob die Intervention oder die Kontrollmaßnahme überlegen ist. Wenn keine Unsicherheit besteht und eine der Interventionen allgemein als überlegen gilt, gibt es keine Rechtfertigung für die Durchführung einer RCT.

Ist die Stichprobengröße ausreichend?

Ein wesentlicher Aspekt bei der Planung einer RCT ist die Festlegung der Anzahl der erforderlichen Teilnehmer, um die Nullhypothese entweder bestätigen oder verwerfen zu können (Box 2). Werden zu wenige Teilnehmer rekrutiert, können zwei Arten von Fehlern auftreten:

- Fehler 1. Art (Alpha-Fehler): Die Studie kommt zu dem Schluss, dass ein Unterschied zwischen der Wirksamkeit der Intervention und der Kontrollbehandlungen besteht, obwohl kein solcher Unterschied vorhanden ist.
- Fehler 2. Art (Beta-Fehler): Die Studie kommt zu dem Schluss, dass kein Unterschied zwischen der Intervention und den Kontrollbehandlungen besteht, obwohl ein solcher Unterschied vorhanden ist.

Damit ein Fehler 2. Art vermieden wird, muss die Studie eine ausreichende Teststärke haben, damit ein tatsächlicher Unterschied zwischen den Behandlungen auch erkannt wird. Bei Wundheilungsstudien wird die Teststärke üblicherweise auf 80 % festgelegt. Dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 20 % (1:5), dass kein echter Unterschied zwischen den Behandlungen erkannt wird, auch wenn ein solcher vorhanden ist. Wird eine höhere Teststärke festgelegt, erhöht sich die Anzahl der Teilnehmer erheblich, die für die Studie erforderlich sind^[12]. Bei Studien mit einer zu geringen Teststärke besteht ein signifikantes Biasrisiko, aber diese können trotzdem einen Beitrag zu systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen leisten, in denen Daten von mehreren Studien kombiniert werden.

Wie wurden die Ergebnismessgrößen ausgewählt?

Jede Studie sollte über eine primäre Ergebnismessgröße verfügen, die zur Berechnung des Gesamtergebnisses der Studie verwendet wird^[13]. Außerdem sollte die Stichprobengröße zur Vermeidung Fehler 2. Art berechnet werden. Studien mit mehreren sekundären Endpunkten haben keine ausreichende Teststärke, um bei der Datenanalyse zum Vergleich der sekundären Ergebnismessgrößen Fehler 2. Art zu vermeiden.

Sowohl die primären als auch die sekundären Ergebnismessgrößen sollten patientenbezogen sein, z. B. Anzahl der abgeheilten Wunden, Schmerzen und Lebensqualität^[14]. Die Verwendung von Surrogatendpunkten kann bei RCTs problematisch sein. Die Auswahl geeigneter Surrogat-Ergebnismessgrößen sollte auf ihrer nachgewiesenen Validität als Prädiktoren eines endgültigen patientenzentrierten Ergebnisses basieren^[15].

Wurde die Randomisierung tatsächlich nach dem Zufallsprinzip durchgeführt?

Eine der häufigsten Vorgehensweisen bei der Randomisierung ist die Blockrandomisierung^[16]. Mit der Blockrandomisierung soll sichergestellt werden, dass sich in jeder Gruppe die gleiche Anzahl von Teilnehmern befindet. In dem Maße, in dem die Größe der Blocks zunimmt, steigt auch die Anzahl der möglichen Varianten dafür, welcher Gruppe der nächste Teilnehmer zugewiesen wird. Jedoch besteht immer noch ein Risiko, dass der Arzt, der die Teilnehmer für eine Studie rekrutiert, die Größe des Blocks kennt. In diesem Fall kann er vorhersehen, welcher Gruppe der nächste Teilnehmer zugewiesen wird. Wenn zum Beispiel ein Block von zwei verwendet wird und unmittelbar zuvor ein Patient der Kontrollgruppe zugewiesen wurde, ist bereits im Voraus bekannt, dass der nächste Patient in die Behandlungsgruppe aufgenommen wird. Damit wird der Zweck der Randomisierung zunichtegemacht und Bias in die Studie eingebracht^[16].

Wurde die Zuteilung der Patienten zur Intervention ausreichend verdeckt?

Bei multizentrischen Studien wird generell eine zentrale Randomisierungseinrichtung empfohlen, um zu verhindern, dass Prüfarzte den Randomisierungsprozess untergraben. Die Randomisierung und Zuteilung muss entsprechend verdeckt sein, um Selektionsbias in einer RCT zu reduzieren^[17-18].

Waren die Gruppen zu Beginn der Studie ähnlich?

Wenn die Randomisierung korrekt durchgeführt wurde und die Studie über ausreichend Teststärke verfügt, sind die Interventions- und die Kontrollgruppe zu Beginn der Studie ähnlich. Jedoch können auch bei korrekter Durchführung der Randomisierung und ausreichender Anzahl von Teilnehmern zu Beginn der Studie Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sein, z. B. im Hinblick auf das Alter oder den Schweregrad der Erkrankung. Diese Unterschiede werden als zufälliger Bias bezeichnet^[19]. Die statistische Korrektur solcher Unterschiede bei den Ausgangsmerkmalen kann mithilfe der Kovarianz- oder Regressionsanalyse erfolgen.

Waren die Teilnehmer sowie die Ärzte und medizinischen Fachkräfte, die die Behandlung durchgeführt haben, verblindet und erfolgte die Bewertung der Ergebnisse verblindet?

Im Idealfall sollte der Teilnehmer nicht wissen, welche Behandlung er erhalten hat (einfachblind), das medizinische Fachpersonal sollte nicht wissen, welche Behandlung es durchgeführt hat (doppelblind) und die Personen, die die Ergebnisse bewerten, sollten keine Kenntnis davon haben, welche Gruppe die Behandlung und welche eine Kontrollintervention erhalten hat (dreifachblind).

Die übliche Verblindung bei RCTs kann bei Studien zu Medizinprodukten angesichts der sichtbaren Unterschiede zwischen den Interventionen schwierig sein^[20]. Die fehlende doppelte Verblindung bei RCTs zur Wundheilung stellt eine wesentliche methodische Schwäche dar, da bei nicht-verblindeten Studien die Effekte der Intervention tendenziell um 7 % überschätzt werden^[18]. Eine verblindete Bewertung der Ergebnisse von Wundheilungsstudien lässt sich jedoch realisieren^[21]. Sie sollte Bestandteil der Methodik von RCTs sein und bei Veröffentlichungen angegeben werden.

War der „Loss to follow up“ gering und wurden alle Ausschlüsse aus der Studie erklärt?

Im Idealfall nehmen alle Teilnehmer bis zum Ende an der RCT teil, sodass die Größe der Gruppen zu Beginn und am Ende gleich ist. Teilnehmer scheiden aus einer Vielzahl von Gründen aus Studien aus, z. B. auf eigenen Wunsch, wegen einer Unverträglichkeit gegenüber den Interventionen und aufgrund von Mortalität. Scheiden mehr als 25 % der Teilnehmer aus der Studie aus (insbesondere, wenn dies nur in einem Arm der Studie der Fall ist), stellt dies ein hohes Risiko für Attrition-Bias dar (Verzerrung durch Abnahme der Teilnehmerzahl)^[221].

Wurde eine „Intention-to-Treat“-Analyse durchgeführt?

Bleiben alle Teilnehmer vom Beginn bis zum Ende in der Studie, werden alle Teilnehmer aus beiden Studienarmen in die Datenanalyse aufgenommen. Dadurch bleibt die Teststärke der Studie zur Feststellung von Unterschieden zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe erhalten. Wenn Teilnehmer vorzeitig aus der Studie ausscheiden, kann man versucht sein, nur die Teilnehmer in die Endanalyse einzubeziehen, die die Studie abgeschlossen haben (und von denen ein kompletter Datensatz vorliegt). Durch dieses Vorgehen wird die Aussagekraft der Studie bei der Feststellung von Unterschieden zwischen den Studiengruppen reduziert^[231]. Werden vorzeitig ausgeschiedene Teilnehmer aus der Analyse entfernt, könnte dies zu einer Überbetonung der potenziell positiven Effekte der untersuchten Intervention führen.

Bei einer Intention-to-Treat-Analyse bleibt die ursprüngliche Randomisierung erhalten, da alle Teilnehmer in die Analyse einbezogen werden. Dies erfolgt unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben, verstorben sind oder aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschieden sind. Im Gegensatz zur alleinigen Analyse der Daten von Patienten, die die Behandlung erhalten und die Studie abgeschlossen haben, ermöglicht dieses Vorgehen bei der RCT-Datenanalyse eine unverzerrte Kalkulation des Behandlungseffekts (Per-Protokoll-Analyse)^[231].

BEURTEILUNG DER EXTERNEN VALIDITÄT

Die externe Validität einer Studie beschreibt das Ausmaß, in dem die Ergebnisse der Studie auf andere Studienpopulationen übertragen werden können. Es gibt viele Faktoren, die die externe Validität einer Studie herabsetzen können, u. a. die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer^[241]. Bedenken im Hinblick auf eine Zuweisung zum Kontrollarm^[251], kulturelle Faktoren und eine geringe Bereitschaft zur Teilnahme an einer Forschungsstudie können die Rekrutierung eines breiten Spektrums von Patienten erschweren, das für die Patientenpopulation repräsentativ ist^[261], und so die externe Validität der Studie beeinflussen bzw. verringern.

INSTRUMENTE ZUR BEWERTUNG DER VALIDITÄT

Einige Organisationen, die sich auf die Förderung der evidenzbasierten Praxis spezialisiert haben, bieten einfache Validitäts-Checklisten zur Überprüfung der internen und externen Validität an (in Großbritannien (GB) sind dies das Centre for Evidence Based Medicine [CEBM]^[271], das Joanna Briggs Institute [JBI]^[281] und das Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]^[291]). Neben den allgemeinen Anforderungen an die Berichterstattung, wie den „Consolidated Standards of Reporting Trials“ (CONSORT; eine Checkliste mit 25 Fragen zu den Informationen, die in allen RCT-Publikationen enthalten sein müssen^[301]), wurden von mehreren Autoren Kriterien für das Design und die Berichterstattung beispielsweise für Studien im Bereich der Wundheilung vorgeschlagen^[22,31,321].

Spezifische Instrumente zur Bewertung der Validität von Wundstudien

Eine Gruppe, die sowohl die European Wound Management Association (EWMA) als auch die International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) repräsentiert, hat einen Bewertungsmaßstab mit 21 Punkten zur Beurteilung der Validität von Interventionsstudien im Zusammenhang mit diabetischen Fußulzera (DFU) veröffentlicht (Box 3)^[221].

Die Skala ist in vier Abschnitte unterteilt: Studiendesign, Durchführung und Analyse der Studie, Ergebnisse der Studie und Berichterstattung über die Studie. Die ausgewählten Items basieren ausschließlich auf der Beurteilung von Experten auf diesem Gebiet, die zuvor selbst eine Reihe von Kohortenstudien, RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten durchgeführt hatten^[221]. Auch wenn bisher noch keine Validierung dieses 21-Punkte-Scores veröffentlicht wurde, bietet er das Potenzial, ein äußerst relevantes Bewertungsinstrument für die Beurteilung der Validität von Studien zu werden, die Evidenzgrundlagen für die Behandlung von Wunden, insbesondere von DFU, liefern sollen. Durch die Vergabe von jeweils 1 Punkt bei den 21 Items ließen sich Studien anhand ihrer Punktesumme einstufen.

Box 3. Erforderliche Begründung und Qualitätsmerkmale: Die 21-Punkte-Bewertungsskala für Berichte über klinische Studien zur Prävention und dem Management von Fußerkrankungen bei Patienten mit Diabetes^[22]

Studiendesign

1. Sind geeignete Definitionen für die Begriffe „Ulcus“, „Heilung“ und alle anderen erforderlichen Aspekte der Population und der Ergebnisse enthalten?
2. War die Auswahl der Studienpopulation für die gewählte Intervention und die gemeldeten Ergebnisse geeignet?
3. Wurde die Kontrollpopulation zur gleichen Zeit behandelt wie die Patienten in der Interventionsgruppe?
4. Ist die Intervention ausreichend gut beschrieben, sodass andere Wissenschaftler die Studie replizieren könnten?
5. Werden auch die Komponenten weiterer Aspekte der Behandlung sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe beschrieben?
6. Erfolgte die Zuteilung der Teilnehmer zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe mittels Randomisierung?
7. Wurden die Teilnehmer durch eine unabhängige Person oder Einrichtung randomisiert?
8. Beruhte die Anzahl der in der Studie untersuchten Teilnehmer auf einer korrekten Berechnung der erforderlichen Stichprobengröße?
9. War der gewählte primäre Endpunkt von unmittelbarer klinischer Relevanz?
10. War die Person, die das Ergebnis im Hinblick auf den primären Endpunkt bzw. die Ergebnisse untersucht hat, in Bezug auf die Gruppenzuweisung verblindet?
11. War entweder der klinische Wissenschaftler, der die Wunde bei den Studienterminen behandelt hat, oder der Teilnehmer im Hinblick auf die zugewiesene Gruppe verblindet?

Begründung: Studiendesign

Die Intervention sollte den einzigen Unterschied zwischen den Studiengruppen darstellen; bei den Ausgangsmerkmalen der Teilnehmer sollte es abgesehen von zufallsbedingten Unterschieden keine weiteren Unterschiede geben. Außerdem ist es wichtig, dass alle Teilnehmer ansonsten eine definierte gute Standardbehandlung erhalten. Dadurch wird sichergestellt, dass es sich bei jedem untersuchten Unterschied jeweils um den einzigen Unterschied zwischen den Gruppen handelt, der somit für alle beobachteten Unterschiede verantwortlich sein könnte. Es sollte die Methode der Randomisierung beschrieben werden (die im Idealfall von einer unabhängigen Einrichtung durchgeführt wird) sowie die Berechnung der Stichprobengröße, die Verblindung/Maskierung (insbesondere der Person, die das Ergebnis feststellt) und die Auswahl einer klinisch relevanten Ergebnismessgröße.

Durchführung der Studie

12. Ist die Rekrutierung für die Studie abgeschlossen?
13. War es möglich, die primäre Ergebnismessgröße bei mindestens 75 % der rekrutierten Teilnehmer zu dokumentieren?
14. Wurden die Ergebnisse primär anhand einer Intention-to-Treat-Analyse ausgewertet?
15. Wurden während der gesamten Analyse geeignete statistische Methoden angewendet?

Begründung: Durchführung der Studie

Die vier Fragen beziehen sich auf den Abschluss der Rekrutierung und die Nachbeobachtung (Follow-up) sowie auf die statistische Analyse.

Ergebnisse (Outcomes)

16. Lag der Behandlungserfolg in der Kontrollgruppe in dem Bereich, der in der routinemäßigen klinischen Praxis zu erwarten wäre?
17. Sind die Ergebnisse in allen teilnehmenden Zentren vergleichbar? Wurde die Studie nur in einem Zentrum durchgeführt, dann antworten Sie mit „Ja“.

Begründung: Ergebnisse der Studie

Mit Frage 16 wird überprüft, ob die zwischen den Gruppen festgestellten Unterschiede nicht durch ungewöhnlich schlechte Ergebnisse in der Kontrollgruppe bedingt sind. Dies war in einer Reihe veröffentlichter Studien der Fall, bei denen über den scheinbaren Nutzen einer Intervention berichtet wurde. Zu Frage 17: Da bei vielen multizentrischen Studien ein Kern von Zentren mit hohen Rekrutierungszahlen vorhanden ist und die meisten Zentren mäßige bis niedrige Rekrutierungszahlen aufweisen, sollte sichergestellt werden, dass die aggregierten Ergebnisse nicht durch das Abschneiden in einer kleinen Zahl von stark rekrutierenden Zentren dominiert werden. Ist die übliche Behandlung in den verschiedenen Zentren beispielsweise unterschiedlich, könnte jeder Nutzen zufallsbedingt sein. Wird die Randomisierung allerdings nach Zentren stratifiziert, wäre der Einfluss hingegen geringer. Dieser Effekt kann zwar dadurch minimiert werden, dass die Randomisierung für die einzelnen Studienzentren separat erfolgt, die Gesamtzahl der erforderlichen Patienten kann sich dadurch jedoch erhöhen.

Berichterstattung über die Studie

18. Ist der Bericht frei von Berichterstattungsfehlern, zum Beispiel von Unterschieden zwischen Daten, die in verschiedenen Teilen desselben Berichts angegeben werden?
19. Werden die wesentlichen Stärken und Schwächen der Studie in ausgewogener Weise erörtert?
20. Werden die Schlussfolgerungen durch die Ergebnisse gestützt?
21. Ist der Bericht frei von Anhaltspunkten dafür, dass die Analysen oder Schlussfolgerungen durch Personen mit einem wirtschaftlichen oder sonstigen persönlichen Interesse an den Ergebnissen wesentlich beeinflusst worden sein könnten?

Begründung: Berichterstattung über die Studie

Die vier Fragen sind darauf ausgelegt, die Möglichkeit eines Berichterstattungs-bias zu prüfen. Die Fragen 19–21 zielen darauf ab, Bereiche des Berichts aufzuzeigen, in denen durch die absichtliche oder unabsichtliche Wortwahl bestimmte Aspekte der Ergebnisse entweder überbetont oder verschleiert werden.

Die 21-Punkte-Skala für Studien zu diabetischen Fußulzera wird mit Erlaubnis von Elsevier aus der Fachzeitschrift „Lancet Diabetes and Endocrinology“ wiedergegeben.

Hinweis: Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten (Reviews)

Systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) und Metaanalysen werden immer häufiger durchgeführt und sind nicht selten Bestandteil der Vorbereitung von Studien mit höherem Evidenzgrad und/oder der Planung neuer Studien. Vorhandene systematische Übersichtsarbeiten werden häufig in relativ kurzen Abständen aktualisiert. Der Leser sollte diese Übersichtsarbeiten ebenso wachsam auf eventuelle Verzerrungen prüfen. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn die Autoren einer Übersichtsarbeit selbst keine Experten im gewählten klinischen Fachgebiet sind (einige Gruppen erstellen systematische Übersichtsarbeiten zu einer Vielzahl von Themen). Sind die Verfasser von Übersichtsarbeiten keine klinischen Experten, können sie die Bedeutung bestimmter Ergebnisse möglicherweise nicht beurteilen – zum Beispiel sollten sie bewerten können, ob das Ergebnis in den Vergleichsgruppen dem entspricht, was in der klinischen Praxis zu erwarten wäre, und ob alle Patienten eine Behandlung gemäß guten Behandlungsstandards erhalten haben. Wie bei anderen Studiendesigns können Checklisten bei der Strukturierung der kritischen Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten unterstützen, zum Beispiel PRISMA^[33] und das Critical Appraisal Skills Programme (CASP)^[34].

DANKSAGUNG

William Jeffcoate und Fran Game möchten ihren Kollegen danken, mit denen sie die Originalstudie zur 21-Punkte-Skala gemeinsam veröffentlicht haben: Sicco Bus, Rob Hinchliffe, Patricia Price und Nicolaas Schaper.

FAZIT

Durch die Anerkennung möglicher Quellen für Bias (systematische Verzerrungen) in einer RCT wird umso deutlicher, warum eine umfassende und transparente Berichterstattung bei klinischen Studien notwendig ist. Anhand dieser Daten kann der Leser die Validität sowie die Stärken und Einschränkungen der durchgeführten Studie beurteilen und Ärzte werden davor bewahrt, ihre Entscheidungen auf Ergebnisse mit systematischen Fehlern zu stützen.

Die „perfekte klinische Studie“ existiert nicht. Alle RCT-Daten sind bis zu einem gewissen Grad einer Verzerrung ausgesetzt, die zu einer Reduzierung des Vertrauensniveaus der Studienergebnisse führt. Es ist unwahrscheinlich, dass bei zukünftigen RCTs alle Verzerrungen (Bias) beseitigt sein werden. Deshalb ist die kritische Beurteilung jeder einzelnen Studie und aller systematischen Übersichtsarbeiten (Reviews) eine Kompetenz, die alle medizinischen Fachpersonen und Wissenschaftler benötigen, um fundierte klinische Entscheidungen treffen zu können.

LITERATUR

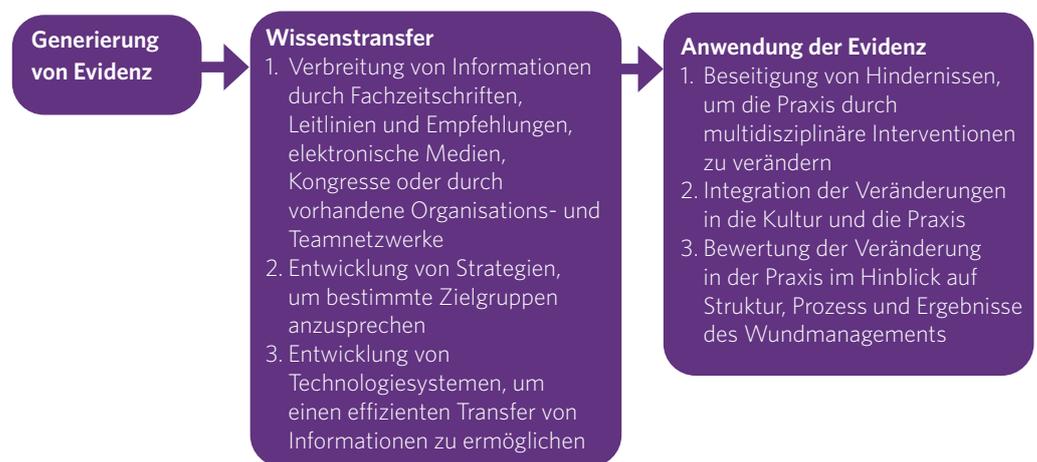
1. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? *BMJ* 1998; 316:201.
2. Game FL, Apelqvist J, Attinger C et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Review* 2016; 32 Suppl 1: 154-68.
3. Higgins JP, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011; Version 5.1.0.
4. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ, Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One* 2013; 8(7):e66844.
5. Joober R, Schmitz N, Annable L, Boksa P. Publication bias: What are the challenges and can they be overcome? *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37(3): 149-52.
6. Huić M, Marušić A, Marušić M. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PLoS One* 2011; 6(9): e25258.
7. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009; 302: 977-84.
8. Centre for Evidence-Based Management. *Critical appraisal*. Available from: <https://www.cebm.org/resources-and-tools/what-is-critical-appraisal>. (accessed December 6 2019).
9. Mann H, Djulbegovic B. Choosing a control intervention for a randomised clinical trial. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 7.
10. Bobrovitz N. *Critical appraisal of randomised controlled trials*. 2016. Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2016/02/Year-4-Critical-Appraisal-of-RCTs-Oct-2016-.pdf> (accessed December 7 2019).
11. Freedman B. Equipose and the ethics of clinical research. *New Eng J Med* 1987; 317: 141-5.
12. Zhong B. How to calculate sample size in randomized controlled trial? *J Thorac Dis* 2009; 1(1): 51-4.
13. Choudhary D, Garg PK. Primary outcome in a randomized controlled trial: a critical issue. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(5): 369.
14. Ferreira JC, Patino CM. Types of outcomes in clinical research. *J Bras Pneumol* 2017; 43(1): 5.
15. Ciani O, Buyse M, Drummond M et al. Time to review the role of surrogate end points in health policy: state of the art and the way forward. *Value in Health* 2017; 20(3): 487-95.
16. Kim J, Shin W. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg* 2014; 6(1): 103-9.
17. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4:MR000012.
18. Wood L, Egger M, Gluud LL et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336(7644): 601-5.

19. Roberts C, Torgerson DJ. Baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319(7203): 185.
20. Gotttrup F, Apelqvist J. The challenge of using randomized trials in wound healing. *Br J Surg* 2010; 97(3): 303-4.
21. Ubbink DT, Vermeulen H, Goossens A et al. Occlusive vs gauze dressings for local wound care in surgical patients: a randomized clinical trial. *Arch Surg* 2008; 143(10): 950-5.
22. Jeffcoate WL, Bus SA, Game FL et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 781-88.
23. McCoy CE. Understanding the intention-to-treat principle in randomized controlled trials. *West J Emerg Med* 2017; 18(6): 1075-8.
24. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* 2015; 16: 495.
25. Terschüren C, Gierer S, Brillant C et al. Are patients with Hodgkin lymphoma and high-grade non-Hodgkin lymphoma in clinical therapy optimization protocols representative of these groups of patients in Germany? *Ann Oncol* 2010; 21: 2045-51.
26. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268(17): 2420-5.
27. Centre for Evidence Based Medicine. *Methodological quality checklist RCT*. CBM, 2018. Available from: www.cebm.net/wp-content/uploads/2018/11/RCT.pdf (accessed August 7 2019).
28. Joanna Briggs Institute. *Methodological quality checklist RCT*. JBI, 2019. Available from: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_RCTs_Appraisal_tool2017_0.pdf (accessed August 7 2019).
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010. Available from: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign120.pdf> (accessed December 6 2019).
30. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
31. Eskes AM, Brölmann FE, Sumpio BE et al. Fundamentals of randomized clinical trials in wound care: design and conduct. *Wound Repair Regen* 2012; 20(4): 449-55.
32. Brölmann FE, Eskes AM, Sumpio BE et al. Fundamentals of randomized clinical trials in wound care: reporting standards. *Wound Repair Regen* 2013; 21(5): 641-7.
33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009 6(7): e1000097.
34. Critical Appraisal Skills Programme. Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Available at: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/> (accessed on December 11 2019).

Praktische Umsetzung der Evidenz zur Verbesserung der Ergebnisse

Die Schaffung von Evidenz zur Wirksamkeit von Methoden im Gesundheitswesen ist der erste Schritt zur Veränderung der Praxis^[1]. Bei der evidenzbasierten Praxis wird sowohl die beste verfügbare Evidenz berücksichtigt als auch der Kontext, in dem die Behandlung erfolgt, einschließlich der Wünsche der Patienten und der Beurteilung des Arztes^[1]. Sobald neue Evidenz vorliegt, helfen der Transfer und die Nutzbarmachung von Wissen dabei, die Studienergebnisse auf die alltägliche klinische Praxis und die Entscheidungsprozesse zu übertragen (Abbildung 1). Dies ist bekanntermaßen ein Bestandteil der translationalen Forschung^[2,3].

Abbildung 1: Erkenntnisse über den Transfer und die Nutzbarmachung von Wissen



In einem idealen Szenarium sollte die translationale Forschung auf robuster klinischer Evidenz basieren. Im Bereich des Wundmanagements wurde bereits hinlänglich über die in vielen Studien vorliegende Unsicherheit und das Biaspotenzial diskutiert^[4-6]. Dies führt dazu, dass wirkungslose Methoden weiter angewendet werden, dass es Abweichungen bei der Vorgehensweise gibt und dass evidenzbasierte Behandlungen zu selten eingesetzt werden^[7]. Die Übertragung von Erkenntnissen und Innovationen in die tägliche Praxis erfordert ein komplexes Zusammenspiel zwischen menschlichen, organisatorischen und leistungsbezogenen Faktoren (Box 1).

Box 1: Faktoren, die die Umsetzung der Evidenz fördern bzw. verhindern^[8-9]

- Die Qualität der Forschungsdaten
- Der Kontext, in dem die Umsetzung stattfinden soll, u. a. die Kultur vor Ort und die Führung der Einrichtung und Mitarbeiter
- Wie und von wem der Umsetzungsprozess durchgeführt wird
- Das externe Umfeld, u. a. Markttrends, Kenntnis bewährter Verfahren (Best Practices) und die Frage, ob Innovationen einen Wettbewerbsvorteil mit sich bringen
- Die Bedeutung „des Top-down-“ und des „Bottom-up“-Managements von Veränderungen sowie die Leistungsbewertung der neuen Innovation vor Ort, einschließlich der Anwenderzufriedenheit, der Wirksamkeit und der Effizienz.

Ein wichtiges Element bei der Umsetzung von Studiendaten zu neuen Produkten oder Verfahren in die Praxis ist das Verständnis der ökonomischen Aspekte des Gesundheitswesens, insbesondere sowohl der angefallenen Kosten als auch der erzielten Leistungen.

Jeanette Milne, Leitende Oberschwester/Leitende Wundversorgungsfachkraft, Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, Northumbria, UK

Gulnaz Tariq, Leitende Krankenschwester der Abteilung für Wundbehandlung, Sheikh Khalifa Medical City, Abu Dhabi, VAE

WIE DIE GESUNDHEITSÖKONOMIE DIE TRANSLATIONALE FORSCHUNG IM WUNDMANAGEMENT UNTERSTÜTZEN KANN

Obwohl der Bedarf an hochwertigem Wundmanagement festgestellt wurde^[10] und die Anzahl der Interventionen zur Unterstützung der Wundheilung stetig ansteigen, bestehen weiterhin erhebliche Einschränkungen im Hinblick auf neue Ressourcen^[11-13].

Daher muss die Auswahl einer Intervention auf Basis der Kosten und des Nutzens erfolgen, die damit verbunden sind^[14]. Die Gesundheitsökonomie hilft dabei, die Beurteilung von Kosten und Nutzen anhand von vier unterschiedlichen Formen der wirtschaftlichen Bewertung zu strukturieren (Tabelle 1).

Methoden	Nutzen und Ergebnisse	Maßnahmen
Kostenminimierungsanalyse	Die Ergebnisse unterschiedlicher Wundinterventionen sind gleichwertig.	Auswahl der Intervention mit den niedrigsten Kosten.
Kosteneffektivitätsanalyse	Nutzen, gemessen anhand des klinisch relevanten Ergebnisses (z. B. Anzahl abgeheilter Wunden).	Auswahl der Intervention mit den geringsten Kosten für das Abheilen einer weiteren Wunde.
Kosten-Nutzwert-Analyse	Nutzen, der in Form der Lebensquantität und -qualität bestimmt wird.	Vergleich des Wundmanagements mit anderen Bereichen des Gesundheitswesens im Hinblick auf die Kosten für 1 Jahr mit perfekter Gesundheit.
Kosten-Nutzen-Analyses	Nutzen, gemessen anhand des Geldwerts.	Überlegung, wie der Preis für ein nicht-monetäres Ergebnis, wie die Reduktion der Wundfläche, berechnet werden kann.

Bei der Kosten-Nutzwert-Analyse wird der Nutzen einer bestimmten Intervention oft anhand der qualitätskorrigierten Lebensjahre* (Quality-Adjusted Life Years, QALYs) wiedergegeben^[14,15]. Der Nutzen der QALYs liegt in der Möglichkeit, unterschiedliche Behandlungen im Bereich des Gesundheitswesens direkt miteinander zu vergleichen (z. B. die Kosten, die jeweils erforderlich sind, um 1 QALY bei Patienten mit diabetischen Fußulzera [DFU] entweder direkt durch Wundbehandlung oder indirekt durch Behandlung des Diabetes zu erzielen).

INTERPRETATION VON KOSTENEFFEKTIVITÄTS- UND KOSTEN-NUTZWERT-STUDIEN

Die Gesundheitsökonomie kann sowohl auf strategischer als auch auf lokaler Ebene Erkenntnisse dazu liefern, ob eine neue Intervention eingeführt werden sollte. Die Interpretation von Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Studien ist jedoch nur selten unkompliziert^[16], da eine neue Intervention einen klinischen Nutzen bringen kann, der jedoch mit höheren Kosten verbunden ist als die derzeit angewendete Behandlung.

Bei einer ökonomischen Bewertung sollte eindeutig definiert sein, welche Art von Kosten analysiert wird: die direkten Kosten oder die Produktivitätskosten. Die direkten Kosten entsprechen der finanziellen Belastung durch die Ausgaben für die medizinische und nicht-medizinische Versorgung der Erkrankung. Bei den Produktivitätskosten werden soziale Aspekte berücksichtigt. Sie erfassen den monetären Wert der verlorenen Arbeitsleistung bei einem krankheits- oder behandlungsbedingten Todesfall^[16].

Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen liefern Informationsgrundlagen für politische und strategische Entscheidungen. Sie sind jedoch nicht detailliert genug, um die Auswirkung einer neuen Technologie auf der Ebene der Abteilung vor Ort zu bewerten. Durch Identifizierung aller Elemente, die an der Behandlung eines einzelnen Patienten beteiligt sind, wird es möglich, Prozesse mit hohen Kosten zu ermitteln, und dabei zeigt sich, ob ein Behandlungspfad effektiv ist.

Wird die Einführung einer neuen Intervention im Wundmanagement in Betracht gezogen, sind möglicherweise neue Untersuchungen erforderlich, um den Grad der möglichen Investition und Desinvestition zu bewerten. Ein derartiger Ansatz ist die zeitgesteuerte aktivitätsbasierte Kostenrechnung (time-driven activity-based costing, TDABC)^[17]. Bei der TDABC werden alle menschlichen und technologischen Ressourcen erfasst, die an einem Prozess zur Versorgung von Patienten (z. B. Wundmanagement) beteiligt sind.

*1 QALY entspricht 1 Lebensjahr bei bester Gesundheit^[18]; bei Verschlechterung der Gesundheit wird jedes Lebensjahr anhand eines Lebensqualitäts-Scores (von 0 bis 1) gewichtet. Ein reduzierter Lebensqualitäts-Score spiegelt die Unfähigkeit einer Person wider, ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen, und zeigt das Vorhandensein von Schmerzen und einer Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit an.

Jedoch bildet das Verständnis der ökonomischen Auswirkungen einer Intervention nur einen Teil des komplizierten Puzzles von Faktoren ab, das der Entscheidung zugrunde liegt, ob neue Produkte und Verfahren in die routinemäßige tägliche Praxis aufgenommen werden^[19]. Der nächste Teil beschäftigt sich mit der Frage, ob Evidenz vorhanden ist, die für eine Umsetzung in die Praxis spricht.

Generierung von Evidenz

1. GENERIERUNG VON EVIDENZ: DATENGRUNDLAGE FÜR EIN OPTIMALES WUNDMANAGEMENT

In der Wundversorgung gibt es zwar nur ein begrenztes Maß an Evidenz, die als Unterstützung für die Praxis dienen könnte, für die Zwecke dieses Artikels werden jedoch drei wichtige Beispiele untersucht, bei denen Forschung und Evidenz zu Änderungen in der klinischen Praxis geführt haben.

Multidisziplinäre Teams

Seit mehr als 20 Jahren wird über den möglichen Nutzen einer Wundbehandlung durch multidisziplinäre Teams (MDT) diskutiert^[20-23]. Zwar weisen viele Studien, die für die Nutzung von MDT in der Wundversorgung sprechen, methodische Schwächen auf^[24], es besteht jedoch eindeutige Tendenz, dass dadurch bessere Ergebnisse beim Wundmanagement erzielt werden können. Bei einer Behandlung durch MDT kann bei Menschen mit DFU eine Verminderung des Schweregrades der Amputation, der Mortalität und der Dauer stationärer Behandlungen beobachtet werden^[24]. In einer multimethodischen Studie, in der die Effektivität von MDT mit der Effektivität der „üblichen Behandlung“ von Dekubitalulzera in Langzeitpflegeeinrichtungen verglichen wurde, war die Reduktion der Dekubituswundfläche vergleichbar, die direkten Kosten pro Bewohner der Langzeitpflegeeinrichtung fielen bei der Behandlung durch MDT jedoch um 650 US\$ geringer aus^[25].

Kompression bei venöser Hypertonie

Die Kompression des Unterschenkels mit Verbänden oder Strümpfen bildet die Primärbehandlung der venösen Hypertonie, die einen entscheidenden Faktor für die Entwicklung des Ulcus cruris venosum (UCV) darstellt^[26]. In zahlreichen systematischen Übersichtsarbeiten wurde der Nutzen der Unterschenkelkompression sowohl in Bezug auf das Abheilen des Geschwürs als auch auf die Rezidivprophylaxe bei UCV hervorgehoben^[27-30]. In der Praxis treten jedoch erhebliche Abweichungen auf: Zum Beispiel wurden nur 16 % der Patienten mit Wunden am Unterschenkel auf ihre Eignung für eine Kompression des Unterschenkels untersucht^[11]; andere Berichte legen sogar nahe, dass nur bei 6,3 % der Patienten mit UCV eine Unterschenkelkompression durchgeführt wurde^[31]. Obwohl die Wirksamkeit der Unterschenkelkompression bekannt ist, wird diese Intervention nicht bei allen Patienten durchgeführt, was die Schwierigkeiten bei der Umsetzung von Forschungsergebnissen im Versorgungsalltag unterstreicht.

Wundverbände mit der Lipidokolloid-Technologie mit dem Nano-Oligosaccharid-Faktor (TLC-NOSF)

Wundverbände, die die Lipidokolloid-Technologie in Kombination mit dem Nano-Oligosaccharid-Faktor (TLC-NOSF) enthalten, absorbieren Exsudat und reduzieren die Konzentration von Matrix-Metalloproteinasen (MMP)^[34] (Box 2). Über die Wirkung dieser Wundverbände, mit denen bei neuroischämischen DFU im Vergleich zum gleichen Wundverband ohne NOSF (Sucroseoctasulfat) eine verbesserte vollständige Abheilung der Wunde (Wundverschluss) eingetreten ist, wurde in einer Studie mit dem Evidenzgrad 1 berichtet^[33]. In einem Behandlungszeitraum von 20 Wochen wurde bei 60/126 Patienten (48 %) der Testgruppe, die den Wundverband mit Sucroseoctasulfat erhielt, und bei 34/114 Patienten (30 %), die den Kontrollverband erhalten hatten, eine vollständige Abheilung der Wunde erreicht. Diese doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial, RCT) weist eine gute interne Validität auf und erfüllt die empfohlenen Anforderungen an die Berichterstattung für Studien zu DFU, die von Jeffcoate et al. ermittelt wurden^[35] (weitere Einzelheiten siehe Seite 15). Bei sekundären Analysen der RCT wurde einerseits festgestellt, dass die Wirksamkeit der Wundverbände mit Sucroseoctasulfat wahrscheinlicher war, wenn die Anwendung in einem frühen Stadium der Wundbehandlung eingeleitet wurde^[36], und andererseits, dass sie kosteneffektiver waren als der Kontroll-Wundverband^[37].

In einer zweiten doppelblinden RCT wurden Sucroseoctasulfat-Wundverbände mit einem Kontroll-Wundverband bei der Behandlung von Ulcus cruris venosum (UCV) verglichen^[38]. Während der 8-wöchigen Behandlung zeigte sich in der Testgruppe mit dem Sucroseoctasulfat-Wundverband eine Verringerung der Wundfläche des UCV um 58,3 % im Vgl. zu lediglich 31,6 % in der Gruppe mit dem Kontroll-Wundverband. In einer Analyse von gepoolten Daten aus Beobachtungsstudien, die in Frankreich und Deutschland durchgeführt wurden^[39], wurde die Heilung chronischer Wunden (Dekubitalulzera, UCV und DFU) bei Anwendung eines Sucroseoctasulfat-Wundverbandes untersucht. Dabei wurden verkürzte Heilungszeiten festgestellt, die im Einklang mit den Ergebnissen der beiden wichtigsten RCTs stehen^[33,38].

Box 2. Die Lipidokolloid-Technologie mit dem Nano-Oligosaccharid-Faktor

Die lokale Behandlung mit der Lipidokolloid-Technologie (frz.: technologie lipido-colloïde, TLC) in Kombination mit dem Nano-Oligosaccharid-Faktor (NOSF) ist bei diabetischen Fußulzera (DFU), Unterschenkelulzera (Ulcus cruris) und Dekubitalulzera indiziert. Die Wundaufgabe besteht aus einer Wundheilungsmatrix mit Sucroseoctasulfat (einer mit NOSF imprägnierten TLC-Wundheilungsmatrix). Bei Kontakt der TLC-NOSF-Wundheilungsmatrix mit Wundexsudat bildet diese ein Lipidokolloid-Gel, welches ein feuchtes, heilungsförderndes Wundmilieu erzeugt und aufrechterhält^[32,33].

Wissens-
transfer

2. WISSENSTRANSFER

Der nächste Schritt bei der translationalen Forschung ist der Transfer des Wissens bzw. der Erkenntnisse. Edmonds et al.^[31] kamen bei ihren Untersuchungen mit dem Schwerpunkt auf Sucroseoctasulfat-Wundverbänden beispielsweise zu dem Schluss, dass ein „*Sucroseoctasulfat-Wundverband wirksam und sicher ist und dass die Anwendung von allen Angehörigen der medizinischen Fachkreise einfach durchgeführt werden kann*“. Die Evidenz, die auf eine wahrscheinliche Wirksamkeit des Sucroseoctasulfat-Wundverbandes bei DFU und UCV hindeutet, zeigt sich mittlerweile in nachdrücklichen Empfehlungen von staatlichen Organisationen und Fachverbänden zugunsten der Anwendung des Wundverbandes (Box 3).

Box 3. Staatliche Organisationen und Fachverbände, die die Anwendung von Sucroseoctasulfat-Wundverbänden empfehlen

- In Großbritannien (GB) empfiehlt die nationale Gesundheitsbehörde (das National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) die Anwendung von Sucroseoctasulfat-Wundverbänden bei der Behandlung von DFU und UCV^[34,40].
- In Frankreich wurde von der nationalen Gesundheitsbehörde eine ähnliche Empfehlung abgegeben^[41]. Die „Haute Autorité de Santé“ (HAS) hat anhand eines Bewertungssystems, mit dem der wahrscheinliche Nutzen von Sucroseoctasulfat-Wundverbänden ermittelt werden kann, die Anwendung des Wundverbandes bei Ulcus cruris mit Grad 4 eingestuft, wobei bei der Behandlung von DFU mit einem noch höheren Nutzen gerechnet wird (Grad 3). Alle anderen Wundverbände wurden mit Grad 5 bewertet, was dem geringsten erwarteten Nutzen entspricht.
- In die Leitlinien der International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) aus dem Jahr 2019^[42], die sich mit Interventionen zur Wundheilung befassen, wurde eine Empfehlung zur Anwendung von Sucroseoctasulfat-Wundverbänden aufgenommen. Dabei handelt es sich um eine von 13 Empfehlungen, wobei diese die einzige ist, in der die Anwendung eines konkreten Wundverbandes bei DFU befürwortet wird: „*Bei einem nicht-infizierten neuroischämischen DFU, das trotz Anwendung des besten Behandlungsstandards schwer behandelbar ist, sollte die Anwendung eines mit Sucroseoctasulfat imprägnierten Wundverbandes in Betracht gezogen werden*“.

Anwendung
der Evidenz

3. ANWENDUNG DER ERKENNTNISSE: UMSETZUNG DER EVIDENZ IN DIE PRAXIS BEISPIEL FÜR DIE BEWERTUNG DES NUTZENS: NORTHUMBRIA HEALTHCARE NHS FOUNDATION TRUST, GB

Um die Erkenntnisse nutzbar zu machen, müssen Evidenz und Empfehlungen in die klinische Routineversorgung übertragen werden. Es wurde eine nicht-vergleichende Fallserie mit 10 Patienten aus dem Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust in Großbritannien (GB) durchgeführt, um die Wirksamkeit der sequenziellen Anwendung von Wundverbänden einschließlich des Sucroseoctasulfat-Wundverbandes beim Management von Infektionen sowie bei der Entfernung von Belägen und der Reduzierung der Abheilungsdauer zu untersuchen (Box 4)^[43].

Box 4. Überblick über eine nicht-vergleichende Fallserie mit 10 Patienten aus dem Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust^[43]

Ausgangsmerkmale der Patienten

- Geschlecht: $n = 5$ Männer, $n = 5$ Frauen
- Alter (Bereich): 66–89 Jahre
- Knöchel-Arm-Druck-Index KADI (Bereich): 0,66–1,07 mmHg
- Wundätiologie: $n = 4$ UCV, $n = 6$ mit gemischter Ätiologie
- Wundvolumen* (Bereich): 72–12,500 cm³
- Wundalter (Bereich): 8–184 Wochen (Median: 60 Wochen)
- Patienten, bei denen vor Beginn der Evaluation eine Kompression angewendet wurde: $n = 9$.

Angewendete Behandlung

- Alle Patienten erhielten entsprechend den Vorgaben der „Best Practice“ eine Kompressionstherapie^[27–30].
- Bei der Untersuchung lag der Schwerpunkt auf der Wirksamkeit der sequenziellen Anwendung von Wundverbänden beim Management von Infektionen sowie bei der Entfernung von Belägen und der Reduzierung der Abheilungsdauer. Bei der Aufnahme in die Studie wurde UrgoClean als primärer Wundverband zur Erleichterung der Entfernung von Belägen bei Patienten mit $> 30\%$ fibrinösen Belägen angewendet ($n = 5$); UrgoClean Ag wurde bei den Patienten, die Anzeichen einer kritischen Keimbesiedelung und abgestorbenes Gewebe aufwiesen ($n = 5$) für einen Zeitraum von maximal 4 Wochen angewendet; UrgoStart wurde bei Patienten mit $< 30\%$ Belägen bzw. im Anschluss an die Anwendung von UrgoClean Ag eingesetzt.
- Der Verbandwechsel erfolgte nach klinischem Bedarf.

Ergebnisse

- Abheilung nach spätestens 12 Wochen: $n = 4$ (1 UCV und 3 Wunden mit gemischter Ätiologie)
- Reduktion der Wundgröße um $> 40\%$ nach 4 Wochen: $n = 7$
- Reduktion der Wundgröße um $> 75\%$ nach 12 Wochen: $n = 8$
- Patienten, die am Ende der Studie mit UrgoStart behandelt wurden: $n = 8$
- Bei den Patienten, deren Wunden nach 12 Wochen nicht abgeheilt waren, wurde der Behandlungsplan fortgeführt.
- Während der 12-wöchigen Beurteilung wurde kein Patient mit systemischen Antibiotika behandelt.

Einschränkungen

Es gab keine Kontrollgruppe.

*Es wurde berichtet, dass ein Rückgang des Wundvolumens um mehr als 40% nach 4 Wochen ein prädiktiver Indikator für eine Abheilung ist^[44,45]. Da einige der UCV-Wunden tief waren, wurde in dieser Fallserie das Wundvolumen als Marker verwendet. Die Abmessung der Wunden erfolgte mit einem Maßband.

Die Bewertung und das Ergebnis führten dazu, dass ein lokaler Behandlungspfad für ein Pflegeteam entwickelt wurde (Abbildung 2). Zum Behandlungspfad gehörten evidenzbasierte Informationen als Orientierungshilfe für den Entscheidungsprozess, die leicht zugänglich waren und auch produktspezifische Empfehlungen und „Wegweiser“ umfassten. Der Sucroseoctasulfat-Wundverband wurde von diesem Team seit 16 Monaten angewendet und die Ausgaben für Wundprodukte lagen mittlerweile 22.000 britische Pfund unterhalb des Budgets (Abbildung 3).

Abbildung 2: Der lokale Behandlungspfad, der für eine Gruppe von Pflegefachkräften des Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust (GB) entwickelt wurde

- Kompression:** voll: 40 mmHg; reduziert: 20 mmHg
- UrgoClean Ag:** Wundverband mit polyabsorbierenden Fasern und Silber für das Management lokaler Infektionen
- UrgoClean:** weicher Wundverband mit poly-absorbierenden Fasern zur Entfernung von Belägen und zum Management des Wundexsudats
- UrgoStart:** Wundverband mit Sucroseoctasulfat (TLC-NOSF) zur Förderung der Wundheilung und Reduzierung der Heilungszeit
- UrgoK2:** zweilagiges Mehrkomponenten-Kompressionssystem

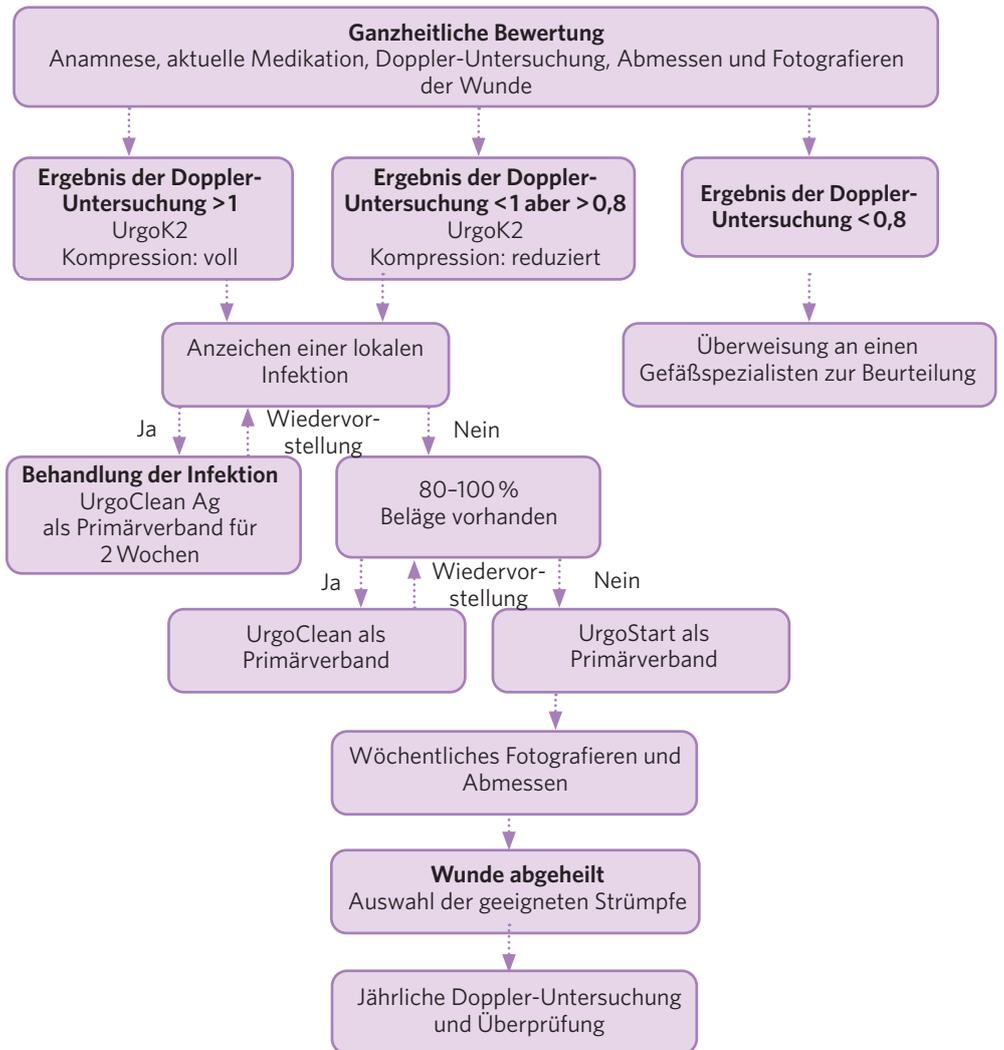
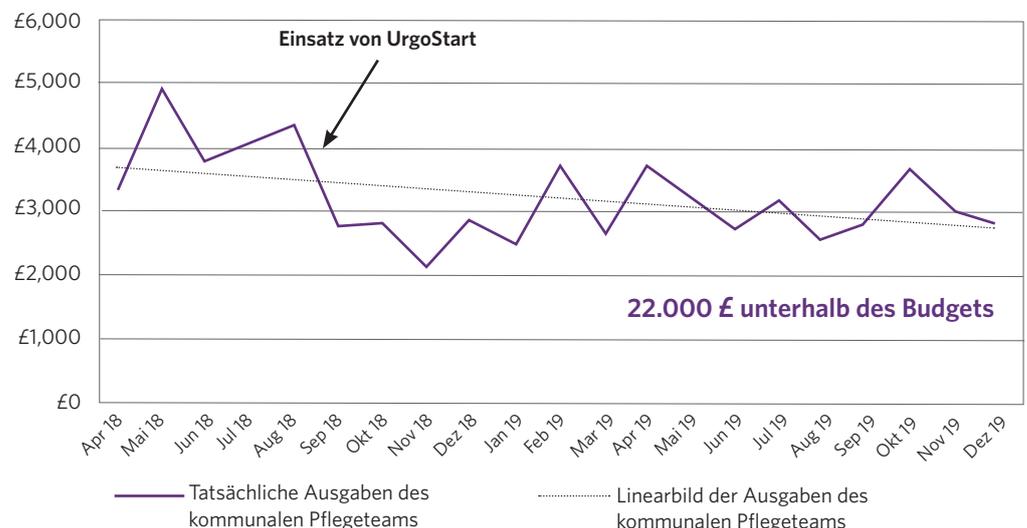


Abbildung 3: Reduktion der Ausgaben (£) nach Implementierung des Versorgungspfades in einem ambulanten Pflegedienstteam



FAZIT

Die Schaffung robuster Evidenz zu Interventionen in der Wundbehandlung ist ein wesentlicher Bestandteil der evidenzbasierten Praxis. Die Übertragung der Evidenz in die Routineversorgung im Alltag stellt eine komplexe, anspruchsvolle Aufgabe dar, die mehrere Stufen umfasst. Die nicht-vergleichende Fallserie aus Großbritannien (GB) ist ein Beispiel dafür, wie evidenzbasierte Wundinterventionen auf der Grundlage von guter Evidenz und Empfehlungen von internationalen Gremien und Fachverbänden im Rahmen eines vor Ort entwickelten Behandlungspfades in die Praxis umgesetzt werden können.

Es hat sich gezeigt, dass vor Ort entwickelte, flexible Behandlungspfade zu positiven klinischen Ergebnissen führen und einen Ansatz für die erfolgreiche Produktanwendung in der Routineversorgung darstellen. Weitere Strategien für eine bessere Übertragung der Evidenz in die Praxis sind die Bereitstellung geeigneter Weiterbildungsangebote, die Motivationsförderung bei Ärzten sowie das Verständnis der ökonomischen Faktoren im Gesundheitswesen und der mit der Versorgung verbundenen Kosten. Jeder dieser Ansätze bietet die Chance, die Ressourcen im Gesundheitswesen besser auszunutzen und die Behandlungsergebnisse für Patienten zu verbessern.

LITERATUR

1. Pearson A, Wiechula R, Court A, Lookwood C. The JBI model of evidence-based healthcare. *Int J Evid Based Healthc* 2005; 3(8): 207-15.
2. Lean MEJ, Mann JI, Hoek JA et al. Translational research. *BMJ* 2008; 337: a863.
3. Wolff SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008; 299(2): 211-13.
4. Dumville JC, Stubbs N, Keogh SJ et al. Hydrogel dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Sys Rev* 2015; 2: CD011226.
5. Dumville JC, Keogh SJ, Liu Z et al. Alginate dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Sys Rev* 2015; 5: CD011277.
6. Wu L, Norman G, Dumville JC et al. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Sys Rev* 2015; 7: CD010471.
7. Gray TA, Rhodes S, Atkinson RA et al. Opportunities for better value wound care: a multiservice, cross-sectional survey of complex wounds and their care in a UK community population. *BMJ Open* 2018; 8:e019440.
8. Harvey G, Kitson A. PARIHS revisited: from heuristic to integrated framework for the successful implementation of knowledge into practice *Implement Sci* 2016; 11(33): 1-13.
9. Thaker R, Hsu SHY, Fontenot G. Innovation in healthcare: Issues and future trends. *J Business Res* 2012; 65: 562-9.
10. Global Burden Disease. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence, and years lived with a disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789-858.
11. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open* 2015; 5: e009283.
12. Guest JF, Vowden K, Vowden P. The health economic burden that acute and chronic wounds impose on an average clinical commissioning group/health board in the UK. *J Wound Care* 2017; 26(6): 292-303.
13. Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st Century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J* 2016; 13 (suppl. S2): 5-15.
14. Haycox A. *What is health economics?* Hayward Medical Communications. 2009. Available from: http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/What_is_health_econ.pdf (accessed on December 16 2019).
15. Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. *Postgrad Med J* 2003; 79: 147-150.
16. Nuijten MJ, Dubois DJ. Cost-utility analysis: current methodological issues and future perspectives. *Front Pharmacol* 2011; (2): 29.
17. Price CP, Wolstenholme J, McGinley P, St John A. Translational health economics: The key to accountable adoption of in vitro diagnostic technologies. *Health Serv Manage Res* 2018; 31(1): 43-50.
18. National Institute for Health and Care Excellence. *Glossary, 2019*. NICE, London, UK. Available from: <https://www.nice.org.uk/glossary?letter=q> on (accessed on December 16 2019).
19. Estape ES, Mays MH, Harrigan R, Mayberry R. Incorporating translational research with clinical research to increase effectiveness in healthcare for better health. *Clin Transl Med* 2014; 3: 20.
20. Steed DL, Edington H, Moosa HH, Webster MW. Organization and development of a university multidisciplinary wound care clinic. *Surgery* 1993; 114(4): 775-8.
21. Jaramillo O, Elizondo J, Jones P, Cordero J, Wang J. Practical guidelines for developing a hospital-based wound and ostomy clinic. *Ostomy Wound Manage* 1997; 43(4): 28-32, 34-6, 38-9.
22. Doan-Johnson S. The growing influence of wound care teams. *Adv Skin Wound Care* 1998; 11: 54.
23. Moore Z, Butcher G, Corbett LQ et al. AAWC, AWMA, EWMA Position Paper: Managing Wounds as a Team. *J Wound Care* 2014; 23(Suppl 5): S1-S38.
24. Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2017; 26(6): 324-33.
25. Stern A, Mitsakakis N, Paulden M et al. Pressure ulcer multidisciplinary teams via telemedicine: a pragmatic cluster randomized stepped wedge trial in long term care. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 83.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of chronic venous leg ulcers. National clinical guideline 120*. 2010. Available from: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign120.pdf> (accessed on December 18 2019).
27. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Sys Rev* 2012; 11: CD000265.

28. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database Sys Rev* 2013; 12: CD008819.
29. Nelson EA, Bell-Sayer SEM. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Sys Rev* 2014 9: CD002303.
30. Weller CD, Buchbinder R, Johnston RV. Interventions for helping people adhere to compression treatments for venous leg ulceration. *Cochrane Database Sys Rev* 2016; 3: CD008378.
31. Edwards H, Finlayson K, Courtney M et al. Health service pathways for patients with chronic leg ulcers: identifying effective pathways for facilitation of evidence based wound care. *BMC Health Ser Res* 2013; 13 (86).
32. White R, Cowan T, Glover D (2015) *Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix* (2nd edition). MA Healthcare Ltd, London, UK.
33. Edmonds M, Lazaro-Martinez JL, Alfayate-Garcia JM et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 186-96.
34. Atkin L. *NICE recommendations for UrgoStart™ treatment range Made Easy*. Wounds UK, London, UK. Available from: <https://www.wounds-uk.com/resources/details/nice-recommendations-for-urgostart-treatment-range> (accessed December 18 2019).
35. Jeffcoate WL, Bus SA, Game FL et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 781-8.
36. Lázaro-Martínez JL, Edmonds M, Rayman G et al. Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *J Wound Care* 2019; 28(6): 358-67.
37. Lobmann R, Augustin M, Lawall H et al. Cost-effectiveness of TLC-sucrose octasulfate versus control dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2019; 28(12): 808-16.
38. Meaume S, Truchetet F, Cambazard F et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012; 20(4): 500-11.
39. Münter KC, Meaume S, Augustin M et al. The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *J Wound Care* 2017; 26(Suppl 2): S4-S15.
40. National Institute for Health and Care Excellence. *Medical Technologies Guidance MTG42. UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers*. 2019. NICE, London, UK. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg42/chapter/1-Recommendations> (accessed on December 18 2019).
41. Haute Autorité de Santé (HAS). *URGOSTART Plus Compress dressings. Notice on medical devices and other health products*. 2018. Haute Autorité de Santé: Paris, France. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867133/fr/urgostart-plus-compresse (accessed on December 18 2019).
42. International Working Group on the Diabetic Foot. *IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes*. 2019. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/06-IWGDF-recommendations-wound-healing-2019.pdf> (accessed on December 18 2019).
43. Milne J, Jones L. Evaluation of the sequential use of products embedded into a structured care pathway for leg ulcer management. *Wounds UK* 2018; 14(5): 98-104.
44. Flanagan M. Improving accuracy in wound measurement. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(10): 28-40.
45. Meaume S, Couilliet D, Vin F. Prognostic factors for venous ulcer healing in a non-selected population of ambulatory patients. *J Wound Care* 2005; 14(1): 31-4.





WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES

POSITIONSPAPIER