Aktuelle Dermatologie

Vereinigt mit „Zeitschrift für Dermatologie“, gegr. 1882

2022
48. Jahrgang
Seite 519–526

Sonderdruck

Evidenzbasierte Lokaltherapie chronischer Wunden

Joachim Dissemond
Ralf Lobmann

Copyright & Ownership
© 2022. Thieme.
All rights reserved.
Die Zeitschrift
Aktuelle Dermatologie ist
Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart,
Germany

ISSN 0340-2541

Thieme

Thieme

Evidenzbasierte Lokaltherapie chronischer Wunden

Klinische Studien, Therapiepfade und pharmaökonomische Aspekte am Beispiel von TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundverbänden

Evidence-based local therapy of chronic wounds

Clinical studies, therapy pathways and pharma-economic aspects using the example of TLC sucrose octasulfate wound dressings

Autoren
Joachim Dissemond[1], Ralf Lobmann[2]

Institute
1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
2 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Schlüsselwörter
Chronische Wunden, Diabetisches Fußulkus, Ulcus cruris, Medizinökonomie, Behandlungspfad

Keywords
chronic wounds, diabetic foot ulcer, leg ulcer, medical economics, treatment pathway

online publiziert 20.10.2022

Bibliografie
Akt Dermatol 2022; 48: 519–526
DOI 10.1055/a-1904-3302
ISSN 0340-2541
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Joachim Dissemond, Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
Joachim.Dissemond@uk-essen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Wunden sind zumeist durch Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus oder Gefäßerkrankungen bedingt und stellen eine große Problematik in der zunehmend alternden Gesellschaft dar. Die inadäquate Behandlung geht oftmals mit protrahierter Wundheilung, erhöhten Risiken für Komplikationen, eingeschränkter Lebensqualität der Betroffenen und langwierigen Therapien mit hohen Behandlungskosten einher.
Die erfolgreiche Therapie setzt eine frühzeitige adäquate Diagnostik, Kausaltherapie sowie Wundbehandlung möglichst auf Basis evidenzbasierter Medizin voraus. Diese Behandlung sollte dann in qualifizierten Versorgungsstrukturen anhand konkreter Behandlungspfade erfolgen. Somit können in der täglichen Praxis eine verbesserte Wundheilung mit gesteigerter Lebensqualität der Patienten sowie ein medizinökonomischer Vorteil erreicht werden.
In diesem Übersichtsartikel wird die evidenzbasierte Lokaltherapie chronischer Wunden mit Schwerpunkt auf Wundverbänden mit TLC-Sucrose-Octasulfat-Beschichtung dargestellt. Leitlinien und Behandlungspfade sowie pharmaökonomische Aspekte werden dabei berücksichtigt.

ABSTRACT

In most cases, chronic wounds are caused by underlying diseases such as diabetes mellitus or vascular diseases and represent a major problem in an increasingly ageing society. Inadequate treatment of these wounds is often associated with a delayed wound healing, increased risks of complications, reduced quality of life for patients and protracted therapies with high treatment costs.
Successful therapy requires early adequate diagnosis, causal therapy of the underlying disease and wound treatment preferably in line with evidence-based medicine. This treatment should be carried out in qualified care structures based on concrete treatment pathways. Taking these components into account, an improved wound healing with increased quality of life of the patients as well as a medical-economic advantage can be achieved in daily practice.
In this review article, the evidence-based local therapy of chronic wounds with focus on TLC-sucrose octasulfate-coated wound dressings is presented and discussed. Guidelines and treatment pathways as well as pharma-economic aspects are taken into account.

Einleitung

In Deutschland sind schätzungsweise eine Mio. Menschen von chronischen Wunden betroffen [1]. Da chronische Wunden insbesondere bei älteren Menschen auftreten, stellt ihre Behandlung in den industrialisierten Ländern mit einer alternden Gesellschaft eine zunehmend relevante Thematik dar [1].

Gemäß Definition der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. ist eine Wunde als chronisch definiert, wenn sie innerhalb von 8 Wochen nicht abheilt [2, 3]. Unabhängig von dieser zeitlich orientierten Definition sind Wunden von Beginn an als chronisch anzusehen, wenn ihre Behandlung eine Therapie der weiterhin bestehenden Ursache erfordert [3]. Die häufigsten Wundentitäten sind in Deutschland das diabetische Fußulkus (DFU) sowie das Ulcus cruris (UC) primär venöser Ursache (Ulcus cruris venosum, UCV), arterieller Ursache (Ulcus cruris arteriosum, UCA) oder Mischformen (Ulcus cruris mixtum).

Wunden, die aufgrund inadäquater Diagnostik und Behandlung über Jahre hinweg bestehen, bedeuten für Betroffene oftmals eine erhebliche körperliche, psychische und soziale Einschränkung [4, 5]. Gleichzeitig kommen auf Behandler*innen und Kostenträger erhöhte Arbeits- und Behandlungskosten zu, die mit einer enormen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems verbunden sind [6, 7]. Infolge der demografischen Entwicklung mit immer mehr zu erwartenden älteren und multimorbiden Menschen und damit steigenden Inzidenzen chronischer Wunden ist mit einem weiteren Kostenanstieg zu rechnen [8, 9].

Im Sinne der Betroffenen und um die Belastung des Gesundheitssystems möglichst gering zu halten, sind eine frühzeitige Diagnostik, die Kausaltherapie der Grunderkrankung sowie eine an den Phasen der Wundheilung orientierte hydroaktive Wundbehandlung unerlässlich [10].

Zudem ist aufgrund der vielfältigen Ursachen chronischer Wunden und der Begleiterkrankungen oftmals die fachübergreifende Betreuung dieser Menschen durch Hausärzt*innen sowie je nach Indikation durch Fachärzt*innen der Chirurgie, Diabetologie, Dermatologie sowie Pflegefachkräfte und Podolog*innen erforderlich. Für eine bestmögliche Therapie sollten die klinischen Behandlungsentscheidungen darüber hinaus nicht nur auf der Erfahrung der Behandler*innen basieren [11]. Zu berücksichtigen sind auch Kosten-Nutzen-Abwägungen anhand vorliegender Evidenz aus der klinischen Forschung für die entsprechende Indikation.

Den höchsten Evidenzgrad stellen dabei randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) dar. Sie zeichnen sich durch die Zuordnung der Patient*innen in eine Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip aus, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Ferner werden die Teilnehmenden gemäß vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Allerdings sind die Ergebnisse aus diesem sehr selektierten klinischen Setting nicht ohne weiteres auf den Praxisalltag übertragbar. Deshalb tragen ergänzend nicht-interventionelle Studien (NIS, Real-life-Studien) für die Evaluation einer Therapie wichtige Erkenntnisse bei. In diesen Untersuchungen erfolgt die Datenerfassung der Patient*innen aus Behandlungszentren, Arztpraxen und Kliniken zu einer bestimmten Diagnose ohne weitere Kriterien. Damit können große Datenmengen eines praxisnahen Klientels erhoben und ausgewertet werden, Einflüsse durch Komorbiditäten oder andere Faktoren werden jedoch nicht ausgeschlossen. Eine gute Evidenzgrundlage basiert demnach sowohl auf Daten aus RCT mit hohem Evidenzgrad als auch auf denen aus NIS mit Betroffenen aus der täglichen Routinepraxis und hohen Betroffenenzahlen [11].

Zur Behandlung von Betroffenen mit chronischer Wunden sind zahlreiche Therapieoptionen mit sehr heterogener Evidenzlage verfügbar. Nicht jede Therapie ist dabei für alle Wundphasen und -charakteristika gleichermaßen geeignet. Beispielhaft wird im Folgenden die Behandlungssituation bei DFU und UC anhand der bestverfügbaren Evidenz für Wundverbände, die mit der Lipidokolloid-Technologie (TLC) und Sucrose-Octasulfat (TLC-NOSF) beschichtet sind, erläutert.

Diabetisches Fußulkus – Diagnostik, Therapie und klinische Evidenz

In Deutschland leben derzeit etwa 8 Mio. Menschen mit Diabetes, bei weiteren 2 Mio. besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus [12, 13]. Diabetiker*innen entwickeln oftmals ein diabetisches Fußsyndrom (DFS). Dieses ist als krankhafte Veränderung am Fuß infolge des Diabetes mit Schädigungen an Haut und Zehennägeln bei nachweisbaren Gefühls- und/oder Durchblutungsstörungen der Füße (Makro-/Mikroangiopathie, Neuropathie) definiert [13]. Solche pathologischen Veränderungen können sich auch als diabetisches Fußulkus (DFU) und deformierende Veränderungen des Fußskeletts, dem sogenannten Charcot-Fuß, manifestieren. Aufgrund multifaktorieller Ursachen und komplexer Ätiologie stellt das DFS eine schwerwiegende Komplikation bei Betroffenen dar und ist die häufigste Ursache für deren Krankenhausaufenthalte [13]. Rund 70% aller deutschlandweit durchgeführten Amputationen gehen auf das DFS zurück [12, 14].

DFU sind bereits durch ihre spezielle Pathophysiologie von Beginn an als chronische Wunden zu betrachten [3]. In Deutschland beträgt die jährliche Inzidenz 2%, demnach werden pro Jahr etwa 200.000 DFU diagnostiziert [13, 14]. Jeder vierte Mensch mit Diabetes erhält im Lauf seines Lebens die Diagnose eines DFU [13, 14]. Die entstehenden Behandlungskosten für Menschen mit DFS werden allein in Deutschland mit ca. 760 Mio. € pro Jahr beziffert [7].

Diagnostik und Therapie

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung ist eine interdisziplinär durchzuführende Diagnostik unerlässlich. Oftmals liegen mit Neuropathie, pAVK oder Mischformen aus beidem mehrere Ursachen gleichzeitig vor. Um die fachgerechte Versorgung des DFU einleiten zu können, sind die Klassifikationen anhand der Kriterien von Armstrong und Wagner oder des PEDIS (perfusion, extent, depths, infection, sensation)-Grads relevant [12]. Berücksichtigt werden dabei u. a. die Wundlokalisation, mögliche Beteiligungen von Knochen, Muskeln und/oder Sehnen, die Wundheilungsphasen sowie das Vorliegen von Nekrosen, Ischämien und Infektionen. Weiterhin sind eine umfassende Dia-

▶ **Tab. 1** Studienübersicht zur Anwendung MMP-reduzierender Wundverbände in der Indikation DFU.

Studie	Anzahl Patient*innen (Intervention/Komparator)	Ergebnisse
RCT		
EXPLORER [16] Edmonds et al. 2018	240 (126/114)	**Wundverschluss innerhalb von 20 Wochen (% Patient*innen)** ▪ 48,0 (I) vs. 30,0 (K); adjustierte OR 2,60 (95% KI, 1,43–4,73); p = 0,002 ▪ Höhere Wundverschlussrate je jünger die Wunden 71% (I) vs. 41% (K) für Wunden <2 Monate ▪ Höhere Wundverschlussraten für alle Lokalisationen und Alterskategorien unter TLC-NOSF **Mittlere Heilungsdauer (Tage)** ▪ 120,0 (110,0–129,0; I) vs. 180,0 (163,0–198,0; K); p = 0,029 ▪ Absolute WAR nach 20 Wochen, Median (cm^2; [IQR]) ▪ 1,8 (IQR 0,9–3,8; I) vs. 1,2 (IQR 0,6–2,4; K); p = 0,022
NIS bzw. Real-life-Studien		
REALITY [19] Münter et al. 2017	10.220	**Mittlere Heilungsdauer (Tage)** DFU gesamt: 98,1 (95% KI, 88,8–107,5) ▪ Mittlere Heilungsdauer in der Erstlinientherapie 70,2 (95% KI, 62,3–78,0) ▪ Mittlere Heilungsdauer in der Zweitlinientherapie 103,7 (95% KI, 98,7–108,7)
NIS [15] Dissemond et al. 2020	1.140	**Heilungsdauer, Median (Tage [IQR])** 49,0 (IQR 33,0–76,0) **Heilungsrate (%)** ▪ DFU gesamt: 43,6 ▪ DFU≤1 Monat: 57,0 ▪ DFU>1 Monat: 29,5

DFU = Diabetisches Fußulkus, I = Intervention, IQR = Interquartilabstand, K = Komparator, KI = Konfidenzintervall, NIS = Nicht-interventionelle Studie, NOSF = Nano-Oligosaccharid-Faktor, OR = Odds Ratio, RCT = Randomized controlled trial, TLC = Lipidokolloid-Technologie, WAR = Wound area reduction

gnostik des neurologischen Status und der Revaskularisation essentiell, um frühzeitig eine kausaltherapeutische Intervention zu ermöglichen und eine Amputation zu vermeiden.

Das therapeutische Procedere beim DFU richtet sich nach den zuvor genannten Diagnosekriterien. In jedem Fall ist eine Druckentlastung der Wunde erforderlich. Je nach angiologischem Status können auch gefäßchirurgische, interventionelle und/oder radiologische Maßnahmen erforderlich sein [12]. Ob die Behandlung im Rahmen der Regelversorgung, in einem spezialisierten Zentrum oder stationär in einer spezialisierten Klinik erfolgen sollte, hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Für Behandler*innen stehen als Orientierung für eine adäquate Diagnostik und Behandlung des DFU Leitlinien und Behandlungspfade mit konkreten, fachübergreifenden Handlungsempfehlungen zur Verfügung [12].

Evidenzbasierte lokale Wundbehandlung des diabetischen Fußulkus

Neben der kausalen Behandlung ist die adäquate Lokaltherapie des DFU zentral für den weiteren Heilungsverlauf. Gute Therapieergebnisse wurden mit Wundverbänden auf Basis von TLC-NOSF erzielt, wie die vorliegende Evidenz belegt [15–20]. TLC-Wundverbände erzeugen ein feuchtes, heilungsförderndes Wundmilieu, die TLC-NOSF-Wundverbände reduzieren zudem die Menge der in der Wunde vorhandenen Matrix-Metalloproteinasen (MMP) [16–21]. Diese Endopeptidasen sind an vielen Prozessen beteiligt und sorgen u. a. in der frühen Phase der physiologischen Wundheilung für den Abbau des geschädigten Gewebes [22, 23]. Eine zu hohe MMP-Aktivität in späteren Heilungsphasen verhindert jedoch den Aufbau neuen Gewebes und ist ein zentral wichtiger Aspekt für eine verzögerte oder stagnierende Heilung chronischer Wunden [24, 25].

Die Wirksamkeit der TLC-NOSF-Wundverbände für die Behandlung des DFU wurde in der doppelt verblindeten RCT EXPLORER untersucht (▶ **Tab. 1**; [16]). An der multizentrischen, zwei-armigen Studie nahmen 240 Menschen mit neuro-ischämischem DFU mit einer Wunddauer von 1–24 Monaten teil. Patient*innen im Interventionsarm erhielten Wundverbände mit TLC-NOSF, während im Kontrollarm optisch identische TLC-Wundverbände ohne die Komponente NOSF verwendet wurden. In beiden Studienarmen erfolgte eine adäquate Entlastungstherapie. Innerhalb der 20-wöchigen Studiendauer waren unter TLC-NOSF signifikant mehr Wundverschlüsse zu verzeichnen als im Kontrollarm (▶ **Tab. 1**). Die mittlere Dauer bis zum Wundverschluss verkürzte sich zudem signifikant um 60,0 Tage. Hier zeigte sich ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn als vorteilhaft [26].

Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die klinische Praxis wurde in zwei NIS untersucht [15, 19]. Zunächst wurde 2017 mit der REALITY-Studie eine gepoolte Datenanalyse über die Ergebnisse aus acht Real-life-Studien und insgesamt 10.220 Betroffenen mit chronischen Wunden unterschiedlicher Ätiologie

veröffentlicht [19]. Darunter waren 1.306 Menschen mit DFU. Die Daten von Patient*innen mit TLC-NOSF-behandelten Wunden wurden mit denen von Patient*innen aus der französischen Pflichtversicherungsdatenbank, deren Wunden im Rahmen der Regelversorgung behandelt worden waren, verglichen. Unabhängig vom Wundbehandlungsregime heilten Wunden mit niedrigem Schweregrad schneller als komplexe Wunden ab (▶ **Tab. 1**). Dabei heilten Wunden bei den TLC-NOSF-Behandelten im Mittel 98,1 Tage schneller als bei anderweitig Behandelten ab. Die Anwendung der Wundverbände in der Erstlinientherapie war gegenüber der Anwendung in der Zweitlinientherapie dabei deutlich vorteilhafter.

Ferner wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Wundverbänden mit TLC-NOSF in einer prospektiven, nicht-interventionellen, multizentrischen Real-life-Studie aus dem Jahr 2020 unter Alltagsbedingungen untersucht (▶ **Tab. 1**). Eingeschlossen war eine nicht selektierte Kohorte von 1.140 Menschen mit chronischen Wunden unterschiedlicher Entitäten [15]. Für 250 Patient*innen mit DFU wurde eine Wundverschlussrate von 43,6% sowie eine komplette Wundheilung nach 49,0 Tagen (Median) dokumentiert. Die Ergebnisse waren unabhängig von der Wundätiologie und -phase. Relevant war allerdings der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns: Bei Wunden, die jünger als einen Monat waren, konnte innerhalb der Beobachtungszeit von 12 Wochen ein Heilungserfolg von 57,0% gegenüber 29,5% bei älteren Wunden erreicht werden. Die Wundverbände erwiesen sich als gut verträglich, weiterhin berichteten die Anwender*innen über keine oder nur geringe Schwierigkeiten beim Verbandwechsel.

Die Ergebnisse beider Studien bestätigen die aus der RCT gewonnenen Erkenntnisse des klinischen Studiensettings für die Anwendbarkeit auch im Praxisalltag. Die heilungsfördernden Eigenschaften und das gute Sicherheitsprofil der Wundverbände mit TLC-NOSF wurden auch bei nicht vorselektierten Betroffenen unabhängig von den Basischarakteristika nachgewiesen. Dabei erwies sich die Anwendung der Wundverbände in der Erstlinientherapie bis zur Wundheilung in Verbindung mit einer geeigneten Standardversorgung als vorteilhaft.

Ulcus cruris venosum – Diagnostik, Therapie und klinische Evidenz

Die Prävalenz des floriden oder abgeheilten UC liegt bei etwa 0,7% in der deutschen Bevölkerung [27]. Das UCV ist dabei die häufigste Form des UC und definiert als Substanzdefekt im pathologisch veränderten Gewebe des Unterschenkels infolge einer CVI [28]. Das floride UCV entspricht gemäß der CEAP (Clinical classification, Etiologic classification, Anatomic classification, Pathophysiologic classification)-Klassifikation dem CVI-Schweregrad C6 [29]. Geschätzt entstehen dem deutschen Gesundheitssystem für die Behandlung von Betroffenen mit UC jährlich Kosten in Höhe von 9.060 € pro Person [6].

Diagnostik und Therapie

Eine adäquate Behandlung von Menschen mit UCV ist essentiell, um einer Verschlechterung der Erkrankung und erheblichen Einbußen in der gesundheitsspezifischen Lebensqualität (Quality of life, QoL) vorzubeugen [30]. Die Komplexität dieser Wundentität erfordert demnach eine patient*in- und wundphasengerechte Therapie basierend auf einer umfassenden Kausaldiagnostik. Dabei beinhaltet die Basisdiagnostik im Rahmen der Grundversorgung u. a. das Vorliegen typisch klinisch venöser Insuffizienzsymptome, die Bestimmung des Haut- und Venenstatus sowie sonografische Untersuchungen [31].

Die adäquate Behandlung des UCV umfasst die Kompressionstherapie, interventionelle phlebologische Eingriffe sowie die lokale Wundbehandlung. Bei der Kompressionstherapie ist zwischen der initialen Entstauungsphase, in welcher das noch geschwollene Bein behandelt wird, und der späteren Erhaltungsphase zu unterscheiden. Zu Behandlungsbeginn sollten phlebologische Kompressionsverbände (PKV) mit Kurzzugbinden oder Mehrkomponentensystemen eingesetzt werden. Eine neuere Alternative sind medizinische adaptive Kompressionssysteme (MAK). In der Erhaltungsphase wird hingegen meist die Verwendung von medizinischen Kompressionsstrümpfen (MKS) empfohlen, die bei Menschen mit UC als Ulkus-Strumpfsystem angewendet werden [32]. Maßnahmen der interventionellen Phlebologie können bspw. Venenstripping, Sklerosierung (z. B. mit Polidocanol) sowie endoluminale Interventionen mit Laser, Kleber oder Dampf umfassen.

Als Hilfestellung steht den Therapeut*innen ein UCV-Behandlungspfad mit dem Ziel der vollständigen Wundheilung sowie der Rezidivprophylaxe zur Verfügung [31]. Er basiert auf den Säulen „Grundversorgung durch Hausärzt*innen“, „Behandlung durch erfahrene Wundfachärzt*innen/ein spezialisiertes interdisziplinäres Wundzentrum“ sowie „Behandlung in einer spezialisierten Abteilung im Krankenhaus“. Es werden die notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie das Vorgehen im Fall einer protrahierten Wundheilung beschrieben.

Evidenzbasierte lokale Wundbehandlung des Ulcus cruris

Auch in der Behandlung von Betroffenen mit UC kann für TLC-NOSF-Wundverbände auf Studienergebnisse mit unterschiedlich hohem Evidenzgrad zurückgegriffen werden. So wurden mit der WHAT- und der CHALLENGE-Studie zwei RCT zur Wirksamkeit verschiedener Wundverbände bei Patient*innen mit UCV durchgeführt [17, 18, 20]. In der WHAT-Studie waren 117 Menschen eingeschlossen, die entweder mit einem TLC-NOSF- oder einem Kollagen-Cellulose-Wundverband behandelt wurden [20]. Im Ergebnis waren sowohl die relative WAR als auch die Heilungsrate bei TLC-NOSF-Wundverbänden signifikant besser (▶ **Tab. 2**). Zudem traten Schmerzen und Infektionen in dieser Gruppe seltener auf.

In der CHALLENGE-Studie mit 187 UCV-Betroffenen wurde die Wirksamkeit von Wundverbänden mit TLC-NOSF mit identischen TLC-Wundverbänden ohne NOSF verglichen [17, 18].

▶ **Tab. 2** Studienübersicht zur Anwendung MMP-reduzierender Wundverbände in der Indikation UC.

Studie	Anzahl Patient*innen (Intervention/Komparator)	Ergebnisse
RCT		
WHAT [20] Schmutz et al. 2008	117 (57/60)	**WAR, Median (%)** 54,4 (I) vs. 12,9 (K); p = 0,029 **Mittlere Heilungsrate (cm^2/Tag)** 0,02 ± 0,29 (I) vs. 0,08 ± 0,48 (K); p = 0,029 **Zeit (Tage) bis zum Erreichen von 40 % WAR, Median** 42,0 (I) vs. 84,0 (K); p = 0,06 **Schmerz und Infektionen (N Patienten)** 5 (I) vs. 18 (K)
CHALLENGE [17, 18] Meaume et al. 2012	187 (93/94)	**WAR, Median (%)** 58,3 (I) vs. 31,6 (K) (95% KI, 38,30–15,10; p = 0,002) **Heilungsrate, Median (mm^2/Tag)** 10,83 (I) vs. 5,15 (K); p = 0,005 **Lebensqualität (QoL questionnaire score)** ▪ Schmerzen und Unbehagen: 1,53 ± 0,53 (I) vs. 1,74 ± 0,65 (K); p = 0,022 ▪ Angst und Depression: 1,35 ± 0,53 (I) vs. 1,54 ± 0,60 (K); p = 0,037
NIS bzw. Real-life-Studien		
REALITY [19] Münter et al. 2017	10.220	**Mittlere Heilungsdauer (Tage)** ▪ UC gesamt: 112,5 Tage (95% KI, 105,8–119,3) ▪ Mittlere Heilungsdauer in der Erstlinientherapie 70,2 (95% KI, 62,3–78,0) ▪ Mittlere Heilungsdauer in der Zweitlinientherapie 103,7 (95% KI, 98,7–108,7) ▪ Schnellere Heilung, je niedriger der Schweregrad der Wunde
NIS [15] Dissemond et al. 2020	1.140	**Heilungsdauer, Median (Tage [IQR])** 49,0 (IQR 38,0–78,0) **Heilungsrate (%)** ▪ UC gesamt: 47,1 ▪ UC≤1 Monat: 58,3 ▪ UC>1 Monat: 33,3

I = Intervention, IQR = Interquartilabstand, K = Komparator, NIS = Nicht-interventionelle Studie, NOSF = Nano-Oligosaccharid-Faktor, QoL = Quality of life, RCT = Randomized controlled trial, TLC = Lipidokolloid-Technologie, UC = Ulcus cruris, WAR = Wound area reduction

Auch hier ergab sich unter TLC-NOSF eine im Median signifikant höhere WAR und ein schnellerer Heilungsverlauf im Vergleich zur Studiengruppe, welche die TLC-Wundverbände ohne NOSF erhielt (▶ **Tab. 2**). Beeinträchtigungen der QoL durch Schmerzen und Unbehagen sowie Angst und Depressionen waren in der mit TLC-NOSF-behandelten Gruppe signifikant geringer.

Neben dieser hohen Evidenz auf Basis von RCT liegen ebenfalls Daten aus der täglichen Praxis vor. Auswertungen der REALITY-Studie ergaben im Fall der 7.903 in die Studie eingeschlossenen Menschen mit UC eine mittlere Heilungsdauer von 112,5 Tagen über alle Schweregrade (▶ **Tab. 2** [19]).

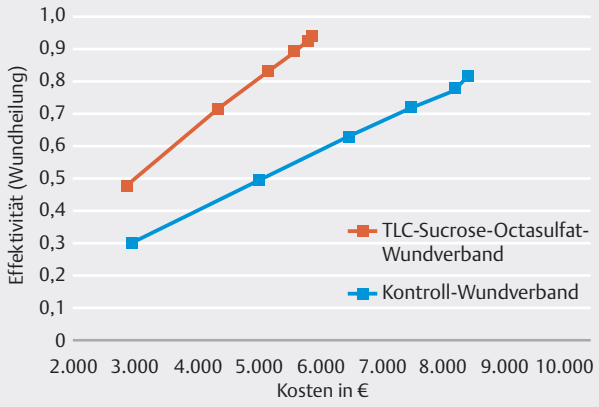
Wie bereits für das DFU gezeigt, verkürzte sich die Heilungsdauer bei Anwendung von TLC-NOSF-haltigen Wundverbänden in der Erstlinientherapie im Vergleich zum Einsatz in der Zweitlinientherapie. Dieses Ergebnis zeigte sich bei allen untersuchten Entitäten. Die Heilung erfolgte zudem umso schneller, je niedriger der Schweregrad der Wunde war. Bei 47,1% der 484 in die NIS-Studie Eingeschlossenen mit UC wurde ein Wundverschluss erreicht, die Zeit bis zum Wundverschluss lag im Median bei 49,0 Tagen (▶ **Tab. 2**). Die Ergebnisse dieser prospektiven, multizentrischen NIS zu 1.140 Patient*innen mit chronischen Wunden unterschiedlicher Entitäten bestätigen somit sowohl die Daten der RCT als auch die der REALITY-Studie [15].

Wirtschaftliche Wundversorgung

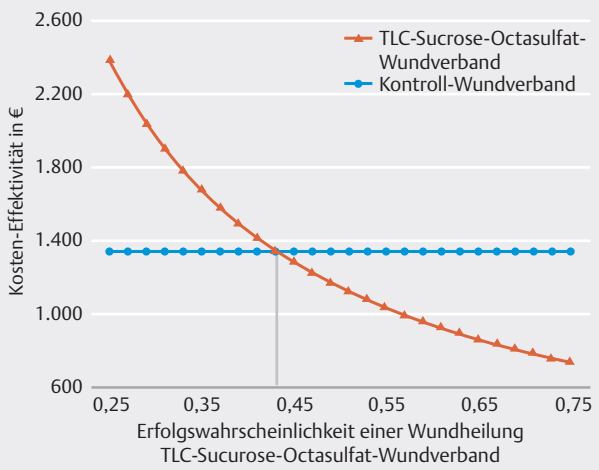
Eine wirtschaftliche Wundversorgung ist im Hinblick auf die begrenzten Budgets der Verordner sowie die erhebliche sozioökonomische Belastung durch hohe Ausgaben der Kostenträger ein zunehmend wichtiger Aspekt. Behandlungsentscheidungen sollten deshalb auch eine Optimierung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses berücksichtigen. Eine Voraussetzung für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit verschiedener Wundtherapien ist das Vorliegen vergleichbarer Evidenz. Die Datenlage zur Überlegenheit moderner Behandlungsoptionen gegenüber Standardtherapien ist jedoch sehr heterogen, wodurch die Gesamtkostenbetrachtung oft erschwert wird [33, 34].

Valide Daten zu wirtschaftlichen Aspekten im Verhältnis zur Versorgungsqualität liegen u. a. für die Behandlung von DFU- und UC-Betroffenen mit TLC-NOSF-Wundverbänden vor [35–39]. Auf Basis umfassender Ergebnisse aus der EXPLORER-Studie wurden in einer medizinökonomischen Modellierung Kosteneffizienzmodelle für die DFU-Behandlung analysiert. Daten für einen Vergleich der Behandlung entweder mit TLC-NOSF oder einfachen TLC-Wundverbänden liegen für Deutschland, Frankreich und Großbritannien vor [36, 37, 39]. Ungeachtet der unterschiedlichen Gesundheitssysteme ergaben sich für alle Länder aufgrund der schnelleren Wundheilung unter Anwendung der TLC-NOSF-haltigen Wundverbände jeweils Kosteneinsparungen gegenüber der Regelversorgung. Für das deutsche Gesundheitssystem betrug die Ersparnis im Fall des primären Endpunkts „vollständiger Wundverschluss" unter 20-wöchiger DFU-Behandlung 6.017,25 € (TLC-NOSF-Wundverbände) gegenüber 9.928,49 € (Kontrollverbände) [36]. Im Markov-Modell über 100 Wochen kalkuliert lag die Kosteneffektivität bei 6.277,58 € gegenüber 10.375,56 € (▶ **Abb. 1**). Vergleichbar gute Ergebnisse zeigten sich bei der Analyse der französischen Daten. Berechnet über alle Betroffenen wurde hier ebenfalls ein Kostenvorteil festgestellt, der umso höher war, je frühzeitiger die Behandlung mit TLC-NOSF begonnen wurde [37]. Deshalb empfiehlt die französische Gesundheitsbehörde (Haute Autorité de Santé, HAS) die Therapie mit TLC-NOSF zur sequentiellen Behandlung oder Folgebehandlung venöser und/oder gemischter UC sowie neuro-ischämischer DFU ohne kritische Ischämie und Infektion in der Granulationsphase [40]. Für Großbritannien wurde anhand der Auswertung qualitätskorrigierter Lebensjahre (Quality Adjusted Life Years, QALY) eine Reduktion von Wundheilungszeiten und Verbandwechsel-Intervallen sowie seltener auftretenden Komplikationen unter TLC-NOSF gezeigt. Im Vergleich zur Standardbehandlung wurde eine Einsparung von etwa 400 £ pro Patient* in pro Jahr erreicht [39]. Die Behandlung von 25 % aller DFU-Betroffenen in Großbritannien mit diesen Wundverbänden würde somit eine Kostenreduktion von ca. 5 Mio. £ bedeuten. Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) TLC-NOSF-beschichtete Wundverbände als primäre Therapieoption bei DFU und UC in Großbritannien [39].

Für die Indikation UC wurde auf Basis der Daten aus der RCT CHALLENGE eine medizinökonomische Modellierung durchgeführt [35]. Die durch den Einsatz von TLC-NOSF-Wundverbänden signifikant schnellere Wundflächenreduktion führte auch in diesem Fall zu einer Kosteneinsparung. Die Wundheilungsgeschwindigkeit war in der Interventionsgruppe mit 10,83 mm²/Tag signifikant höher als im Kontrollarm mit 5,15 mm²/Tag. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse über einen 8-wöchigen Behandlungszeitraum ergab so für das deutsche Gesundheitswesen einen effektbereinigten Kostenvorteil von 485,64 € für TLC-NOSF-Wundverbände gegenüber der Vergleichstherapie. In linearen Sensitivitätsanalysen waren die Ergebnisse bei unterschiedlichen Annahmen zu Preisen und Ansprechraten reproduzierbar (▶ **Abb. 2**).



▶ **Abb. 1** Kosteneffektivität der TLC-Sucrose-Octasulfat- versus Kontroll-Wundverbände in der Lokaltherapie diabetischer Fußulzera (DFU) auf Basis der klinischen Studie EXPLORER; Verlauf von Kosten und Effektivität über 5 Zyklen des Markov-Modells (modifiziert nach [36]).



▶ **Abb. 2** Sensitivitätsanalyse der Kosteneffektivität der TLC-Sucrose-Octasulfat- versus Kontroll-Wundverbände in der Lokaltherapie des Ulcus cruris venosum (UCV). Modellierung über 8 Wochen in Abhängigkeit von der Ansprechrate basierend auf den Daten der klinischen Studie CHALLENGE (modifiziert nach [35]).

Diskussion

Die evidenzgesichert wirksame, lokale Wundbehandlung mit TLC-NOSF führte bei Menschen mit chronischen Wunden unterschiedlicher Entitäten zu einer beschleunigten Wundheilung. Demnach scheint diese Therapie bei chronischen Wunden trotz unterschiedlicher Ätiologie und jeweils verschiedener Begleitbehandlung der Grunderkrankung basale Heilungsprozesse zu fördern. Somit kann diskutiert werden, dass bei adäquater Kausalbehandlung auch für Dekubitalulzera oder andere Wundentitäten eine beschleunigte Wundheilung und dadurch ein Vorteil bei den Behandlungskosten erzielt werden kann. Häufig sind hier erfolgreiche Lokaltherapien ähnlich, vorausgesetzt,

dass zeitgleich die fachgerechte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankung erfolgt. Eine zunächst kostengünstig erscheinende, aufgrund fehlender oder falscher Diagnostik aber ineffektive und langwierige Therapie über Jahre hinweg führt hingegen oftmals zu sehr hohen Behandlungskosten. Gleichzeitig verschlechtert sich die ohnehin beeinträchtigte QoL der Betroffenen. Ob sich die guten Wirksamkeitsergebnisse TLC-NOSF-haltiger Wundverbände und die dadurch erzielte Kosteneffizienz auch auf andere Wundentitäten übertragen lassen, wurde bislang jedoch noch nicht ausreichend untersucht.

Neben geringeren Kosten für die Wundtherapie ist auch die Senkung von Folgekosten für Begleitmedikationen, Krankenhausaufenthalte oder Berentungen aufgrund der schnelleren Wundheilung und der damit einhergehenden Verbesserung der QoL zu erwarten. Ob infolge der schnelleren Wundheilung auch die Anzahl an Amputationen bei Menschen mit DFU gesenkt werden kann, wird Gegenstand weiterer Studien sein.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau Dr. Uta Faust und Frau Dr. Andrea Rathmann-Schmitz (Bonn, Deutschland) für die Unterstützung bei der Koordination und kritischen Durchsicht im Rahmen der Manuskripterstellung.

Interessenkonflikt

J. Dissemond gibt an Honorare für Vorträge, Beratungen und/oder Studien von folgenden Firmen erhalten zu haben, die im potenziellen Kontext der Inhalte dieses Artikels stehen: 3M, B. Braun, Coloplast, Convatec, Curea, Draco, Flen Pharma, Lohmann & Rauscher, Mölnlycke, UPM und Urgo.
R. Lobmann gibt an Honorare für Vorträge, Beratungen und/oder Studien von folgenden Firmen erhalten zu haben, die im potenziellen Kontext der Inhalte dieses Artikels stehen: URGO, Mölnlycke.

Literatur

[1] Dissemond J, Kröger K. Epidemiologie. In: Dissemond J, Kröger K (Hrsg.) Chronische Wunden. Diagnostik – Therapie – Versorgung, 1. Aufl. München: Elsevier-Verlag; 2020: 21–24

[2] Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. S3-Leitlinie Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz (13.04.2016). Zugriff am 10. Januar 2022: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/091-001.html

[3] Dissemond J, Bültemann A, Gerber V et al. Standards des ICW e. V. für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden. WundManagement 2017; 2: 81–86

[4] Green J, Jester R, McKinley R et al. Chronic venous leg ulcer care – are we missing a vital piece of the jigsaw? Wounds UK 2017; 13: 32–50

[5] Isaac A, Watson C. How venous leg ulcers affect quality of life. Primary Health Care 2016; 26: 18–23

[6] Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ et al. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. Int Wound J 2014; 11: 283–292 doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01089.x

[7] Kähm K, Laxy M, Schneider U et al. Health care costs associated with incident complications in patients with type 2 diabetes in Germany. Diabetes Care 2018; 41: 971–978 doi: 10.2337/dc17-1763

[8] Jones CE, Kennedy JP. Treatment options to manage wound biofilm. Adv Wound Care 2012; 1: 120–126 doi: 10.1089/wound.2011.0300

[9] Marola S, Ferrarese A, Solej M et al. Management of venous ulcers: State of the art. Int J Surg 2016; 33 (Suppl. 1): S132–134 doi: 10.1016/j.ijsu.2016.06.015

[10] Dissemond J, Assenheimer B, Engels P et al. M.O.I.S.T. – ein Konzept für die Lokaltherapie chronischer Wunden. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15: 443–445 doi: 10.1111/ddg.13215_g

[11] World Union of Wound Healing Societies. Evidence in wound care. Zugriff am 10. Januar 2022: https://www.woundsinternational.com/

[12] Lawall H, Dietlien M, Keuthage W. Best practice Empfehlung für einen Behandlungspfad bei diabetischen Fußulzera. Stuttgart: Thieme; 2019

[13] Morbach S, Lobmann R, Eckhard M et al. Praxisleitlinie Diabetisches Fußsyndrom. Diabetologie 2020; 13: 206–215

[14] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und DiabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018 – die Bestandsaufnahme. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und DiabetesDE. 2018

[15] Dissemond J, Lützkendorf S, Dietlein M et al. Clinical evaluation of polyabsorbent TLC-NOSF dressings on chronic wounds: a prospective, observational, multicentre study of 1140 patients. J Wound Care 2020; 29: 350–361 doi: 10.12968/jowc.2020.29.6.350

[16] 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: 186–196 doi: 10.1016/S2213-8587(17)30438-2

[17] Meaume S, Dompmartin A, Lok C et al. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial. J Wound Care 2017; 26: 368–379 doi: 10.12968/jowc.2017.26.7.368

[18] 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: 500–511 doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00797.x

[19] 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: 4–15

[20] Schmutz JL, Meaume S, Fays S et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. Int Wound J 2008; 5: 172–182 doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00453.x

[21] White R, Cowan T, Glover D. Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix. 2. Aufl. London: MA Healthcare Ltd; 2015

[22] Lazaro JL, Izzo V, Meaume S et al. Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. J Wound Care 2016; 25: 277–287 doi: 10.12968/jowc.2016.25.5.277

[23] Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. Matrix Biol 2015; 44–46: 113–121 doi: 10.1016/j.matbio.2015.03.002

[24] Liu Y, Min D, Bolton T et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2009; 32: 117–119 doi: 10.2337/dc09-1394

[25] Mwaura B, Mahendran B, Hynes N et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2

and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 31: 306–310 doi: 10.1016/j.ejvs.2005.08.007

[26] Lazaro-Martinez 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: 358–367 doi: 10.12968/jowc.2019.28.6.358

[27] Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. Phlebologie 2003; 32: 1–14

[28] Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum; Langfassung (1.8.2008). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); 2019

[29] Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg 2004; 40: 1248–1252 doi: 10.1016/j.jvs.2004.09.027

[30] Sauer K, Rothgang H, Glaeske G. Barmer GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2014. In: Barmer GEK: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Siegburg: Barmer GEK; 2014

[31] Strohal R, Dissemond J, Läuchli S et al. Expertenempfehlung für einen Behandlungspfad zum Ulcus cruris venosum. WUNDmanagement 2021; 15: 58–61

[32] Rabe E, Földi E, Gerlach H et al. Leitlinie: Medizinische Kompressionstherapie der Extremitäten mit Medizinischem Kompressionsstrumpf (MKS), Phlebologischem Kompressionsverband (PKV) und Medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK). Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); 2019

[33] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 (05.11.2020). Zugriff am 06. Dezember 2021: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf

[34] Madden M. Alienating evidence based medicine vs. innovative medical device marketing: a report on the evidence debate at a Wounds conference. Soc Sci Med 2012; 74: 2046–2052 doi: 10.1016/j.socscimed.2012.02.026

[35] Augustin M, Herberger K, Kroeger K et al. Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart and UrgoCell Contact. Int Wound J 2016; 13: 82–87 doi: 10.1111/iwj.12238

[36] 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: 808–816 doi: 10.12968/jowc.2019.28.12.808

[37] Maunoury F, Oury A, Fortin S et al. Cost-effectiveness of TLC-NOSF dressings versus neutral dressings for the treatment of diabetic foot ulcers in France. PLoS One 2021; 16: e0245652 doi: 10.1371/journal.pone.0245652

[38] National Institute for Health and . Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. NICE Guidelines [NG19] (letztes Update 11.10.2019). Zugriff am 10. Januar 2022: https://www.nice.org.uk/guidance/ng19

[39] National Institute for Health and Care Excellence (NICE.). UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers (09.2021). Zugriff am 10. Januar 2022: https://www.nice.org.uk/guidance/mtg42

[40] Haute Autorité de Santé (HAS). URGOStart Plus. Zugriff am 01. Februar 2022: http://www.has-sante.fr/

802121