

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

IVDP - Institut für Versorgungsforschung
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Leiter: Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konservativen Wundauflagen hinsichtlich eines kompletten Wundschlusses bei Ulcus cruris:

Systematische Literaturrecherche und Metaanalyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von
Kristina Isabel Großner
aus Nürnberg

Tangstedt 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.04.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Matthias Augustin

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. Katharina Herberger

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Debus

Abkürzungsverzeichnis

AHCPR	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMJ	British Medical Journal
CCT	Controlled Clinical Trial; nicht randomisierte kontrollierte klinische Studie
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CLCI	Cumulative Life Course Impairment
CSCM	Center for Structural and Cell Biology in Medicine
CVderm	Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie
CVI	Chronisch Venöse Insuffizienz
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin/ Pneumologie und Beatmungsmedizin/ Psychologie
EbM	Evidenzbasierte Medizin
Embase	Excerpta Medica Database
ETRS	European Tissue Repair Society
EWMA	European Wound Management Assoziation
EWR	European Wound Registry, Europäisches Wundregister
EPUAP	European Pressure Ulcer Advisory Panel
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Networks
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention-to-treat
IVDP	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
MoHS	Minister of Health and Sanitation
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NOSF	Nano-Oligosaccharid-Faktor
NPUAP	National Pressure Ulcer Advisory Panel
PP	per protocol
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHMB	Polyhexanid
RCN	Royal College of Nursing
RCTs	Randomisierte klinische Studien (randomized controlled trial)
nRCTs	Nicht randomisierte klinische Studien (non randomized controlled trial)

RKI	Robert Koch Institut
RNAO	Registered Nurses' Association of Ontario
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNP	Topical Negative Pressure
VAC	Vakuumversiegelung
WOCN	Wound Ostomy and Continence Nurses
WUWHS	Wound Ostomy and Continence Nurses

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1.2-1 Einschlusskriterien, konservative Wundauflagen.....	40
Tabelle 3.1.2-2 Einschlusskriterien, hydroaktive Wundauflagen.....	41
Tabelle 3.1.3-1 Evidenz-Level.....	43
Tabelle 4.1.1-1 Geschlechterverteilung (Männer), Alter, Erkrankungsdauer in Monaten, Behandlungsdauer in Tagen (k=37, N = 3346).....	55
Tabelle 4.1.1-2 Produktverteilung in den Studiengruppen der hydroaktiven Wundauflagen (Verumgruppe) (k=37, N = 3346).....	55
Tabelle 4.1.1-3 Produktverteilung in den Studiengruppen konservativer Wundauflagen (Kontrollgruppe) (k=37, N = 3346).....	56
Tabelle 4.1.1-4 Herkunftsland der Primärstudien (k=37, N = 3346).....	56
Tabelle 4.2.2-1 Mittlere Odds ratios, Haupteffekte im zweifaktoriellen Integrationsmodell (fixed effect) (k=37, N = 3346).....	57
Tabelle 4.2.2-2 Primärstudien und logarithmierte Odds Ratios, Ulcus cruris (k=37, N = 3346).....	58
Tabelle 4.3.1-1 Herkunftsland der Primärstudien (k=77, N = 6205).....	61
Tabelle 4.3.1-2 Studiendesign (k=77, N = 6205).....	61
Tabelle 4.3.1-3 Geschlechterverteilung(Männer), Alter, Erkrankungsdauer in Jahren, Behandlungsdauer in Tagen (k=77, N = 6205).....	62
Tabelle 4.3.1-4 Produktverteilung in den Studiengruppen der hydroaktiven Wundauflagen (Verumgruppe) (k=77, N = 6205).....	63
Tabelle 4.3.2-1 Abheilungsrate Ulcus cruris, Interaktionseffekt, im dreifaktoriellen Integrationsmodell (fixed effect) (k=136, N = 5982).....	64
Tabelle 7.1-1 Übersetzung der Zielparameter in Englische.....	76
Tabelle 7.3-1 Eingeschlossene Primärstudien (k=37).....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1-1	Flowchart der Identifizierung relevanter Primärstudien.....	51
Abbildung 4.1.1-1	Studiendesign (k=37, N = 3346).....	54
Abbildung 4.2.2-1	Logarithmierte Odds Ratios (k=37, N = 3346).....	59
Abbildung 4.3.1-1	Verteilung der Angaben zur Kausaltherapie (k=77, N=6205).....	60
Abbildung 4.3.2-1	Mittlere Abheilungsrate, Wirkung Kausaltherapie / keine Kausaltherapie.....	65

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
TABELLENVERZEICHNIS.....	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	6
1. EINLEITUNG.....	9
2. HINTERGRUND.....	13
2.1 ULCUS CRURIS KLINISCH BELEUCHTET.....	13
2.1.1 DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE.....	13
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE DES ULCUS CRURIS.....	16
2.1.3 DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES ULCUS CRURIS.....	18
2.1.3.1 Von der konservativen zur modernen Wundversorgung.....	25
2.1.3.1.1 Materialien der hydroaktiven Wundversorgung.....	27
2.1.3.1.2 Phasengerechte Wundtherapie.....	30
2.1.3.1.3 Aktueller wissenschaftlicher Hintergrund.....	33
2.2 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG.....	37
3. MATERIAL UND METHODEN.....	38
3.1 STUDIENDESIGN.....	38
3.1.1 METHODISCHE GRUNDLAGEN.....	39
3.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	41
3.1.3 EVIDENZGRADE.....	43
3.1.4 ZIELGRÖßEN.....	44
3.2 SYSTEMATISCHE LITERATURERCHE.....	46
3.2.1 DATENBANKEN.....	46
3.2.2 DIE SICH ERGEBENDE SUCHSTRATEGIE ZU DEN VERSCHIEDENEN DATENBANKEN.....	47
3.2.3 PRIMÄRES UND SEKUNDÄRES SCREENING DER SUCHERGEBNISSE.....	47
3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	49
4. ERGEBNISSE.....	51
4.1 ERGEBNISSE DER SYSTEMATISCHEN LITERATURERCHE.....	51
4.1.1 ERGEBNISVERTEILUNG DES OUTCOMES “COMPLETE HEALING”.....	52
4.2 KONTROLLIERTE RANDOMISIERTE UND NICHT RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIEN (RCTs, CCTs).....	53
4.2.1 DESKRIPTIVE BESCHREIBUNG DER KONTROLLIERTEN RANDOMISIERTEN UND NICHT RANDOMISIERTEN STUDIEN (RCTS UND CCTS).....	53
4.2.2 METAANALYTISCHER VERGLEICH DER ABHEILUNGSSCHANCEN DER KONTROLLIERTEN RANDOMISIERTEN UND NICHT RANDOMISIERTEN KLINISCHEN STUDIEN.....	57
4.3 KONTROLLIERTE STUDIEN UND BEOBACHTUNGSSTUDIEN.....	60
4.3.1 DESKRIPTIVE DARSTELLUNG KONTROLLIERTER STUDIEN UND BEOBACHTUNGSSTUDIEN.....	60

4.3.2	METAANALYTISCHER VERGLEICH DER ABHEILUNGSCHANCEN UNTER EINBEZIEHUNG DER BEOBACHTUNGSSTUDIEN	63
5.	DISKUSSION	66
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	75
7.	ANHANG.....	76
7.1	ÜBERSETZUNG DER ZIELPARAMETER INS ENGLISCHE	76
7.2	SUCHSTRATEGIEN DER VERSCHIEDENEN DATENBANKEN	80
7.2.1	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN CINAHL.....	80
7.2.2	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN AHRQ	81
7.2.3	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN OVID-SP (UMFASST MEDLINE UND EMBASE).....	81
7.2.4	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN ETRS	82
7.2.5	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN DDG	83
7.2.6	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN GOOGLE.....	84
7.2.7	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN GOOGLESCHOLAR	84
7.2.8	SUCHSTRATEGIE ZUR RECHERCHE IN PUBMED	84
7.3	IN DIE ANALYSE EINGESCHLOSSENE KONTROLLIERTE PRIMÄRSTUDIEN (STUDIEN = 37)....	86
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	90
9.	DANKSAGUNG	98
10.	LEBENS LAUF	99
11.	EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG	101

1. Einleitung

Vor dem Hintergrund der aktuellen facettenreichen Problematik hinsichtlich der Versorgung chronischer Wunden, dient diese Dissertation der kritischen Auseinandersetzung mit der modernen hydroaktiven Wundversorgung im Vergleich zur passiven (konservativen) Wundtherapie. Dabei liegt das besondere Augenmerk auf der wichtigsten Komplikation der chronisch-venösen Insuffizienz (CVI), dem Ulcus cruris, in seinen verschiedenen Ausprägungsformen (Moll, 2010). Bis heute ist das klinische Erscheinungsbild chronischer Wunden für mehrere Millionen Patienten in Deutschland eine starke Belastung. Auf viele Lebensbereiche wirken sich chronische Wunden behindernd aus. Schmerzen führen zu Mobilitätseinschränkungen, der Schlaf ist gestört, hinzu kommt noch Geruch und Exsudat. Die Patienten erleben Pessimismus, Depressionen und einen Macht- und Kontrollverlust in ihrem Alltag. Berufsunfähigkeit und Isolation sind häufig die Folge. Ebenso kann auch die Behandlung an sich, und die Beziehung zu dem Betreuungsteam einen Belastungsfaktor darstellen (Posnett, 2009; S3 Leitlinie 091-001, 2012). Von einer chronischen Wunde spricht man, wenn sie innerhalb eines Zeitraumes von 4-12 Wochen keine Heilungstendenz aufweist. Derartig lange und problematische Heilungsabläufe, sind sehr oft auf eine fehlerhafte Therapiewahl zurückzuführen. Eine gute interprofessionelle Koordination und Kooperation, und der Versuch einer standardisierten Therapieabfolge näher zu kommen, kann die Versorgungssituation der Patienten deutlich verbessern und Fehlbehandlungen vermeiden (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Zu den Wunden, die nicht spontan wieder abheilen, zählt das Ulcus cruris venosum mit 57 – 80 % zu den häufigsten Ursachen. Darunter ist die Tendenz zu multifaktoriellen Ursprüngen ansteigend (Nelzén, 2007). Die Inzidenz eines venösen Ulcus cruris wird im Jahr mit 15-30 Patienten auf 100.000 Personen angegeben. Auf 20 Jahre kumuliert beträgt die Inzidenz des venösen Ulcus cruris nach tiefer Venenthrombose 3,7% (Margolis, 2002; Nelzén, 2007; Heit, 2008). In Deutschland sind chronische Wunden mit 2 Millionen betroffener Patienten häufig (Posnett, 2009). Eine aktuelle Aufschlüsselung von Daten, ergibt eine Zahl von ca. 1,2 Millionen Fällen chronischer Wunden. Auch die Dauer des Krankheitsverlaufs ist langwierig, und die Versorgung ist mehrheitlich nicht in Übereinstimmung mit den Leitlinien (Herberger, 2011). Die Lebensqualität ist negativ betroffen, inwiefern lässt sich anhand von Patientenmerkmalen und Behandlungscharakteristika voraussagen (Herberger, Vasa 2011). Das Therapieziel des kompletten Wundschlusses hat in der Dermatologie folglich einen hohen Stellenwert, schon allein aus ethischen patientenbezogenen Gründen sowie vor dem Hintergrund der Effektivität und Effizienz durchgeführter Therapien (Becker R, 2011). Aktuell findet im Gesundheitswesen eine Diskussion mit hoher Relevanz statt, die sich mit der Bewertung des Nutzens von modernen Medizinprodukten befasst (Augustin, 2012). In

dieser Hinsicht, gibt es in der Wundtherapie einige Besonderheiten zu beachten, die es erschweren, standardisierte Therapieempfehlungen bei chronischen Wunden auszusprechen. Gerade die modernen hydroaktiven Wundtherapeutika, fordern in ihrer Anwendung eine vorherige fundierte Bewertung, um ihre Effektivität richtig einordnen zu können, da sie neben hohem pflegerischen und medizinischen Engagement auch wirtschaftlichen Anforderungen standhalten müssen (Purwins, 2010; Augustin 2013). Da fast jede chronische Wunde in der alltäglichen Praxis mit einer Wundauflage versorgt werden muss, nehmen die Wundauflagen als ein Medizinprodukt einen weit höheren Stellenwert als z.B. apothekenpflichtige Arzneimittel ein (Augustin, 2012).

Das Thema dieser Arbeit spiegelt das in der Medizin im Allgemeinen bestehende Problem der eingeschränkten oder zurückhaltenden Finanzierung modernster Therapieoptionen wider, die neben einer höheren Patientenzufriedenheit potenziell durchaus positive Auswirkungen auf gesellschaftspolitische Aspekte beinhalten. Als Beispiel sei das schnellere Wiedereingliedern in das Berufsleben genannt (Augustin, Debus 2009). Spezialisierte Wundzentren werden heute zunehmend gefördert, was auch vor dem Hintergrund notwendig erscheint, dass mit immer höherer Lebenserwartung weit über das 65. Lebensjahr hinaus, die Inzidenz des Ulcus cruris weiterhin zunehmen wird, wenn nicht vorbeugend eingegriffen wird, und die Erweiterung der Diagnosemöglichkeiten sowie die stete Modernisierung der Therapien eine Handlungsgrundlage darstellen (Augustin, Debus, 2009). Das heutige Vergütungssystem unterstützt eine forschungsnaher Versorgung der Patienten nicht in wünschenswerter Weise, weswegen eine profunde Auswertung der aktuellen Versorgungsforschung nötig ist, um Innovationen in der Behandlung chronischer Wunden einen breiten Weg zu bahnen. In der Konsequenz, ist auch eine stärkere Kooperation zwischen den Berufen zu fördern und auszubauen (Augustin, Debus 2009). Die Initiatoren der Leitlinien-Empfehlungen sind bemüht, einen umfassenden evidenzbasierten und auch konsensbasierten Therapiealgorithmus stets weiterzuentwickeln und den aktuellen Begebenheiten anzupassen (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Eine metaanalytische Betrachtung der Effektivität hydroaktiver Wundauflagen in der Therapie des Ulcus cruris, basierend auf einer erschöpfenden systematischen Literaturrecherche, kann hinsichtlich der oben genannten Leitlinien-Empfehlungen seinen wertvollen Beitrag leisten.

Aktuelle Forschung zu chronischen Wunden wird überdurchschnittlich betrieben, mit dem Resultat zahlreicher Publikationen zu diesem Thema. Allerdings verlieren sich viele Studien unbeachtet in den Weiten der einzelnen Datenbanken, weshalb eine metaanalytische Verarbeitung bereits publizierter Studien zur Wirkung hydroaktiver Wundauflagen auf den kompletten Wundschluss von großer Relevanz ist, da dies auch für politische Entscheidungen bezüglich der Allokation der Mittel im Rahmen moderner Therapieoptionen wegweisend sein sollte. Im derzeitigen Vergütungssystem werden die Möglichkeiten der

hydroaktiven Wundtherapie noch nicht für eine dem Stand der Forschung angemessene und auch menschliche Patientenbehandlung berücksichtigt (Augustin, Debus, 2009). Hinzu kommt, dass die hydroaktiven Wundauflagen zu den Medizinprodukten gezählt werden, deren CE-Zertifizierung nicht an kontrollierte klinische Studien geknüpft ist, die die Effektivität und Sicherheit des Produktes nachweisen (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Durch das metaanalytische Zusammenfassen und Auswerten auch von nicht randomisierten klinischen Studien und Beobachtungsstudien, können Vorteile oder Faktoren, die die Effektivität einer Therapie beeinflussen, erkannt werden. Außerdem können auch Nebenwirkungen einer Intervention aufgedeckt werden (Norris, 2005). Nach modernem Verständnis des Wundheilungsverlaufes, sind unerwünschte Wirkungen der passiven (konservativen) Wundtherapie z.B. das Verkleben der trockenen Wundauflage mit der Wunde oder auch die Bildung von Schorf (S3 Leitlinie 091-001, 2012). In der aktuellen Therapielandschaft stehen sich hydroaktive und passive Wundauflagen gegenüber. Letztere werden von bisher durchgeführten Metaanalysen, wie z.B. der von Palfreyman aus dem Jahr 2007 (Palfreyman, 2007), aufgrund wirtschaftlicher Aspekte und keiner bisher eindeutig belegbaren Überlegenheit der hydroaktiven Wundauflagen, zur therapeutischen Verwendung empfohlen. Insofern ergibt sich folgende Fragestellung, die dieser Dissertation zugrunde liegt:

Ist die Therapie des Ulcus cruris venosum mit hydroaktiven Wundauflagen hinsichtlich einer vollständigen Abheilung passiven Wundauflagen überlegen?

Ziel der Arbeit ist es, eine fundierte Evidenz für die Effektivität und Wirksamkeit feuchter Wundauflagen hinsichtlich eines kompletten Wundschlusses zu ermitteln. Dabei soll der Vorteil gegenüber passiven (trockenen) Wundauflagen, die seither in der konservativen Wundversorgung zur Anwendung kommen, deutlich werden. Diese Arbeit trägt zu einer Integration aller klinisch relevanten Studien bei. Im Detail bedeutet dies, dass nicht nur die so genannten „pragmatic trials“, die ja eine künstliche Begebenheit abbilden, mit in die Studie einbezogen werden, sondern auch Studien, welche unter Alltagsbedingungen durchgeführt wurden und folgerichtig einbezogen werden müssen, um ein möglichst vollständiges Bild der aktuellen Forschung erhalten zu können.

Im Folgenden wird zuerst das für das Verständnis dieser Arbeit nötige Hintergrundwissen zu dem medizinischen Themengebiet des Ulcus cruris behandelt (Definition, Prävalenz und Therapien). Die Entität der hydroaktiven modernen Wundversorgung wird kurz beschrieben, auch in ihrem geschichtlichen Werdegang zusammenfassend beleuchtet.

Der Stand der Forschung auf dem Gebiet der Therapie des Ulcus cruris mit hydroaktiven Wundauflagen, und die Darlegung der Fragestellung leiten zum Abschnitt Material und Methoden über, der ausführlich die vorbereitenden Maßnahmen und die Durchführung

sowie die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche beschreibt. Diesen Teil abschließend, folgt die Beschreibung der statistischen Auswertung.

Die Ergebnisse der von Statistikern und Epidemiologen durchgeführten Metaanalyse (auf Grundlage der in der systematischen Literaturrecherche gesammelten Daten), werden jeweils deskriptiv und metaanalytisch beschrieben bzw. interpretiert. Abschließend folgt die Diskussion und Zusammenfassung.

2. Hintergrund

Im Folgenden wird, in mehrere Abschnitte gegliedert, genauer auf die klinischen Grundlagen des *Ulcus cruris* eingegangen sowie auf seine Prävalenz und aktuellen Behandlungskonzepte. Außerdem wird die Entwicklung der Wundtherapeutika bishin zu den modernen hydroaktiven Wundauflagen kurz dargestellt.

Der Stand der Forschung und die Fragestellung dieser Arbeit leiten dann zum Teil „Material und Methoden“ über.

2.1 *Ulcus cruris* klinisch beleuchtet

2.1.1 Definition und Pathophysiologie

Das *Ulcus cruris* ist ein Sammelbegriff und ohne weitere Spezifizierung eine reine Symptombeschreibung für chronische Wunden an Fuß und Unterschenkel, als Folge einer pathologischen Entwicklung im arteriellen und venösen System (chronisch venöse Insuffizienz, CVI). Dies führt zu pathologisch verändertem Gewebe im Bereich des Unterschenkels (AWMF, 2008). Erst mit den jeweiligen Attributen *venosum*, *arteriosum* oder *mixtum* ist der Begriff als eine krankheitsspezifische Diagnose zu verstehen. Das *Ulcus cruris venosum* stellt die bedeutenste Komplikation der chronischen venösen Insuffizienz dar (Moll, 2010) und entspricht dem Schweregrad III. Grad I entspricht einem reversiblen Phleb-Ödem oder einer *Corona phlebetica paraplantaris*, wobei es sich um eine dunkelblaue Hautveränderung an den Fußrändern handelt. Grad II beschreibt neben irreversiblen Ödemen eine zusätzliche trophische Störung mit z.B. Pigmentveränderung (*Dermite ocre*), Hämosiderose und Purpura der Unterschenkelhaut, Dermatosklerosen und Lipodermatosklerosen, Atrophie blanche, zyanotischer Hautfarbe oder einem Ekzem (*stasis dermatitis* / Stauungsekzem). Die Einteilung der Schweregrade, lässt sich in den entsprechenden Leitlinien zur Behandlung des *Ulcus cruris venosum* und zur Lokalthherapie chronischer Wunden nachlesen (AWMF 2008; S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Die Bestimmung der Persistenz des *Ulcus*, ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Als chronisch ist eine Wunde dann zu bezeichnen, wenn sie nicht innerhalb von 6 Wochen abgeheilt ist (Nelzén 2007 - Venous Ulcer).

Als Ursache eines *Ulcus cruris venosum*, lässt sich die „ambulatorische Hypertonie“ im Venensystem der unteren Extremität beschreiben, die bereits über einen längeren Zeitraum besteht. Dabei handelt es sich um einen erhöhten intravasalen Druck im Venensystem

sowie das Unvermögen der Muskelpumpe beim Gehen (ambulatorisch), die nötige Druckminderung im Venensystem zu unterstützen (AWMF, 2008). Veränderungen in der Struktur der Gefäßwand, führen mit der Zeit zu einem vermehrten Austreten von Fibrinogen aus dem Kapillarraum in den Perikapillarraum (höhere endotheliale Permeabilität und Plasma-Leckage), wo es zu Fibrin polymerisiert und die perikapillären Fibrinmanschetten bildet (Browse, 1982). Außerdem liegt noch eine venöse Hypervolämie vor. Dabei ist primär das Klappensystem der Venen insuffizient (Folge = venöser Reflux) oder es liegt sekundär eine Obstruktion oder Schädigung der Venen vor (z.B. durch Thrombose). Diese Insuffizienz betrifft subfaszial, transfaszial und epifaszial gelegene Venen, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der Makro- und Mikrozirkulation kommt. Folge ist eine Drucksteigerung in den (post)kapillären Gefäßen, was wiederum eine Schädigung der Hautkapillaren mit sich bringt. Daraus entwickelt sich eine Dermatoliposklerose oder Atrophie blanche, die dann in eine Ulzeration übergehen kann (Arnoldi, 1966, Burnand, 1977). Außerdem lässt sich bei der CVI eine gestörte Fibrinolyse finden und in diesem Zusammenhang erhöhte Fibrinospaltprodukte (D-Dimere), die auf einen gesteigerten Fibrin-Umsatz hinweisen. Die Plasma-Leckage und erhöhte Permeabilität des Endothels, führen zu einem verstärkten Fibrinogentransport in die Lymphe. Dies führt wiederum zu einer erhöhten Aggregation der Erythrozyten (Viskositätserhöhung). Ob die Veränderung der Gerinnungsparameter primäre oder sekundäre Ursachen hat, kann nicht genau festgelegt werden. Gerinnungsstörungen und venöse Pathologien können getrennt voneinander vorkommen. Patienten, die beides als Erkrankung aufweisen, sind besonders gefährdet, schwere Formen der CVI auszubilden (AWMF, 2008).

Das *Ulcus cruris arteriosum* entsteht im Rahmen chronischer Entzündungsprozesse der Gefäßwand durch arteriosklerotische Ablagerungen (Plaques) in den größeren und kleineren Arterien der unteren Extremität. Die beteiligten Gefäße unterliegen einer Verengung (Stenosierung) oder einem totalen Verschluss durch die genannten Plaques. Als Folge leidet der Patient unter der so genannten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), die in ein *Ulcus cruris arteriosum* übergehen oder sogar zu einer nekrotisierenden Vaskulitis (Gefäßentzündung) führen kann. Bevorzugt kommen diese Wunden an den leicht zu verletzenden Stellen des Unterschenkels vor, wie z.B. an der vorderen Tibiakante. Begünstigende Faktoren sind Diabetes mellitus, Nikotinabusus, eine arterielle Hypertonie, und die Hypercholesterin-Hyperlipidämie. Häufig ist dieses Krankheitsbild mit einer chronischen venösen Insuffizienz kombiniert. Dies leitet dann zur Diagnose des *Ulcus cruris mixtum* über (AWMF, 2008; Diener, 2011 – Management chronischer Wunden).

Das *Ulcus cruris mixtum* vereinigt die Ursachen des *Ulcus cruris venosum* und *arteriosum*. Somit liegt bei betroffenen Patienten eine pAVK im Stadium I (symptomfrei), IIa (beschwerdefreie Gehstrecke >200m) oder IIb (beschwerdefreie Gehstrecke <200m) nach Fontaine und eine CVI unterschiedlicher Schweregrade vor. Hinzu kommen noch begleitende Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder rheumatoide Arthritis. Substanzdefekte der Kutis reichen auch hier bis hin zur Subkutis oder auch tieferen Geweben wie Faszien, Sehnen und Muskulatur. Oft manifestiert sich das *Ulcus cruris mixtum* im mittleren Lebensalter. Mit steigendem Alter kann sich die pAVK verschlechtern, was wiederum eine Vergrößerung des Ulcus begünstigt und eine Heilung erschweren kann (Diener, 2011, Hermanns, 2013).

Ein Merkmal von chronischen Wunden ist, dass ihnen unphysiologische Zustände des Gewebes zugrunde liegen. Diese müssen differenziert in ihrer klinischen Variabilität untersucht werden, um zu einer adäquaten Diagnosestellung zu gelangen, die auch die Vielzahl der möglichen primären Erkrankungen mit einschließt (Augustin, 2012). Ein großer Anteil der chronischen Ulzerationen, geht auf eine multifaktorielle Genese zurück (Nelzén, 2007 - Venous Ulcer). Patienten, die sowohl an einer Klappeninsuffizienz der Venen als auch an einer Obstruktion leiden, tragen das höchste Risiko mit sich, eine Ulzeration zu etablieren (Nicolaidis 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass neurologische Störungen in der Regulation der Mikrozirkulation zu ischämischen Schädigungen führen (Luetolf, 1993). Auch Lymphgefäßschäden der unteren Extremität, beeinflussen das Abheilen venöser Ulcera ungünstig, da der Abfluss der Lymphflüssigkeit gestört ist (Eliska, 2001). Ein großer Teil der Patienten weist eine stark eingeschränkte Immunabwehr auf, was zum einen bei Diabetikern aber auch bei alten Menschen, die lange schon pflegebedürftig sind, ein krankheitsbegleitender Faktor ist (Diener, 2011 – Management chronischer Wunden). Zu den systemischen Faktoren, die eine Chronifizierung der Wunde fördern, gehören konsumierende Erkrankungen, Diabetes mellitus, Immunschwäche, pAVK, Medikamente, ein Alter über 65 Jahren, Adipositas, Nikotinabusus und Malnutrition. Lokale Faktoren sind eine Gewebhypoxie, Perfusionsstörungen, Fremdkörper, Wundtaschen, Nekrosen und Wundinfektionen (Diener, 2011 – Management chronischer Wunden). Der Arbeit von Diener et al. aus dem Jahr 2011, lässt sich entnehmen, dass in 4-30% der Fälle chronischer Wunden eine pAVK ursächlich ist. Die Prävalenz der pAVK wiederum beläuft sich auf etwa 3-10%. Ab einem Alter von 70 Jahren erhöht sich der Anteil auf 15-20% (Diener, 2011). Die Prävalenz venöser und arterieller Ulcera ist also groß, vor allem in der Altersklasse der über 70-jährigen. Die sehr oft vorliegende primäre Erkrankung, sollte als Ursache der ausbleibenden Heilung erkannt werden, der mit einer kausalen Therapie begegnet werden sollte (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Außerdem gilt es zu beachten, dass chronische Wunden,

wie das Ulcus cruris, eine erhebliche Last für den Patienten darstellen. Angefangen mit den physischen Beschwerden wie Schmerzen, Exsudation, Geruch und ein verschlechterter Allgemeinzustand, ist der Übergang zu psychologischen Problemen fließend. Darunter fallen Depressionen, Hilflosigkeit, Angst und Resignation, die sich dann wiederum negativ auf die sozialen Kontakte eines Patienten auswirken. Diese Zustände lassen sich heute in dem so genannten bisher noch sehr theoretischen CLCI (Cumulative Life Course Impairment) widerspiegeln, als Hilfsmittel für das Aufspüren von Risikofaktoren (Augustin, 2013 – Wound Medicine).

2.1.2 Epidemiologie des Ulcus cruris

Zur Prävalenz des Ulcus cruris, finden sich je nach Studie und Patientenkollektiv unterschiedliche Angaben, die sich ab einem Patientenalter von 80 Jahren in dem Bereich von 0,87% bis 3,38% bewegen (AWMF, 2008). Jüngere Patienten im Alter von 18 bis 79 Jahren, weisen bezüglich abgeheilter Ulzerationen einen prozentualen Anteil von 0,6% auf. Auf das floride Ulcus fallen in dieser Altersgruppe nur 0,1% (AWMF 2008).

Im Jahr 2011 wurde mit dem Aufbau des Europäischen Wundregisters (EWR, European Wound Registry) begonnen. Beteiligt sind daran das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) sowie diverse Fachgesellschaften und Wundforschungseinrichtungen. Von Anfang an nahmen 5 Wundnetze mit 74 Wundzentren am kontinuierlichen Datenabgleich teil. Erste Analysen zeigten, dass bei 679 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 Jahren und einem weiblichen Anteil von 45%, mehrheitlich das Ulcus cruris mit 60% vorlag (Heyer, 2012 – Vasomed).

Im Allgemeinen zeigt sich hinsichtlich der Prävalenz chronischer Venenkrankheiten eine starke Altersabhängigkeit. Die Bonner Venestudie von 2003 veranschaulicht dies und zeigt, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (Rabe, 2003). Das abgeheilte Ulcus zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr, beläuft sich auf 0,2%. In der Altersgruppe vom 50. bis 59. Lebensjahr, liegt es bereits bei 0,6%. Bei 1,1% finden wir das Ulcus im 60. bis 69. Lebensjahr. Noch höher liegt die Prävalenz im Alter von 70 bis 79 Jahren bei 2,4%. Bei Männern ab 85 Jahren, ist sie mit 8,29 von 1000 Patienten am höchsten (Moffat, 2004). Frauen und Männer sind in etwa gleich häufig betroffen. Die Zahlen schwanken allerdings, je nach untersuchtem Patientenkollektiv (AWMF, 2008).

Insgesamt zählt das Ulcus cruris venosum mit 57–80% zu den häufigsten Ausprägungen chronischer Wunden. Das Ulcus cruris arteriosum findet sich in 4-30% der Fälle, und das Ulcus cruris mixtum in ca. 10% der Fälle. Weitere 10% betreffen andere Formen chronischer Ulzerationen (SIGN, 1998). Hermanns gibt die Prävalenz des Ulcus cruris mixtum mit 10-

20% aller Ulzerationen an (Hermanns, 2013). Die jährliche Inzidenz venöser Ulzerationen lässt sich auf 15-30 Patienten pro 100.000 Einwohner beziffern. Die kumulative 20-Jahres-Inzidenz des venösen Ulcus, nach einer tiefen Venenthrombose, beläuft sich auf 3,7% (Heit, 2008). Nach drei Monaten weisen etwa 66-90% eine Abheilrate auf. Ungefähr die Hälfte der Patienten, leidet 1 Jahr unter einem Ulcus cruris, 2 Jahre lang dauert es bei 20% der Betroffenen, und 8% ringen 5 Jahre oder länger um die Abheilung der Wunden. Allerdings findet sich bei 30-57% primär abgeheilter Ulcera, innerhalb der ersten sechs Jahre, eine Rezidivrate (AWMF, 2008).

Sozioökonomisch betrachtet, ist das Ulcus cruris eine Erkrankung mit weitreichender Bedeutung hinsichtlich der Anzahl der Erkrankten, die hohe Kosten für Untersuchungen und Behandlungen mit sich bringt (AWMF, 2008). Als ein Beispiel für die jährlichen Gesamtkosten der CVI, liegen die Kosten zwischen 600 bis 900 Millionen Euro in den West-Europäischen Ländern. Dabei handelt es sich im Gesundheitssystem um 1-2% des gesamten Budgets. In den USA sind es sogar 2,5 Milliarden US\$. 1991 wurden 200.000 Patienten wegen variköser Venen stationär aufgenommen, was 2,6% des gesamten Gesundheits-Budgets im Jahr 1991 beansprucht hatte. Von 1980 bis 1990 sind die Kosten um 103% angestiegen und zwar auf 1 Milliarde Euro. Diese beinhalten Krankenhausaufenthalte, ambulante Betreuung und Medikamentenkosten (AWMF, 2008). Die mittleren jährlichen Gesamtkosten bei der Diagnose Ulcus cruris, belaufen sich pro Jahr und pro Patient auf etwa 10,000 Euro (Augustin, Debus, 2009; Purwins, 2010). Genauso ist der Verlust der Lebensqualität, und das eingeschränkte oder verhinderte Vermögen dem Beruf nachzugehen, ein belastender sozioökonomischer Faktor, der dadurch noch bedenklicher wird, dass das Ulcus cruris zu einer progredienten Erkrankung gehört, mit einer Neigung zu Rezidiven (AWMF, 2008). Wenn es sich bei diesen Zahlen auch nur um Schätzungen handelt, so verdeutlichen sie dennoch die Brisanz vaskulärer Erkrankungen. Die indirekten Kosten, die 1991 durch Arbeitsunfähigkeit entstanden, belaufen sich auf 270 Millionen Euro. In Frankreich beliefen sich die Arbeitsunfähigkeitstage in dem Jahr 1991 auf 6,4 Millionen Tage (AWMF, 2008). Aufgrund der nicht zu vernachlässigenden Rezidivrate, findet dann oft eine frühere Berentung statt.

2.1.3 Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris

Im Folgenden wird ein kurzer zusammenfassender Überblick über diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte gegeben.

Das Feld der Therapiemöglichkeiten gestaltet sich beim Ulcus cruris als relativ breit gefächert, wobei die verschiedenen Optionen auch unterstützend beziehungsweise sich ergänzend eingesetzt werden können (AWMF, 2008).

Ganz am Anfang steht eine gründliche Anamnese und Diagnostik. Der Patient sollte sich zu seinen ganz subjektiven Symptomen äußern, außerdem ist es von Bedeutung, alles über eventuelle Grunderkrankungen, familiäre Belastungen (Varikosis, Thrombose, Gerinnungsstörungen) und Erkrankungen des Gefäßsystems zu erfragen. Eine ganze Reihe verschiedener Primärerkrankungen kann dem Ulcus cruris zugrunde liegen. Abzuklären sind neben der pAVK und Diabetes mellitus, Kollagenosen, Vaskulitis, Neuropathie, Kaposi Sarkom, Mycosis, Pyodermie, Plattenepithel-CA, Thalassämie, Lymphödem, Leukämie, Polyzythämie und Toxine (Diener, 2011). Auch die Medikamenten-Liste eines Patienten muss bekannt sein (Hormone, Kortikosteroide, Zytostatika), und ob er eine aktuell wirksame Tetanus-Impfung hat (S3 Leitlinie 091-001, 2012; Protz, 2011 - Wund Management). Zu dokumentieren sind auch alle Vorerfahrungen und –behandlungen der chronischen Wunde. Ein früher chirurgischer Eingriff, hohes Patientenalter, ein Rezidiv-Ulcus, Dauer und Größe des Ulcus und ein weit ausgedehntes Ödem, sind Beispiele für Faktoren, die auf schlecht therapierbare Wunden hindeuten (AWMF, 2008). Sind bei bisherigen Anwendungen Unverträglichkeitsreaktionen auf Therapeutika oder Pflegeprodukte aufgetreten oder sogar allergische Reaktionen, muss dies dokumentiert werden. Ein beachtenswerter Anteil der Erkrankten, hat bereits eine Kontaktsensibilität (S3 Leitlinie 091-001, 2012; DGP, 2008).

Der Wundheilungsstatus muss genau untersucht werden, um aus der Vielfalt der Wundtherapeutika die für die aktuelle Phase der Wundheilung passende Wundaufgabe auswählen zu können (phasengerechte Wundtherapie) (Augustin, 2012). Differentialdiagnostisch muss eine maligne Entartung, nach einer höchstens 6-wöchigen leitliniengerechten Therapie, ausgeschlossen werden. Bei morphologisch untypischen Wunden, sollten diese histologisch abgeklärt werden (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Es ist wichtig zu beachten, dass einer als „*hard-to-heal*“ bezeichneten Wunde, oft eine nicht zu Ende geführte oder fehlerhafte Diagnostik zugrunde liegt, die in eine rein symptombezogene Therapie mündet (Dissemond, 2012). Dann ist der physiologische Wundheilungsablauf bei chronischen Wunden, wie dem Ulcus cruris, nicht mehr gegeben, sondern unterliegt einem Stillstand. Ziel der Therapie ist folglich, das erneute Eingliedern der Wunde in die natürlichen Wundheilungsphasen. Dazu werden ärztliche, pflegerische und diverse andere

therapeutische Interventionen genutzt (Augustin 2012; Augustin, Debus, 2009). Wird der Patient insofern in den Therapieablauf mit einbezogen, als dass seine subjektive Wahrnehmung zu Lebensqualität, Schmerzen, Immobilität und Geruch beachtet wird, kann dies zu einem positiven Wundheilungsverlauf beitragen und die Therapieakzeptanz erhöhen. Diese Aussage beruht auf Expertenkonsens und ist nicht anhand von RCTs belegt (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Um den Patienten in eine würdevolle Versorgung einbetten zu können, muss anhand einer Schmerzanamnese eine entsprechende medikamentöse Einstellung erfolgen, außerdem darf der Patient in psychosozialer Hinsicht nicht alleine gelassen werden. Ebenso ist eine Analyse des Ernährungsverhaltens wichtig, mit anschließender Anleitung (Augustin, Debus, 2009).

Die anfängliche Größe eines Ulcus, ist noch der beste Indikator für den wahrscheinlichen zeitlichen Verlauf bis zu einem kompletten Wundschluss (Brizzio, 2006). Die durchschnittliche Behandlungsdauer variiert sehr nach Studie. In den USA lag die Behandlungsdauer des Ulcus cruris, unter Anwendung hydroaktiver Wundauflagen, bei nur 25 Tagen, während eine andere Untersuchung eine Dauer von 2,9 Jahren angab (Diener, 2011).

Wird dann die Therapie der Wunde konkret begonnen, sollte dies mit einer *kausalen Therapie* geschehen. Dabei blickt man auf die pathophysiologischen Ursachen und versucht diese durch geeignete Maßnahmen auszuschalten. Beim Ulcus cruris venosum, muss die Druck- und Volumenüberlastung des venösen Systems, z.B. mit sehr wirkungsvoller medizinischer Kompressionstherapie, verringert werden (AWMF, 2008). Gerade beim Ulcus cruris venosum, ist die Mobilität der Patienten entscheidend für einen positiven Therapieverlauf. Eine parallel angewandte fachgerechte Kompression, unterstützt die Bewegungstherapie optimal (Protz, 2011 - Wund Management). So lassen sich die Abheilungschancen steigern, und die Rezidivrate minimieren (Nicolaidis, 2008; Culllum, 2002). Ein Indikator für die Effizienz einer Therapie ist nämlich die Rezidivrate. Ein Drittel der Patienten erleidet durchschnittlich einmal ein Rezidiv. Das zweite Drittel erlebt bis zu drei mal, und das letzte Drittel sogar über vier mal ein Rezidiv (AWMF, 2008). Besonders die Rezidivkranken tendieren dazu, das Versorgungssystem nicht mehr in Anspruch zu nehmen, sondern in Eigentherapie mit der Wunde zurechtzukommen. Grund dafür ist, dass allein die Lokalthapien als zeitaufwendig und belastend empfunden werden. Erst, wenn die Selbsthilfe nicht zum Erfolg führt, kehren sie zu professioneller Hilfe zurück (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Ein Ulcus cruris, das unter optimalen therapeutischen Bedingungen behandelt wird, aber innerhalb der ersten 6 Monate keine Heilungstendenz zeigt oder im Laufe von 12 Monaten keinen kompletten Wundschluss aufweist, muss als *therapieresistent* eingestuft werden (Mayer, 1994). Es überwiegen dann katabole Prozesse und vorherrschend bleibt eine

perpetuierende Inflammation ohne Heilungstendenz. In diesem Fall sollte ein Zustand der Wunde angestrebt werden, der eine operative Maßnahme zum Verschluss erlaubt (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

In der heutigen Therapielandschaft, werden nur etwa 20% der von Ulcus cruris betroffenen Individuen mit hydroaktiven Wundauflagen therapiert. Häufig wird die sogenannte *Standardtherapie* angewandt, die ein Debridement, die Druckentlastung und eine Wundreinigung mit Ringerlösung umfasst (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Hauptgrund für diesen Zustand, ist das begrenzte finanzielle Budget der Krankenkassen, und das Fehlen in den Leistungskatalogen. Das Ulcus cruris ist außerdem eine Diagnose, die nicht zu den lukrativ zu behandelnden Krankheiten zählt. Auch ist die Compliance des Patienten nicht immer optimal. Der Patient gibt sich außerdem oft seinem Schicksal hin, stellt keine Forderungen oder wird erst gar nicht gefragt. Letzteres birgt Nachteile für die Patienten und die Volkswirtschaft eines Landes, da die Therapieverläufe dadurch stark verlängert werden (Augustin, Debus, 2009).

Wie oben bereits erwähnt, ist ein wichtiger Erfolgsfaktor in der Therapie das Erkennen der Krankheitsgenese und die Eliminierung der kausalen Aspekte (Dissemond 2005). Dabei ist ein interdisziplinäres Vorgehen sehr sinnvoll, denn auch die Abheilung negativ beeinflussenden Faktoren sind vielfältig, wie z.B. Krusten, Nekrosen, Fibrin, Ödeme oder auch bakterielle Superinfektionen. Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus, eine Hyperbilirubinämie, ein Mangel an Vitaminen, Eiweißen, Spurenelementen oder des Faktor XIII können mit Ursache der chronischen Wunde sein, aber auch die Einnahme von Glukokortikoiden oder Zytostatika kann eine Abheilung erschweren (Augustin, Debus, 2009). Ein kooperativer Therapieansatz entspricht der Komplexität einer chronischen Wunde, wie dem Ulcus cruris, am besten (Augustin, 2012).

Im Folgenden werden die üblichen Therapieoptionen kurz vorgestellt und beschrieben. Außerdem wird ein kurzer Überblick über die Geschichte der Wundtherapien gegeben, und eine Darstellung der Materialien hydroaktiver Wundauflagen. Es wird auch die phasengerechte Wundtherapie beschrieben.

Medizinische Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie gehört, neben der Bewegungstherapie, zu den grundlegenden nicht invasiven Maßnahmen beim Ulcus cruris und fällt in die Sparte der konservativen physikalischen Therapie. Ein Vorteil ist, dass sie auch mit diversen Therapieoptionen kombiniert werden kann. Wird sie konsequent eingehalten, beschleunigt sie die Abheilung chronischer venöser Ulzerationen. Sogar die Rezidivrate wird durch die Anwendung der Kompression reduziert. Je höher der Druck der Kompressionsstrümpfe, desto schneller vollzieht sich die Abheilung und desto geringer fällt die Rezidivrate aus (AWMF, 2008).

Die Kompressionstherapie wird auf das Evidenzniveau Ia eingestuft (Augustin, Debus, 2009). Durch die Kompression, wird die Funktion von bereits insuffizienten Venenklappen wieder hergestellt, und der Rückstrom zum Herzen auf diese Weise verbessert. Dies beruht vor allem auf einer Durchmesserreduzierung der venösen Gefäße. Dadurch lässt sich das venöse Ödem (ausgelöst durch Metabolite) reduzieren und entscheidend positiv auf die Mikro- und Makrozirkulation einwirken. Die Muskulatur kann mithilfe der Kompression besser zum venösen Rückfluss beitragen (Muskelpumpe), besonders in den tief liegenden Gefäßen (Palfreyman, 1998; Protz, 2011 - Heilberufe). Auch die Lebensqualität verbessert sich unter der Anwendung von Kompressionsstrümpfen, da erneuten Ödemen und Thrombosen vorgebeugt sowie eine schmerzvermindernde Wirkung durch das Auflösen der venösen Stauung bewirkt wird (Protz, 2011 – Heilberufe). In der Knöchelregion sollte ein spezifischer Druck von 40 mmHg erreicht werden, was mit speziellen Druckmessern überprüft werden kann. Das Messen mit flachen Sonden unter dem Kompressionsverband, ist relativ den Arbeitsanweisungen (milde, leichte oder kräftige Kompression) vorzuziehen (Protz, 2011 – Heilberufe).

Eine *Kontraindikation* sind arterielle Durchblutungsstörungen im Bereich der Anwendung. Eine *absolute Kontraindikation*, ist die fortgeschrittene pAVK sowie die dekompensierte Herzinsuffizienz. *Relative Kontraindikationen* sind periphere Neuropathien im Rahmen des Diabetes mellitus, und die kompensierte pAVK (AWMF, 2008).

Verfahren der physikalischen Therapieoptionen

Als Quelle diente die S3 Leitlinie (S3 Leitlinie 091-001, 2012) und eine Publikation über das Management chronischer Wunden (Diener, 2011 – Management chronischer Wunden).

Die Vakuumtherapie (Topical Negative Pressure, TNP) wendet lokalen Unterdruck an und schafft zugleich einen kontinuierlichen Exsudat-Abtransport. Sie wird auch als Vakuumversiegelung (V.A.C.) bezeichnet und wendet einen Unterdruck von 80 – 125 mmHg an. Dadurch wird der Wundgrund gereinigt, und die Ausbildung des Granulationsgewebes gefördert (vermehrte Gewebepfusion).

Der Reizstrom wird zur Stimulation der Nerven- und Muskelfasern eingesetzt, was im Tierversuch zu besserer Wundheilung führte. Diese Elektrotherapie hat bei entsprechender Indikation gute Wirksamkeit gezeigt (Augustin, Debus, 2009).

Die Stoßwellentherapie arbeitet mit Schalldruckwellen, die sich im Gewebe bündeln sollen und dadurch positiv auf die Durchblutung und Zellvorgänge wirken können.

Die Magnetfeldtherapie soll die Enzymaktivität erhöhen, den Blutfluss steigern, die Fibroblasten und weißen Blutkörperchen zahlenmäßig erhöhen sowie einen leichteren Transport durch Membranen ermöglichen. Blutansammlungen und Entzündungen werden so schneller abgebaut. Dem zugrunde, liegen die Änderungen des elektrischen Potentials durch statische und auch pulsierende Magnetfelder.

Die Wirksamkeit von wassergefiltertem Infrarot A (wIRA) beruht auf der gesteigerten Wärme in der Wunde (verbesserte Durchblutung und besserer Sauerstoffpartialdruck).

Die hyperbare Sauerstofftherapie erhöht die im Plasma gelöste Menge an Sauerstoff und wirkt so Gewebhypoxien entgegen. Darüber hinaus wird vermutet, dass hyperbarer Sauerstoff als spezifischer Signaltransducer agiert und dadurch zur Heilung sehr förderlich beiträgt.

Ultraschall wird als mechanisches Wundreinigungsverfahren angewendet, um nekrotische Zellen, Fibrinbeläge und andere Verunreinigungen, ohne Beschädigung des Granulationsgewebes, entfernen zu können. Auch der thermische Effekt fördert die Durchblutung. Nicht-thermische Effekte führen durch Kavitation zu einer Änderung von Strömen und Gasverteilungen, was wiederum modulierend auf Zellaktivitäten wirken kann.

Die Wundreinigung, z.B. in Form eines chirurgischen Debridement, und ein adäquater Umgebungsschutz der Wunde, gehören ebenso zu den physikalischen Maßnahmen.

Unter Bewegungsanwendungen, versteht man z.B. die Lymphtherapie und Krankengymnastik.

Operative Therapien

Im Feld der chirurgischen Therapiemaßnahmen lassen sich vier verschiedene Ansätze unterscheiden.

Zum einen lassen sich die geschädigten *epifaszialen Venen und ihre transfaszialen Kommunikationen entfernen* (kausale Therapie). Kombiniert man dieses Verfahren mit einer Kompressionstherapie, so lässt sich eine beschleunigte Abheilung feststellen (Bello, 1999).

Neben der *Rekonstruktion und Transplantation von Venenklappen* im subfaszialen Venensystem, existiert noch das rein symptomatische *Ulkus-Debridement* (Shave-Therapie, Ulkus-Exzision). Letzteres wird vorwiegend bei therapieresistenten *Ulcera crura venosa* angewendet und einzeitig mit einer Mesh-graft-Plastik abgedeckt (AWMF, 2008). Als vierter Ansatz, lässt sich die *paratibiale Fasziotomie* nennen. Sie ist die invasivste Therapie und

sollte nur bei stark ausgedehnten Ulcera, bei tiefer Sklerose mit Sehnenbeteiligung, bei transfaszialen Nekrosen und bei Therapieversagern der Shave-Therapie zum Einsatz kommen, denn es werden dann muskulo-faszio-kutane Lappen benötigt (AWMF, 2008).

Am besten ist, im Rahmen der wundverschließenden Ansätze, die effektive Therapie mit autologen Keratinozyten (Evidenzlevel Ib) nachgewiesen (Augustin, Debus, 2009).

Lokaltherapien

Es sollte in erster Linie immer die Krankheit behandelt werden, die Ursache der chronischen Ulzeration ist (Kausaltherapie). Dann richtet sich die Lokaltherapie nach den aufeinander folgenden Phasen der Wundreinigung, Granulation und der Epithelisierung aus, die gut darauf abgestimmt erfolgen muss (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Lokale Wundtherapien können nur in der Hinsicht wirksam werden, dass sie die Wundheilung, vor allem ohne größere exogene Störung, ablaufen lassen. Auch endogene Hemmnisse der Wundheilung, können durch eine lokale Wundbehandlung gemildert werden. Dazu gehört das Aufrechterhalten eines physiologisch feuchten und warmen Wundmilieus (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Leitlinien stellen, basierend auf der verfügbaren Evidenz und Expertenmeinung, Algorithmen zur Verfügung. Sie rahmen den Prozess der lokalen Therapie sinnvoll ein: beginnend mit dem Algorithmus zur wundspezifischen Diagnostik und Anamnese, über den Algorithmus der Wundreinigung, hin zu dem Algorithmus der Wundaufgaben (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Die Anwendung moderner hydroaktiver Wundaufgaben, wie Folien, Hydrokolloide, Alginat, Polyurethanschäume oder Hydrogele, wird für die Lokaltherapie empfohlen (Augustin, Debus, 2009).

Zu den *Wundfüllern* gehören Alginat und Hydrogele (Tamponadenwirkung). Zu den *Wundabdeckungen* zählen Hydrokolloide oder Folien. Schaumstoffe sind für beide Therapieoptionen einsetzbar (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Immer in Abstimmung mit den Wünschen des Patienten und nach Abwägen der Wundsituation und Wirtschaftlichkeit, sollte die Auswahl der Wundaufgabe besonders anhand der Faktoren Schmerzvermeidung, Praktikabilität für den Patienten, Wundrandzustand und Umgebung der Wunde, Haftstärke, Exsudataufnahme und – rückhaltefähigkeit, Allergien und Verträglichkeit, durchgeführt werden (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Sondert die Wunde eine *große Menge Exsudat* ab, so gibt es einige Ziele, die erreicht werden sollen: kein Verlust von Flüssigkeit aus dem Verband, keine Mazeration der Epithelzellen, keine Austrocknung des Wundrandes und der Wundumgebung, Schutz des Wundrandes und der Umgebung, und die Aufrechterhaltung der Haut-Barriere-Funktion. Ähnliches Vorgehen trifft auch bei einer moderaten Exsudatmenge zu. Ist die Wunde zu

trocken (kein oder wenig Exsudat), muss die Wunde rehydriert werden, da dies Schmerzen erzeugen kann. Nur bei der trockenen Nekrose ist eine Rehydrierung kontraindiziert und es sollte durchaus ein Trockenhalten der Wunde erfolgen (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

In Kombination mit der lokalen Therapie, werden von der DGP Antiseptika empfohlen, wie z.B. Octenidin, PVP Jod, Silberpräparate und Polihexanid. Als Beispiel für eine Kombination verschiedener Materialien in einer Wundauflage, lässt sich der Schaumstoffverband mit Hydrofaser anführen (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Treten während der Therapie Infektionen auf, wofür Diabetiker besonders prädisponiert sind, verabreicht man systemische Antibiotika. Speziell beim Ulcus cruris venosum, hat sich Pentoxyphyllin bewährt, um eine bessere Wundheilung zu unterstützen. Lassen sich explizit zu niedrige Zinkspiegel nachweisen, ist eine orale Zink-Substitution indiziert (Augustin, Debus, 2009). Der Heilungsverlauf muss immer kontrolliert werden (Monitoring) und im Zweifelsfall ärztlich eingegriffen werden (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Es folgt eine Übersicht zu den Anforderungen an Wundauflagen bei chronischen Wunden (aus S3 Leitlinie 091-001, 2012, Seite 143):

- Gewährleistung des Gasaustausches
- Rasche Aufnahme von überschüssigem Exsudat, bei Erhalt des optimalen physiologischen Feuchtigkeitsmilieus in der Wunde
- Aufnahme- (Absorptions-) und Rückhaltevermögen (Retentionsvermögen) oder Rehydrierung, angepasst an Exsudataufkommen und Verbandswechselfrequenz
- Schutz vor Trauma (z.B. durch einwachsende Kapillare oder Verklebung)
- Schutz vor Fremdpartikeln und Sekundärinfektionen
- Gleichmäßiger Kontakt mit dem Wundgrund
- Sterilität
- Hypoallergen
- Rückstandsfreie Entfernung
- Wirtschaftlichkeit und Praktikabilität in der Anwendung

2.1.3.1 Von der konservativen zur modernen Wundversorgung

Chronische Wunden wurden lange Zeit als schicksalsbedingt angesehen. Sie ließen sich nicht vermeiden und waren so gut wie nicht heilbar. Mit einem derartigen Diagnosebild, mussten sich Patienten mit chronischen Wunden bis um das Jahr 1960 abfinden und somit eine höchst eingeschränkte Lebensqualität in Kauf nehmen, die sich vor allem in Schmerzen, herabgesetzter Mobilität und nur schwerst durchführbarer Körperhygiene äußerte. Auch die Lebenserwartung war eingeschränkt (Augustin, Debus 2009). Jene Patienten wurden mit trockenen Kompressen therapiert, die das Wundexsudat absaugen und damit die Wunde trocken legen sollten. Auch kamen farbige Desinfektionsmittel, Pasten und verschiedene Naturprodukte wie Perubalsam, Harze, Ichtyol und Honig für die Behandlung in Frage (Augustin, Debus 2009).

Im Jahre 1962 wies Georg Winter erstmals auf die positiven Effekte feuchter Verbände und den behindernden Effekt der Schorfbildung auf die Wundheilung hin, was allerdings bis 1985 keine praktischen Konsequenzen hatte. In diesem Jahr, wurde dann der erste Hydrokolloidverband vermarktet. Später kamen Alginat- und Hydrogele dazu und ab 1990 Polyurethanschäume (Hydropolymere). Das Angebot der modernen Wundauflagen ist kontinuierlich gestiegen. Es kamen Superabsorber, wirkstoffhaltige Produkte (Silber, PHMB, Ibuprofen), und aktive Wundauflagen (z.B. Hyaluronsäure, Kollagen) hinzu. Der Hydrokolloidverband wird in abgewandelter Form heute noch verwendet, obwohl er mittlerweile schon als veraltet gilt. Trotz der enormen Weiterentwicklung der modernen Therapiekonzepte, werden althergebrachte Methoden nicht aussortiert. Dabei bietet die moderne Wundtherapie unter anderem eine verbesserte Lebensqualität (Augustin, Debus, 2009). In der Gesellschaft ist die Fortentwicklung der Wundversorgung nur wenig bekannt, und die vor allem eher isoliert lebenden Menschen mit chronischen Wunden, halten oft an altbekanntem Verhalten oder Vorgehen fest. Auch die Kostenträger leisten Widerstand und tragen nicht zu einem flächendeckenden Einsatz moderner Wundtherapeutika bei, da diese nicht im Leistungskatalog aufgenommen sind (Augustin, Debus, 2009).

Es hat sich im Laufe der Jahre eine enorme Vielfalt der Produkte angereichert, so dass viele Behandelnde verunsichert sind und lieber auf für sie vertraute, aber eher unwirksame Behandlungsmethoden zurückgreifen (Augustin, Debus, 2009). Folge des exponentiellen Wandels des Produktangebotes ist unter anderem die Verknappung finanzieller Ressourcen. Insofern müssen die sich durchsetzenden Produkte eine hohe Wirksamkeit und Qualität sowie Unbedenklichkeit und Kosteneffektivität aufweisen. Nicht außer Acht lassen darf man eine potenziell missbräuchliche Nutzung der EbM durch die Gesundheitspolitik und –ökonomie, um diese als Mittel zur Kostenreduzierung und Regulierung des Marktes einzusetzen. Dabei wird man der Versorgungsrealität nicht gerecht (Augustin, Debus, 2009).

Die moderne Wundauflage ist eine *therapeutische Intervention*. Diese umfasst definitionsgemäß Maßnahmen, die zum Wundschluss beitragen und die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen. Ziel einer derartigen therapeutischen Intervention, muss eine hohe Ergebnisqualität sein, worunter ein bleibender Wundverschluss, eine schnellere Abheilung, keine Folgeschäden, wenig Rezidive und nicht zuletzt die Zufriedenheit der Betroffenen und deren Lebensqualität zu verstehen ist (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Hydroaktive (moderne) Wundauflagen (z.B. Hydrogele, Alginat, Schaumverbände, Hydrokolloidverbände, Aktivkohleverbände und silberhaltige Wundauflagen) haben deutliche Vorteile und zeichnen sich dadurch aus, dass sie den Heilungsprozess durch ein feucht-warmes Wundmilieu positiv unterstützen. Außerdem verkleben sie nicht, wie trockene Wundauflagen, mit der Wunde und verursachen deswegen keine oder weniger Schmerzen beim Verbandswechsel. Der Geruch ist minimiert, und die Mobilität des Patienten ist weniger eingeschränkt. Positiv bei z.B. Hydrokolloidgelen ist, dass sie sowohl Feuchtigkeit aufnehmen als auch Feuchtigkeit abgeben können, je nachdem wie sich die Wundbeschaffenheit darstellt. Außerdem vermindern hydroaktive Wundauflagen das Risiko einer Kontamination mit Bakterien und fördern dagegen die Aktivität der Immunzellen, was wiederum einer Infektion vorbeugt. Die Schmerzreduktion wird dadurch erreicht, dass Nervenenden vor dem Austrocknen und vor Luftkontakt geschützt werden (Vanscheidt, 2010). Aufgrund der enormen Saugkapazität müssen hydroaktive Wundauflagen seltener gewechselt werden (durchschnittlich alle 3 Tage), was hinsichtlich einer Kostenersparnis, im Bereich des Personals, ein Vorteil sein kann. Dazu zählt auch, dass hydroaktive Wundauflagen schneller und leichter zu wechseln sind. Hydroaktive Wundauflagen lassen sich sehr differenziert dem Wundheilungsgeschehen und seinen verschiedenen Stadien anpassen und auswählen (BVMed, 2011).

Zusammenfassend ist die moderne Wundversorgung als ein Behandlungsvorgehen zu verstehen, das sich im Laufe der Jahrzehnte entwickelt hat und somit das Ziel einer evidenzbasierten und hoch qualitativen Behandlung anstrebt. Die Erkenntnisse der aktuellen wissenschaftlichen Forschung, bilden dabei die Grundlage der modernen Wundversorgung und gestalten sich als eine sektorenübergreifende, interdisziplinäre und interprofessionelle Versorgungsstrategie (Augustin, 2012).

2.1.3.1.1 Materialien der hydroaktiven Wundversorgung

Schaumstoffe (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Dazu gehören die porenreichen *Polyurethanschaumstoffe*, die aufgrund ihrer Kapillarkraft eine enorme Menge an Exsudat aufsaugen können. Durch Anwendung von Druck, lässt sich die aufgenommene Flüssigkeit auch wieder abgeben.
2. Auch die *Hydropolymere* zählen zu den Schaumstoffen. Es handelt sich dabei auch um einen Polyurethanschaumstoff, der sich bei Kontakt mit Wundflüssigkeit vergrößert und so der Wundfläche entgegenquillt.
3. Es können noch *Zusätze* wie Polyacrylat (= Superabsorber) bei den Schaumstoffen eingesetzt werden, wodurch die Bindung der Flüssigkeit in der Wundaufgabe ermöglicht wird.
4. *Eigenschaften*: die zur Wunde gerichtete Seite ist glatt und sehr feinporig, was ein Verkleben verhindert. Die Bedingungen in der Wunde bleiben durch Schaumstoffe feucht. Außerdem ermöglichen Schaumstoffe einen freien Gas- und Wasserdampfaustausch und sind zudem noch thermoisolierend. Zu beachten ist, dass eine geringe Exsudatmenge nicht ausreicht, um die Wunde feucht zu halten. Es gibt selbsthaftende Produkte oder auch solche, die zusätzlich fixiert werden müssen. Ist das Wundexsudat sehr konsistent, besteht die Gefahr, dass Poren verstopfen. Schaumstoffe werden sowohl als Wundabdecker oder als Wundfüller (dann ohne Folien) produziert. Werden sie auf Silikonbasis hergestellt sind sie auch für empfindliche Haut geeignet, da die Haftung nicht so stark ausfällt. Es gibt auch Schaumstoffe, die offenporig sind und somit leichter mit der Wunde verkleben.

Hydrokolloide (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Die *Eigenschaften* der Hydrokolloide sind, physikalisch betrachtet, eine geringe Wasserdampfdurchlässigkeit und Rückhaltefähigkeit. Auch die Aufnahme des Exsudats und dessen Bindung in der Wundaufgabe sind gering. Hydrokolloide quellen und man muss aufpassen, dass das Aussehen in diesem Zustand nicht mit Eiter verwechselt wird. Sie sind für Bakterien und Schmutz undurchlässig. Die Haftungs- und Entfernungsfähigkeit variiert stark von Produkt zu Produkt.
2. Hydrokolloide halten das physiologisch feuchte Wundmilieu sehr gut aufrecht und ermöglichen so eine gute körpereigene Autolyse.
3. Sie haften aber schlecht auf feuchter Haut. Es besteht ein Risiko für Irritationen der Haut und Allergien. Hydrokolloide benötigen keine zusätzliche Fixierung. Da die Sauerstoffdurchlässigkeit nicht gut ist, sollten Hydrokolloide nicht bei infizierten

Wunden (oder infektgefährdeten) angewendet werden, auch nicht, wenn eine Mykose vorliegt.

Mikrofaser / Hydrofaser (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Diese Fasern haben die Eigenschaft durch Aufnahme der Wundflüssigkeit eine Gelphase auszubilden und damit ein Vielfaches ihres Gewichts aufzunehmen. Die Gelbildung hält das Wundmilieu feucht.
2. Die Exsudataufnahme erfolgt in großen Mengen in vertikaler Richtung. Ist diese Form der Aufnahme gesättigt, geht die Ausbreitung in eine horizontale Richtung über.
3. Die Hydrofaser schützt den Wundrand gut vor Mazeration. Allerdings ist das Aufsaugen des Exsudates so gut, dass sogar die Gefahr des Austrocknens der Wunde besteht. Zum Anbringen der Wundauflage ist eine zusätzliche Befestigung notwendig.

Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Dabei handelt es sich um ein gel-bildendes Polymer aus Acrylsäure und Natriumacrylat, die sich miteinander vernetzen. Es kann extrem viel Flüssigkeit aufnehmen.
2. Das Polyacrylat wird in reiner Form oder als Zugabe zu anderen Wundaufgaben verwendet.
3. Es findet in den Superabsorbieren eine vertikale Absorption statt. Auf diese Weise bleibt der Wundrand trocken. Die Gefahr der Wundaustrocknung besteht.
4. Die starke Volumenzunahme muss bei Kompressionstherapie berücksichtigt werden oder wenn Superabsorber in Wundhöhlen eingebracht werden.
5. Diese Wundaufgabe darf nicht zerschnitten werden.

Alginate (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Durch Aufsaugen von natriumreichem Exsudat und Abgabe von Calcium-Ionen entsteht ein lösliches Natriumalginate-Gel auf der Wundoberfläche. Die Schnelligkeit der Gel-Ausbildung hängt vom Anteil des Calcium-Carbonats und Hydrogenperoxyds ab.
2. Es befindet sich noch in der Diskussion, ob die Calcium-Ionen zu einer Blutstillung beitragen.
3. Alginate haben eine Dochtwirkung, weswegen sie nicht auf Sehnen oder Knochen gelegt werden sollten (Austrocknung). Zur Anbringung ist ein zusätzlicher Verband

nötig. Da Alginat keine Flüssigkeit zurückhalten können, eignen sie sich weniger in Verbindung mit einer Kompressionstherapie.

4. *Nachteile* sind, dass bei einer geringen Wundflüssigkeitsmenge Alginat die Wunde austrocknen können. Ist die Exsudation zu stark, kann es zu einer Wundrandmazeration kommen. Deswegen sollte Alginat nur innerhalb der Wunde Anwendung finden, sie kommen also nur als Wundfüller infrage.

Folien (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Sie bestehen aus Polyurethan und sind dünn in ihrer Beschaffenheit. Sie erhalten das feuchte Wundmilieu und kleben selbst auf trockener Haut. Sie besitzen keine Saugkapazität.
2. Ihre Semipermeabilität verhindert zum einen das Eindringen von Bakterien oder Nässe, zum anderen ist ein Austausch von Sauerstoff und Wasserdampf möglich.
3. Es besteht ein Risiko für Kontaktallergien und Hautirritationen durch den Polyacrylatkleber. Sie eignen sich auch zum Fixieren.

Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen/Gele (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Die oben genannten Wirkstoffe sind in Gelen und Wundauflagen oft als Konservierungsstoffe zugesetzt.
2. Sie verringern die Menge der in die Wundaufgabe aufgenommenen oder der sich auf der Wunde befindlichen Mikroorganismen.

Silberhaltige Wundauflagen (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Silberkationen haben eine breite bakterizide Wirkung aufgrund ihrer Komplexbildung oder Interaktion mit Proteinen der Zellmembran, mit Enzymsystemen des Bakteriums oder mit der RNA/DNA.
2. Entweder ist die Wundaufgabe mit elementarem Silber beschichtet, mit Silbersalzen imprägniert oder sie enthält Ionenaustauscher.
3. Silber darf durchgehend nicht länger als 3 Wochen angewendet werden, wegen der Gefahr der Resistenzbildung.

Ibuprofenhaltige Wundauflagen (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Abhängig ist die lokale Abgabe des Ibuprofen von der Exsudatmenge der Wunde.
2. Je nach Wundexsudatmenge kann Ibuprofen bis zu 7 Tage von der Wundaufgabe abgegeben werden.

Aktivkohlekompressen (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Sie hat eine große adsorptive Wirkung, da die Kohlepartikel eine hochporöse Struktur, mit großer innerer Oberfläche, aufweisen. Dadurch bindet Aktivkohle Geruchspartikel und Bakterien an sich.
2. Die Verarbeitung erfolgt mehrschichtig mit verschiedenen Materialien, die besser oder schlechter aufsaugen. Die Wundaufgabe sollte nicht zerschnitten werden.
3. Ihr Einsatz erfolgt bei mäßig bis stark exsudierenden Wunden mit Geruchsbildung.

Kollagen, Hyaluronsäure (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Das Kollagen liefert Eiweiße (Hyaluronsäure-Zucker), die den körpereigenen Stoffen ähneln. So soll eine Interaktion mit der Wunde gefördert werden, indem die Eiweiße und Zucker, mittels Chemotaxis und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen, die Wundheilung fördern.
2. Kollagen-Wundaufgaben verbleiben in der Wunde und werden in der Regel resorbiert.
3. Es ist ein zusätzlicher Verband zur Fixierung nötig.

Platelet derived growth factor / Becaplermin (S3 Leitlinie 091-001, 2012)

1. Becaplermin ist ein synthetischer Wachstumsfaktor. Er entspricht einer der drei Isoformen des platelet derived growth factor.
2. Mit Hilfe von Chemotaxis werden in der Wunde Granulozyten und Makrophagen aggregiert. Auch kann dadurch die Proliferation der Zellen unterstützt werden.
3. Darf nur bei neuropathischen Ulcera Verwendung finden.
4. Kontraindikationen sind periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Entzündungen und Osteomyelitis sowie Neoplasien.

2.1.3.1.2 Phasengerechte Wundtherapie

Darunter versteht man eine therapeutische Herangehensweise, die sich differenziert dem natürlichen Wundheilungsverlauf anpasst und diesem auch gerecht wird. Denn eine Wunde macht verschiedene Phasen durch, denen eine moderne Wundversorgung mit adäquat ausgewählten Wundaufgaben begegnen sollte (Augustin, 2012). Das Ulcus cruris gehört, wie alle chronischen Wunden, zu den sekundär heilenden Wunden. Es handelt sich dabei um infektionsgefährdete und großflächige Wunden (Protz, 2011 – Moderne Wundversorgung). Die Heilung der Wunde beginnt frühestens ab einer Temperatur von 28 Grad, die Voraussetzung für die Mitose ist. Ein feucht-warmes Wundmilieu ist außerdem optimal für

die Wanderung von Epithelzellen. Eine trockene schorfbildende Wundheilung behindert die Neuordnung von Epithelzellen (Protz, 2011 – Moderne Wundversorgung).

Während der Wundheilung werden 3 verschiedene Phasen unterschieden, die als *Reinigungsphase* (Exsudation und Resorption), *Granulationsphase* (Proliferation und Festigung) und *Differenzierungsphase* beschrieben werden.

In der ersten Phase der Reinigung, dauert die Exsudation nach erfolgter Verletzung unter physiologischen Bedingungen etwa 3 Tage, um Bakterien und Zelltrümmer auszuschwemmen. Die Exsudatsteigerung wird durch eine Vasodilatation und erhöhte Kapillarpermeabilität hervorgerufen, wodurch Blutplasma in das Interstitium eintritt. Dadurch wird ein antimikrobielles Wundmilieu geschaffen, da Leukozyten (neutrophile Granulozyten) und Makrophagen einwandern. Letztere bauen durch Phagozytose in der resorptiven Phase nekrotisches Zellmaterial ab (Flexikon, 2014). Gefäße und Zellen reagieren, durch Ausschüttung zelleigener Substanzen, mit einer Engstellung der Gefäße zur Stillung der Blutung. 30 verschiedene Faktoren der Blutgerinnung setzen die Gerinnungskaskade innerhalb der ersten 10 Minuten in Gang und es bildet sich ein Fibrinnetz, das die Blutung ganz zum Stoppen bringt (Protz, 2011 – Moderne Wundversorgung).

In der zweiten Phase, der Zellproliferation, steht die Gefäßneubildung und Defektauffüllung mit Granulationsgewebe im Mittelpunkt des Heilungsverlaufs. Dadurch wird der verletzte Bereich wieder mit ausreichend Nährstoffen und Sauerstoff versorgt, da Endothelzellen mit der Bildung neuer sich stark verzweigender Kapillaren beginnen. In das bereits entstandene Fibrinnetz, wandern Fibroblasten ein und stabilisieren die Wundmatrix durch Bildung von Kollagen. Die Wunde sieht nun tiefrot und gut durchblutet aus, ist feucht und sehr empfindlich, was eine entsprechende Abdeckung zur Aufrechterhaltung des Milieus und Schutz des frischen Granulationsgewebes erfordert. Dieses Stadium ist etwa nach dem 4. Tag erreicht (Protz, 2011 – Moderne Wundversorgung; Flexikon, 2014).

Die dritte Phase liegt etwa zwischen dem 6. und 10. Tag der Wundheilung. Kollagenfasern beginnen die Wunde zu kontrahieren und dem Granulationsgewebe werden Wasser und Gefäße entzogen. Es bleibt ein Narbengewebe zurück. Dieses muss allerdings feucht sein, damit Epithelzellen einwandern können. Die Reepithelisierung stellt keine vollwertige Haut dar, wie sie z.B. nach Schürfwunden noch erreicht werden kann. Es finden sich nach Abheilung tieferer Wunden keine Drüsen, Pigmentzellen und Nervenfasern mehr. Die Narbe verliert mit der Zeit ihre Rötung und ihr erhöhtes Niveau über der Haut (Flexikon, 2014). Unter einem kompletten Wundschluss wird dann das vollständig epithelisierte Wundareal verstanden (S3 Leitlinie 091-001, 2012).

Im Rahmen der modernen hydroaktiven Wundversorgung lassen sich in der ersten Phase der Wundreinigung z.B. Hydrogele für Wunden einsetzen bei denen auch eine Rehydrierung indiziert ist. Diese Maßnahme zählt zu den passiven periodischen Wundreinigungsmöglichkeiten, die zwischen den Verbandwechseln durchgeführt werden kann. Verglichen mit der aktiven periodischen Wundreinigung (z.B. chirurgisches Debridement) wird nach der Anwendung kein extra Personal benötigt (S3 Leitlinie 091-001, 2012). Für jede weitere Phase, bietet die hydroaktive Materialauswahl der Wundauflagen eine passende Option, die den jeweiligen physiologischen Heilungsablauf unterstützt (siehe Kapitel 2.1.3.1.1.). So sind die einzelnen Phasen der Wundheilung bishin zum Goldstandard des vollständigen Wundschlusses aufeinander aufbauend und können gleichzeitig jeweils als Endpunkte einer gewählten Lokalthherapie festgelegt werden. Folgende differenzielle Heilungsziele finden in klinischen Studien Anwendung: Debridement, Wundreinigung, Induktion der Granulation, das Erreichen eines transplantatreifen Granulationsgewebes (Infektionsfreiheit, „readiness-to-graft“) und schließlich die Epithelisierung (Augustin, 2012). Somit ergibt sich an ein und derselben Wunde eine ganze Kette von differenziert eingesetzten Wundauflagen. Allerdings ist das Ulcus cruris in der Wundbehandlung schwierig standardisierbar, da auch innerhalb dieser Wundentität weitgehende Differenzierungen vorgenommen werden können. Es gibt auch hier wiederum Kategorien, die das Ulcus cruris nicht in jedem Fall gleich aussehen lassen. Neben den üblichen Diagnosen Ulcus cruris venosum, arteriosum und mixtum, gibt es noch weitere Subtypen (z.B. Vaskulitis), dann kommen unterschiedliche Schweregrade hinzu (z.B. aktiv, beherrscht, in Abheilung), und die Lokalisation lässt sich in 4 Bereiche untergliedern (Knöchel, distaler Unterschenkel, proximaler Unterschenkel, zirkulär). Zuletzt lassen sich auch noch Unterteilungen im Schmerzbereich vornehmen, wie starker Schmerz, beherrschter Schmerz oder keine Schmerzen (Augustin M, 2013). So sind für die Auswahl einer phasengerechten Wundtherapie profunde Erfahrungen sowie interdisziplinäres und interprofessionelles strukturiertes Vorgehen angezeigt. All das spiegelt sich heute in der klinischen Realität z.B. darin wider, dass bei 20 Wunden, die sich nach oben genannten Kategorien unterschiedlichst differenzieren lassen, bis zu 12 verschiedene Wundauflagen indiziert sind, um einen Heilungserfolg der jeweiligen Phase und dem Patienten entsprechend zu erzielen (Augustin M, 2013).

2.1.3.1.3 Aktueller wissenschaftlicher Hintergrund

Das Ulcus cruris zählt, wie alle chronischen Wunden, zu einem Krankheitsbild hoher Komplexität. Als Beispiel seien das hohe Durchschnittsalter von über 70 Jahren, die Multimorbidität, die Vielfalt der Ätiologie, und die starke Einschränkung der Lebensqualität zu nennen (Augustin, 2010; Augustin, 2013). Signifikante Prädiktoren der Lebensqualität sind z.B. die Wundgröße und die zeitliche Dimension der Therapie, ebenso die Wundätiologie und ob eine entsprechende Schmerztherapie Anwendung findet (Herberger, 2011 – Vasa). Vor diesem Hintergrund bleibt es Aufgabe der Forschung, Wege zu finden, diesen Patienten durch neue Erkenntnisse ein schnelles Abheilen der Wunden zu ermöglichen. Wichtige wissenschaftliche Arbeiten werden im Folgenden kurz vorgestellt, um den Stand der Forschung auf dem Gebiet des Ulcus cruris und der modernen hydroaktiven Wundauflagen zu überblicken.

Eine Studie von Herberger et al. aus dem Jahre 2011 deckt auf, dass die Mehrheit der Patienten in Hamburg und Umgebung zwar eine ihrer Wunde entsprechende überwiegend hydroaktive Wundversorgung erhalten, sehr viele Patienten allerdings nicht in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Beinulcerationen versorgt werden. Das umfasst auch die Anwendung hydroaktiver Wundauflagen. Vor allem in Regionen, die nicht zu Ballungszentren gehören, ist von einer schlechteren Versorgung auszugehen. Es lassen sich Defizite in der diagnostischen Herangehensweise, der Therapie und der Betreuung in der Nachbeobachtungsphase finden. Ebenso findet bei vielen Patienten eine adäquate Schmerztherapie und –bewertung nicht statt (Herberger, 2011). Unzulänglichkeiten, aber auch neue Erkenntnisse in der Versorgung chronischer Wunden, können derart verarbeitet und charakterisiert werden, dass sie sich als hilfreiche Instrumente für die Beeinflussung gesundheitspolitischer Entscheidungs- und Verteilungswege eignen (Herberger, 2011). In der Metropole Hamburg, zeigt sich immerhin schon eine häufigere Anwendung hydroaktiver Wundtherapien bei 78.6% der untersuchten Fälle (Herberger, 2011) im Vergleich zu der Versorgungslage im Jahr 2007 bei nur 59.9% der Fälle (Rüggenberg, 2007). Einige Studien weisen darauf hin, dass die Versorgung chronischer Wunden in dafür spezialisierten Wundzentren und bei etablierter leitliniengerechter Therapie des Ulcus cruris, zu einer schnelleren Wundheilung, besserer Bewertung der Lebensqualität und folglich auch weniger Kosten beitragen (Kjaer, 2005; Moffatt, 2004 - Br J Dermatol). Ein Großteil der modernen Therapien chronischer Wunden, wurde noch nicht in randomisierten kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Aus einer Studie von Augustin aus dem Jahre 2004 geht hervor, dass etwa 40% der Entscheidungen, bezüglich der zu verordnenden Therapie, auf Expertenmeinung zurück gingen (Augustin, Debus, 2009).

An dieser Stelle muss nun die Bedeutung der Metaanalyse, als statistische Analyse einer großen Sammlung von Analyseergebnissen, beleuchtet werden, die zum Ziel hat, die aussagekräftigen Befunde aller Untersuchungen zu integrieren (Glass, 1976). Ein grundlegendes Charakteristikum der Metaanalyse ist, mit der gleichen methodologischen Genauigkeit an das Zusammentragen publizierter Daten aus Primärstudien heranzugehen, die auch bei experimentellen Studien Anwendung findet. Eine Metaanalyse kann auch als eine quantitative Synthese bezeichnet werden (DeCoster, 2009). Entsprechend hat eine Metaanalyse, zugleich mit randomisierten klinischen Studien (RCTs), den Evidenzgrad Ia. Metaanalysen wird somit eine vorrangige Stellung in der Evidence based Medicine (EbM) eingeräumt, da sie versuchen, Einzelevidenzen verschiedener Studien zu vergleichbaren Fragestellungen zusammenzufassen und diese übergeordnet zu bewerten (Maier, 2007).

Die Methodik einer Metaanalyse ist vergleichbar mit den Prinzipien einer Primäruntersuchung. Es werden, vereinfacht gesagt, Fragen aufgestellt, relevante Daten gesammelt, die dann codiert und bewertet werden. Dann erfolgt die Datenanalyse mit anschließender Interpretation der Ergebnisse (Cooper, 1994). Die quantitative Integration auch von sehr unterschiedlichen Teilergebnissen der einzelnen untersuchten Primärstudien, führt dennoch zu einer eindeutigen Aussagekraft. Dazu bedient man sich sogenannter Moderatorvariablen, um die Effektrößen von Variablen in einer Metaanalyse zu bestimmen und auszugleichen (Eisend, 2004). In heutigen Metaanalysen steht vor allem die Analyse der Varianz der Effektstärken im Vordergrund (Lipsey, Wilson, 2001). Metaanalysen beruhen auf einer weit größeren Anzahl von Fallzahlen als Primärstudien, was deren Aussagekraft, vor allem auch bei medizinischen Entscheidungsträgern, hohes Gewicht verleiht (Eisend, 2004).

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Metaanalysen und systematischen Reviews, hinsichtlich der Effektivität zur Zeit genutzter Wundauflagen in der Therapie allgemein chronischer Wunden, zeigen eine sehr heterogene Ergebnislage (Palfreyman, 2007; Bergin, 2006; Dumville, 2012; Singh, 2004; Bouza, 2005). Daraus resultieren unterschiedliche Empfehlungen. Medizinische Entscheidungsträger und Kostenerstatter ziehen daraus Schlüsse, die der hydroaktiven Wundtherapie restriktiv gegenüber stehen. Als Begründung für die heterogene Datenlage, lassen sich die unterschiedlichen methodischen Herangehensweisen der Reviews sowie zu stark limitierte Ein- und Ausschlusskriterien heranziehen. Letzteres legt nahe, dass bisher nur ein kleiner Teil der publizierten klinischen Studien zur Wundtherapie chronischer Wunden, Eingang in Metaanalysen und systematische Reviews gefunden haben. Auch haben bisherige Metaanalysen z.B. nur bestimmte Diagnosen oder nur spezifische Wundauflage-Kategorien zugelassen.

Grundlage der vorherrschenden Auffassung bei Teilen der Ärzteschaft und der Entscheidungsträger, ist eine Metaanalyse im BMJ, die anhand ihrer publizierten Daten die Nutzung konservativer und in erster Linie „billigerer“ Wundauflagen als gleichwertige Versorgung argumentativ stützt (Palfreyman, 2007). Die Schlussfolgerung, dass es keine Evidenz für eine Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen gegenüber konventioneller Wundbehandlung gäbe, basiert allerdings auf einem Mangel verwertbarer Daten. Man findet auch andere internationale Veröffentlichungen, die zu dem Schluss kommen, dass die höheren Kosten moderner Wundauflagen nicht durch bessere Wirksamkeit gerechtfertigt seien (Singh, 2004, Bouza, 2005). Diese Arbeiten weisen angreifbare Defizite und Schwächen in ihrer Methodik auf, denn sie schließen viele klinisch relevante Studien aus, die zwar nicht nach den Bedingungen heutiger RCTs erstellt wurden, aber dennoch valide Daten beinhalten. Zudem wurden diese meist, im Gegensatz zu den RCTs, unter Alltagsbedingungen erhoben, was eine notwendige Bedingung für pharmako-ökonomische Analysen darstellt.

Die Metaanalyse von Palfreyman im BMJ (Palfreyman, 2007) kommt zu dem Schluss, dass die Art der verwendeten Wundauflage die Heilung eines Ulcus cruris venosum nicht beeinflusse, und dass auch die gleichzeitige Kausaltherapie keine Vorteile auf die Wundheilung habe, verglichen mit einfacher Standardtherapie. Man solle sich bei der Wahl der Wundauflage an den Kosten und den Patienten- oder Arztpräferenzen orientieren. Diese Empfehlungen stützen sich auf klinische Studien mit sehr eng gefassten Rahmenbedingungen. Diese Metaanalyse weist auch einige Probleme hinsichtlich der Qualität auf. Es wurden zwar eine ganze Reihe Studien (k=42, Patienten=2722) eingeschlossen, allerdings ist z.B. die Baseline dieser Studien nicht vergleichbar oder es gibt keine Fallzahlkalkulation, und eine Verblindung des Outcome wurde überwiegend nicht durchgeführt (Augustin, 2013; Heyer, 2011/2012).

In der Metaanalyse von Bouza et al. (Bouza, 2005), werden 31 RCTs mit 2079 Patienten zur Effektivität hydroaktiver Wundauflagen bei chronischen Wunden analysiert. Es wird eine Selektionsbeschränkung bei den Wundauflagen und Diagnosen vorgenommen. Die Beschreibung des Verzerrungsrisikos der Einzelstudien und darüber hinaus fehlt. Als Ergebnis der Metaanalyse, wird kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit der Wundauflagen herausgestellt. Die Variabilität des Outcomes „Heilungsrate“, wird auf andere Faktoren, als auf die Art der Wundauflage, zurückgeführt (Heyer, 2012).

In der Metaanalyse von Singh et al. (Singh, 2004), werden ebenfalls sehr enge Einschlusskriterien hinsichtlich der RCTs getroffen, die allerdings nicht begründet werden. Die Methodik beschreibt auch keinen nachvollziehbaren Grund, warum 72 von 83 potenziell relevanten Studien ausgeschlossen wurden. Beschreibungen der Variablen, der Annahmen und Vereinfachungen sowie die Beurteilung des Verzerrungsrisikos der

Einzelstudien und darüber hinaus fehlen in der Arbeit. Das Ergebnis der Arbeit von Singh zeigt zwar einen signifikant besseren Heilungsverlauf chronischer Wunden unter Anwendung von Hydrokolloidverbänden, in der Diskussion wird aber auf diesen Vorteil nicht näher eingegangen und mehr von den Einschränkungen auf Studienebene gesprochen (Heyer, 2012).

Die Metaanalyse, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt (Heyer, 2013), hat versucht eine umfassende Herangehensweise zu entwerfen, indem sie die Effektivität hydroaktiver Wundauflagen im Gegensatz zu passiven Wundauflagen bei chronischen Wunden untersucht. Der Unterschied zu den oben genannten bereits durchgeführten Metaanalysen liegt in der wenig restriktiven Auswahl der Studien. Es wurden alle empirischen Studien berücksichtigt, die chronische Wunden und moderne Wundauflagen untersuchten. Eingeschlossen wurden Studiendesigns wie RCTs, CCTs und Beobachtungsstudien mit und ohne Kontrollgruppe. Außerdem beinhaltet diese Metaanalyse auch Kausaltherapien, die potenziell relevante Effekt-Modifikatoren darstellen.

2.2 Zielsetzung und Fragestellung

Diese Arbeit will einen Teil dazu beitragen, dass in Zukunft die Trennung von aktuellem und vor allem vollständigen Wissen und folgerichtiger Umsetzung in der Praxis aufgehoben wird und zwischen dem Management in der Krankenversorgung und der ärztlichen Tätigkeit eine Brücke geschlagen werden kann.

Die Heterogenität der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit moderner Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden, insbesondere des Ulcus cruris vaskulärer Genese, gibt Anlass zu erneuter kritischer Analyse und Bewertung, da bisher durchgeführte Metaanalysen zu diesen Themen qualitative und methodologische Mängel aufweisen und damit die heterogene Datenlage und restriktive Entscheidungen bei den Kostenträgern verursachen.

Zusätzliches Ziel, ist das Untermauern der Annahme, dass sich initial höhere Forschungs-, Entwicklungs- und Therapiekosten im Nachhinein aufgrund des größeren Nutzens wieder auszahlen. D.h., dass chronische Wunden durch hydroaktive Wundtherapien schneller und bis hin zum vollständigen Verschluss heilen, somit allein schon dem Patienten einen hohen Nutzensvorteil bieten, sei es weniger Schmerzen erdulden zu müssen oder eine nicht enden wollende Therapiezeit. In wirtschaftlicher Hinsicht ist dann auch der Patient schneller wieder in das Alltagsleben integrierbar und verursacht so weniger Kosten, aufgrund nicht mehr notwendiger Pflege oder eines zügigen Wiedereinstiegs in den Beruf (Augustin, Debus, 2009).

Folgende Fragestellung liegt dem Projekt zugrunde:

Wie stellt sich die Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konservativen Wundauflagen hinsichtlich eines kompletten Wundschlusses bei Ulcus cruris nach systematischer Literaturrecherche dar?

Die Arbeitshypothese:

Die Therapie des Ulcus cruris mit hydroaktiven Wundauflagen, ist hinsichtlich einer vollständigen Abheilung konservativen Wundauflagen überlegen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Basierend auf den Prinzipien der Sekundärforschung (desk research), wurde die vorliegende Studie so konzipiert, dass anhand einer umfassenden systematischen Literaturrecherche weitaus mehr vorhandenes Datenmaterial zur Therapie mit hydroaktiven Wundauflagen und Ulcus cruris ausfindig gemacht werden konnte, als bisher in systematischen Reviews oder Metaanalysen integriert wurde. Im Vorfeld der Studie, wurde das methodische Vorgehen definiert und anhand eines Studienprotokolls (Flowchart) dokumentiert. Darin wurde genauestens der Unterschied zwischen konservativen (passiven) Wundauflagen und hydroaktiven (modernen) Wundauflagen festgehalten. Die Einteilung der Wundauflagen in Kategorien, wurde aktueller Literatur entnommen (Protz, 2011; Goossens, 2010). So allgemein wie möglich gehaltene Zielparameter, wurden für den Suchalgorithmus definiert, der den ausgewählten Datenbanken und Fachgesellschaften entsprechend angepasst werden musste (siehe Anhang 7.2.). Eingeschlossen wurden neben RCTs auch nicht randomisierte kontrollierte klinische Studien (CCTs) und kontrollierte sowie unkontrollierte Beobachtungsstudien. Daraus ergab sich ein umfangreicher Studienpool, der anhand vorher festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien kritisch überprüft wurde, um relevante Literatur herauszufiltern. In einem tiefergehenden Schritt, wurden die Volltexte der selektierten Primärstudien kritisch bewertet und ggf. als relevant eingeschlossen, um danach statistisch codiert und metaanalytisch verarbeitet zu werden. Das Vorgehen ist im Folgenden zusammengefasst:

- Systematische Literaturrecherche unter erweitertem Einschluss wissenschaftlicher und versorgungsnaher Publikationen, z.B. nicht randomisierte Interventions- und Beobachtungsstudien
- Erstellung eines gepoolten Datensatzes (durch Epidemiologen und Statistiker des CVderm)
- sich anschließende Metaanalyse (durch Epidemiologen und Statistiker des CVderm)

3.1.1 Methodische Grundlagen

Aus einem allgemeinen Blickwinkel, wird der im Studiendesign beschriebene Ansatz durch eine kritische Betrachtung des Hume'schen Postulats der Evidence based Medicine (EbM) unterstützt, welches besagt, dass nur häufig wiederholte Beobachtung ein Kausalerkennen zuließe, nie aber der Einzelfall. Von Dunker wird dies als falsch bezeichnet, da im Alltag das Erkennen von Zusammenhängen meistens dem Erkennen am Einzelfall folge (=singuläres Kausalerkennen) (AWMF, 2008). Auch Naturgesetze würden im Allgemeinen so gefunden. Daraus lässt sich folgern, dass ein Ausbleiben eines Erkenntnisgewinns in randomisierten Studien nicht bedeutet, dass das Verfahren unwirksam ist, was aber durch eine Bewertung nach EbM-Kriterien suggeriert werden könnte.

Um oben genannte Ansatzpunkte systematisch untersuchen zu können und den Nutzensvorteil moderner Wundauflagen bezüglich eines kompletten Wundschlusses bei Ulcus cruris herauszuarbeiten, wurden relevante Datenbanken nach vorher definierten Kriterien systematisch durchsucht. Bei der dann angestrebten Metaanalyse, wurde anhand folgender methodischer Grundlagen vorgegangen:

- Methoden- und Qualitätsanforderungen der Evidenzbasierten Medizin (EbM), (Higgins JPT, Green, 2001)
- die internationalen Kriterien des Health Technology Assessment (HTA) (Drummond 2011)
- die Leitlinien zur pharmakoökonomischen Bewertung von Arzneimitteln (Brecht 1995, v.d. Schulenburg 1996) und zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie (Augustin, 2001)

Der Begriff der Metaanalyse wurde 1976 bei Glass zum ersten Mal erwähnt. Er beschreibt ihn als eine Form von Tertiäranalyse, die auf Primär- und Sekundäranalyse von Daten folgt (Glass, 1976). Die Primäranalysen entsprechen Originalarbeiten und deren Analyse ursprünglicher Daten. Sekundäranalysen überprüfen die Originaldaten erneut, z.B. mit neuen statistischen Methoden, mit dem Ziel klarere Antworten zu finden, als die Originalarbeit erzielte oder um neue Fragen mit den bisher erreichten Daten zu beantworten. Die Metaanalyse, als tertiäre Variante, analysiert im Grunde noch einmal alle bereits durchgeführten Analysen indem sie deren Ergebnisse zusammenfasst und erneut statistisch auswertet (Integration) (Glass, 1976). Drinkmann hat verschiedene Definitionen untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass die Hauptaufgabe einer Metaanalyse die Varianzaufklärung und quantitative Integration der empirisch ermittelten Ergebnisse ist (Drinkmann, 1990). Die Grenzen einer Metaanalyse erreicht man nach Lipsey und Wilson, wenn man versucht qualitative Aspekte (z.B. aus Fallstudien) zu integrieren. Nach deren Ansicht, erlangt man

mit quantitativen Daten aus Originalarbeiten und einer Sekundäranalyse umfangreichere Erkenntnisse, als mit der metaanalytischen Herangehensweise, da sich theoretische Konzepte und qualitative Untersuchungen nicht metaanalytisch integrieren ließen (Lipsey, 2001).

Die in dieser Arbeit angewendeten metaanalytischen Verfahren, die eine Integration von Beobachtungsstudien und Fallserien ermöglichen, sind bei den Autoren Hedges & Olkin (1985), Shadish & Haddock (2009) sowie Rustenbach (2003) nachzulesen, werden aber in dieser Arbeit nicht tiefergehend erörtert.

Ziel ist es, die verschiedenen Aspekte der hierarchischen Ordnung der externen Evidenz (Level 1 – Level 3) miteinander zu verknüpfen, d.h. dass nicht nur randomisiert-kontrollierte Studien, sondern auch nicht-randomisierte klinische Studien und kontrollierte sowie unkontrollierte Beobachtungsstudien (Fallberichte) miteinbezogen werden.

Anhand der Vorgaben der Cochrane Collaboration, wurde eine systematische Literaturrecherche mithilfe der über das Internet zugänglichen internationalen Datenbanken und Fachgesellschaften sowie Organisationen durchgeführt. Diese systematische Recherche wurde durch mich (1. Gutachter) und eine 2. Gutachterin (M.Bialy) durchgeführt. Dadurch war eine gegenseitige Kontrolle gewährleistet, um fehlerhaftes Vorgehen möglichst zu vermeiden. Die resultierenden Bewertungen wurden miteinander abgeglichen. Ein Dritter fällt im Falle einer Unstimmigkeit eine objektive definitive Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der fraglichen Studie.

Nach dem Prinzip „Vom Großen zum Kleinen“ wurde die systematische Recherche anfänglich nicht auf einzelne Diagnosen begrenzt. Ziel war es zuerst, alle verfügbare Literatur zu Ulcus cruris, Diabetischem Fuß und Dekubitus zu finden. Es wurden also die bisher publizierten Studien zu allen chronischen Wunden eingeschlossen. Allerdings musste eine moderne hydroaktive Wundauflage Bestandteil der Studie sein. Es wurden auch die Angaben zu einer Anwendung oder Nichtanwendung von Kausaltherapien dokumentiert. In der hier vorliegenden Arbeit stehen die Ergebnisse zu der Diagnose Ulcus cruris im Mittelpunkt.

In dem mehrstufigen Screeningverfahren (primäres und sekundäres Screening), wurde die gefundene potenziell relevante Literatur untersucht. Zuerst wurden die Studientitel und Abstracts gesichtet und mittels eines erstellten Flow Charts sukzessive ein- bzw. ausgeschlossen. Anhand dessen wurde dann entschieden, welche Volltexte der Primärstudien beschafft werden sollten. Relevante Informationen und Parameter wurden dann aus den Volltexten extrahiert. Die Daten wurden sinnvoll codiert und damit für die metaanalytische Auswertung vorbereitet, deren Methodik für heterogene Populationen und Daten aus nicht kontrollierten Studien geeignet ist (Rustenbach, 2003). Eine ausführliche Beschreibung des primären und sekundären Screenings ist unter Punkt 3.2.3. nachzulesen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wird zwischen moderner hydroaktiver und konservativer (passiver) Wundversorgung unterschieden, wobei sich moderne Methoden durch Schaffen oder Aufrechterhalten eines feuchten und warmen Milieus auszeichnen, während konservative Verfahren i.d.R. ein Trockenhalten der Wunde beinhalten, und vor allem als Träger für Medikamente Verwendung finden (Protz, 2011 – Moderne Wundversorgung; Goossens, 2010). In Tabelle 3.1.2-1 und 3.1.2-2, sind die *Produktklassifikationen* sowohl der konservativen als auch der hydroaktiven Wundauflagen zusammengefasst. Waren diese Gegenstand der Primärstudien, wurden diese eingeschlossen, um metaanalytisch gegenübergestellt und verglichen zu werden.

Nicht berücksichtigt wurden spezielle lokale Verfahren der modernen Wundtherapie wie:

- Vakuumversiegelungstherapie / Lokale Unterdrucktherapie
- Elektrotherapie
- Biochirurgie (Maden)
- Ultraschall-Assistierte-Wundreinigung
- Transplantation von Meshgraft/Spalthaut
- Autologe Keratinozyten-Transplantation
- Stoßwellentherapie
- Lasertherapie
- Curapulse Plus (Wasserstrahlreinigung)

Diese speziellen lokalen Verfahren der modernen Wundtherapie, wurden nicht in den Suchalgorithmus aufgenommen, um keine falschnegativen Suchergebnisse zu erhalten. Wenn sie dennoch bei der Sichtung der Volltexte der Primärstudien vorlagen, mussten sie nachträglich ausgeschlossen werden.

Eingeschlossen wurden Primärstudien, die die im Folgenden gelisteten *Diagnosen* behandelten:

- Ulcus cruris venosum, arteriosum und mixtum (im Weiteren unter Ulcus cruris zusammengefasst)
- Dekubitus
- Diabetischer Fuß
- Mischdiagnosen

Tabelle 3.1.2-1 Einschlusskriterien, konservative Wundauflagen

Produkte konservativer Wundversorgung

- Fettgaze / Wunddistanzgitter
- Kochsalz-Kompressen / Ringer-Kompressen
- Wundschnellverbände (Pflaster)

Tabelle 3.1.2-2 Einschlusskriterien, hydroaktive Wundauflagen

Produkte hydroaktiver Wundversorgung

- Feinporige Polyurethan-Schaumverbände mit oder ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen
- Hydropolymerverbände (Schaumverbände) mit oder ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen
- Hydrokolloidverbände mit oder ohne Silber
- Alginate mit oder ohne Silber
- Hydrogele in Gel- oder Kompressenform mit oder ohne Polyhexanid oder Octenidin
- Folienverbände (semipermeable Transparentfolienverbände)
- Hydrofaser oder Hydrofiber mit oder ohne Silber
- Hydrokapillarverbände
- Vlieskompressen mit Superabsorber
- Wundauflagen aus feuchter Zellulose
- Wundauflagen zur Nasstherapie
- Transparente Hydroaktivverbände
- Aktivkohleverbände mit oder ohne Silber
- Antiseptische Wundauflagen mit oder ohne Silber oder Polyhexanid
- Hydrophobe Wundauflagen
- Aktive Wundauflagen (Kollagenwundauflagen mit oder ohne Silber, Hyaluronsäure, Proteasen, modulierender Salbenverband, Schaumverband mit NOSF)

Postoperative Wunden, Traumatische Wunden oder Verbrennungswunden, finden keine Beachtung in dieser Arbeit und werden bei Vorkommen in relevanten Studien während der Handrecherche ausgeschlossen.

Die Einschlusskriterien können wie folgt zusammengefasst werden:

- Chronische Wunden wie Ulcus cruris, Dekubitus und Diabetischer Fuß
- Therapien der hydroaktiven Wundversorgung versus konservative (passive) Wundversorgung
- Studientypen: kontrollierte randomisierte klinische Studien (RCTs), kontrollierte nicht randomisierte klinische Studien (CCTs), kontrollierte und unkontrollierte Beobachtungsstudien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Evaluationsstudien, Querschnittstudien, Fallserien)

- Einmalige Berücksichtigung zusätzlicher Informationen von Folgepublikationen, wobei nur diejenigen mit der vollständigsten Dokumentation und längsten Beobachtungsdauer ausgewählt werden
- Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch, Chinesisch, Dänisch, Latein, Portugiesisch, Koreanisch

Die Ausschlusskriterien können wie folgt zusammengefasst werden:

- Fehlerhafte bzw. fehlende Daten (z.B. Fallzahlen)
- Tierexperimente
- Dubletten, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
- Spezielle lokale Verfahren der modernen Wundtherapie
- Keine Volltext-Publikation erhältlich
- Sprachen: Polnisch, Tschechisch, Japanisch, Russisch, Schwedisch

Bei fehlenden Informationen wurde darauf verzichtet, beim Hersteller oder bei den Autoren vervollständigende Inhalte anzufragen. Das hatte dann den Ausschluss der Studie zur Folge.

3.1.3 Evidenzgrade

Im vorherigen Kapitel wurde beschrieben, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit in die Metaanalyse aufgenommen wurden. Grund dafür ist, dass dieses Studiendesign, die verlässlichsten Daten zur Bewertung der Wirksamkeit und Effektivität therapeutischer Maßnahmen, z.B. hydroaktiver Wundauflagen, liefert. RCTs zählen zum Level Ia, dem höchsten Grad der Evidenz (s. Tabelle 3.1.3-1). Dem liegt zugrunde, dass RCTs nur sehr geringe Unsicherheit in den Erkenntnissen zulassen, sofern sie methodisch korrekt und klar an der Fragestellung bemessen, durchgeführt wurden. Nach Vorgaben der Chochrane Collaboration, steht die evidenzbasierte Medizin (EbM) aber nicht nur für eine hoch qualitative externe Evidenz, sondern soll auch die individuelle Patientensituation mit ihren differenzierten Faktoren als interne Evidenz berücksichtigen (Augustin, Debus, 2009). Um diesem Ziel gerecht zu werden, und da zu dem Thema dieser Arbeit nur begrenzt integrierbare Studien auf hohem Evidenzniveau vorliegen, ergibt sich daraus die sinnvolle Konsequenz, *nicht randomisierte Interventions- oder Beobachtungsstudien* mit Kontrollgruppen einzubeziehen (Bouza 2005; McCulloch 2002). Dazu gehören kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung (CCTs), auch solche, die ein alternierendes Zuteilungsverfahren nutzen, außerdem Evaluationsstudien, Fall-Kontroll-Studien sowie

prospektiv und retrospektiv vergleichende Kohortenstudien. Aber auch Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, wozu Fallserien und Querschnittsstudien zählen, wurden mit einbezogen. Folgepublikationen werden in ihrem vollständigsten Inhalt und mit der längsten Nachbeobachtungsdauer nur einmal integriert.

Tabelle 3.1.3-1 Evidenz-Level (vgl. Centre of Evidence-based medicine, Oxford, 2009; AWMF, 2008)

Level	Evidenz - Typisierung
I a	Evidenz aus Metaanalysen oder randomisierten kontrollierten Studien
I b	Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
II a	Evidenz aus mind. 1 kontrollierten Studie mit gutem Design, ohne Randomisierung
II b	Evidenz aus mind. 1 Studie anderen Typs mit gutem Design, quasi-experimentell
III	Evidenz aus mind. 1 deskriptiven nicht-experimentellen Studie mit gutem Design, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
IV	Evidenz aus Expertenkomitees, Berichten oder Meinungen und / oder klinische Erfahrungen anerkannter Persönlichkeiten

3.1.4 Zielgrößen

Die Volltexte der eingeschlossenen Studien wurden von mir und der 2. Gutachterin M.Bialy unabhängig voneinander gelesen. Mit Hilfe eines vorher erstellten und Beispiele beinhaltenden Kodierhandbuches, wurden relevante Merkmale und biometrische Details in Excel dokumentiert. Auch hier wurde bei Unstimmigkeiten entweder ein Konsens erreicht oder ein dritter Gutachter hinzugezogen. Hier ist kurz zusammengefasst, welche biometrischen Details und Merkmale aus den eingeschlossenen Studien extrahiert wurden:

- Studiendesign
- Allgemeine Studien- und Qualitätsmerkmale
- Soziodemografische Patientendaten
- Klinische Merkmale (z.B. Diagnose)
- Therapie / Kontrolltherapie
- Kausaltherapie
- Outcomes (z.B. Wundgröße, Abheilungsstatus)

Mit *Studiendesign*, sind die unterschiedlich qualitativen Herangehensweisen der Primärstudien gemeint, wie RCTs, CCTs oder kontrollierte und unkontrollierte Beobachtungsstudien. Bei den *allgemeinen Studien- und Qualitätsmerkmalen* handelt es sich um z.B. Autor, Jahr, Land, Publikationstyp, Dropouts, Folgepublikationen, Anzahl der

randomisierten und behandelten Patienten, Stichprobenberechnung, Setting, Dauer des Follow-up und Analysearten. Die *Patientendaten* umfassen Alter und Geschlecht. *Klinische Merkmale* sind die bisherige Dauer der Wunde, Wundgröße und Diagnose sowie andere Begleiterkrankungen. Die *Therapiemerkmale* sind die Art der hydroaktiven Wundauflage, und die Art der Kontrolltherapie. Zum Punkt *Kausaltherapie*, zählen die Kompressionstherapie bei venösen Ulcera, Druckentlastung durch speziell angepasste Schuhe bei Diabetischem Fuß, und Bewegung / Lagerung bei Dekubitus. Unter *Outcomes* lassen sich Abheilung, Heilungszeit, stationäre / ambulante Versorgung, Liegedauer, Wundreduktion, Geruch, Exsudat, Patientenzufriedenheit, Schmerzen, Lebensqualität und Infektionsrate zusammenfassen.

3.2 Systematische Literaturrecherche

Eine systematische Literaturrecherche zeichnet sich durch folgendes systematisches Vorgehen aus: Definition der Fragestellung - Auswahl der Suchbegriffe - Auswahl der Datenbanken - Eingrenzung der Suche (Ein- und Ausschlusskriterien) - Erarbeitung der Suchstrategie - Sichtung der gefundenen Literatur - Beschaffung der Literatur (Läzer, 2010).

3.2.1 Datenbanken

Hier folgt eine detaillierte Benennung der durchsuchten Datenbanken, Leitlinien, Fachgesellschaften und Organisationen:

AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research,
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften,
CSCM	Center for Structural and Cell Biology in Medicine,
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft,
DGP	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie,
ETRS	European Tissue Repair Society,
EWMA	European Wound Management Association,
EPUAP	European Pressure Ulcer Advisory Panel,
GIN	Guidelines International Networks,
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care,
MoHS	Ministry of Health Singapore,
NGC	National Guideline Clearinghouse,
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence,
NPUAP	National Pressure Ulcer Advisory Panel,
RCN	Royal College of Nursing,
RKI	Robert Koch Institut,
RNAO	Registered Nurses' Association of Ontario,
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
WUWHS	World Union of Wound Healing Societies,

PubMed, Medline, Embase, CINAHL, Google, Google Scholar und Cochrane Collaboration stellen die Datenbanken dar. Auch Kongressbände wurden nach nicht publizierten Studien durchsucht.

3.2.2 Die sich ergebende Suchstrategie zu den verschiedenen Datenbanken

Der Suchalgorithmus wurde nach den Standards der Chochrane Wounds Group entwickelt. Es wurden solche Publikationen eingeschlossen, die die in Tabelle 3.1.2-1 aufgelisteten Produkte der hydroaktiven Wundversorgung untersucht haben. Produkte der passiven Wundversorgung, wurden als Kontrollgruppe zugelassen und je nach Datenbank angepasst. Eine ausführliche Listung aller Suchalgorithmen der verschiedenen Datenbanken, findet sich im Anhang unter dem Punkt 7.2. Im Anhang 7.1. findet sich die englische Übersetzung der produktspezifischen Begriffe und Diagnosen.

Ursprünglich wurde nach einem größeren Diagnosefeld der chronischen Wunden gesucht, was ein breites Herangehen an die systematische Literaturrecherche ermöglichte. Deswegen beinhalten die Suchstrategien auch die Zielparameter „Dekubitus“ und „Diabetischer Fuß“. Diese Diagnosegruppen wurden dann zu einem späteren Zeitpunkt selektiert und für ein anderes Dissertationsvorhaben genutzt.

In dieser Arbeit ist, wie bereits beschrieben, die Diagnose Ulcus cruris in seinen unterschiedlichen Ausprägungsformen relevant. Unter „Ulcus cruris“ sind die Ausprägungsvarianten Ulcus cruris venosum, arteriosum und mixtum zusammengefasst. Diese drei Diagnosen, bilden die Hauptausrägungsvarianten der chronischen venösen Insuffizienz (CVI) und werden somit in der Suchstrategie wiederum differenziert.

Die im Anhang 7.2.8 aufgeführte Suchstrategie für PubMed dient beispielhaft zur Verdeutlichung der zuallererst genutzten Suchstrategie, gleichsam eines Prototyps für alle anderen Datenbank-Suchstrategien, die teilweise in den Funktionsverknüpfungen modifiziert werden mussten, um sinnvolle Ergebnisse zu erhalten. Im Anhang 7.2. finden sich die Angaben zu den syntaxsensiblen Veränderungen der Suchstrategie zur jeweiligen Datenbank oder Fachgesellschaft. Für Fachgesellschaften, war es in der Regel nicht möglich eine verknüpfte Strategie einzugeben, weswegen alle Begriffe einzeln verwendet werden mussten.

3.2.3 Primäres und Sekundäres Screening der Suchergebnisse

Die Suche in den beschriebenen Suchmaschinen und Datenbanken, führte erwartungsgemäß zu einer sehr hohen Anzahl von potenziell relevanten Studien, weswegen anhand eines primären Titel- und Abstract-Screenings die Zahl sinnvoll reduziert werden musste. Als erste Orientierung diente der Titel der Studie, der inhaltlich anhand des Abstracts bewertet und nach Vergleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien als potenziell relevant oder sicher nicht relevant eingestuft wurde. Letzteres führte zum Ausschluss der

Studie. In einem nächsten Selektionsschritt, wurden die Volltexte der entsprechenden Artikel beschafft. Dazu wurde im Internet nach Full-Text-Dateien gesucht ebenso wurden Zeitschriftenartikel in den universitären Bibliotheken bestellt und in Katalogen vor Ort gesucht und kopiert. In diesem Schritt, kam es auch zu Ausschlüssen, wenn z.B. Quellenangaben nicht korrekt waren. Auf das Anschreiben von Autoren, wurde in diesem Zusammenhang verzichtet. Zur langfristigen Dokumentation und für weiterführende Arbeitserleichterungen, wurden die bibliographischen Angaben als Datenbank in Excel eingepflegt.

Im Zuge der gründlichen Volltext-Auswertung, wurden vorbereitend Parameter codiert, die die biometrischen Einzelheiten (wie z.B. allgemeine Studienmerkmale, soziodemografische Patientenmerkmale, klinische Merkmale, Wundstatus, Lebensqualität, Heilungsdauer) widerspiegeln und statistisch weiter ausgewertet werden konnten. Anhand des dafür codierten Excel-Sheets, konnten die klinischen und biometrischen Parameter sinnvoll organisiert und dokumentiert werden. Bei Ausschluss eines Volltextes, wurde der Grund dafür ebenfalls in codierter Form festgehalten und wird stets nachvollziehbar sein. Die Volltextauswertung, wurde mit Hilfe eines Kodierhandbuches durch mich und eine 2. Gutachterin (M. Bialy) durchgeführt. Fremdsprachige Volltexte wie z.B. Chinesisch, wurden von externen Sachverständigen übersetzt und bewertet, die die jeweilige Sprache als Muttersprache und dazu noch einen medizinischen Hintergrund haben. Die Quantität der extrahierten Daten, ihre Konsistenz sowie die eigentliche Bewertbarkeit der Studie, hängt deutlich von der systematischen Qualität der gefundenen Volltexte ab. Eine ungenügende Qualität, die in der Regel auch zu wenig extrahierbare Daten bedingt, war ein Ausschlussgrund.

Daraus ergab sich eine Metadatenbank, die von Epidemiologen und Statistikern in mehrstufigen Verfahren wiederum auf Plausibilität, Validität und Datensicherheit hin überprüft wurde. Außerdem wurde eine stichprobenartige Überprüfung, der in die Datenbank übertragenen Parameter, durch einen weiteren Wundexperten durchgeführt. Wurde eine fehlerhafte Übertragung oder Unplausibilität entdeckt, wurde die Publikation nochmals gelesen und bewertet. In diesem Schritt, wurden außerdem Werte neu berechnet, um z.B. die Angabe von Spannweiten in Mediane zu übersetzen.

3.3 Statistische Auswertung

Explorative und deskriptive Untersuchungsmethoden wurden in der anfänglichen Phase zum Zwecke der Datenerhebung angewendet. Populationsbeschreibungen und Berücksichtigung der Krankengeschichte (z.B. Krankheitsdauer, Wundgröße, Heilungszeit) sowie die entsprechenden Zielparameter (z.B. Diagnose, Interventionen, Studiendesign) und Outcomes, die schwerpunktmäßig in den Primärstudien Untersuchungsgegenstand waren (z.B. Schmerzen, Lebensqualität), wurden tabellarisch in Excel codiert und so für grundlegende statistische Analysen aufbereitet. Die Codierung wurde transparent und das Datenmanagement systematisch konzipiert.

Die Effekte wurden immer im Sinne des „intention-to-treat“ (ITT) berechnet. Aus diesem Grund wurden z.B. alle drop-out Angaben und Patienten, die die Behandlung nicht weiter geführt hatten, als „nicht abgeheilt“ eingeordnet. Daraus folgt, dass die Fallzahlen denen am Anfang der Studie bzw. zum Zeitpunkt der Randomisierung entsprechen.

Subgruppenanalysen wurden für charakteristische Merkmale wie Geschlecht (logarithmierte Rate der männlichen Patienten) und Alter (in Jahren) oder Erkrankungsdauer (in Monaten) und Behandlungsdauer (in Tagen) vorgenommen.

Im Vorfeld, wurden *zwei* verschiedene analytische Herangehensweisen festgelegt.

Die *erste* Betrachtungsweise umfasste die Wundheilungseffekte in allen kontrollierten nicht randomisierten klinischen und randomisierten Studien (CCTs und RCTs). Diese Studien untersuchten die Effekte von Patientengruppen, die mit hydroaktiver Therapie versorgt wurden, und denen Kontrollgruppen mit passiver Wundtherapie gegenübergestellt wurden. Die Effekte wurden als Odds Ratio (OR) berechnet. So erhielt man die Abheilungschance, unter Anwendung hydroaktiver Wundauflagen, im Verhältnis zu der Abheilungschance unter Anwendung konservativer Verfahren (Fleiss, 2009). Das *Chancenverhältnis (Odds Ratio)* beschreibt das Verhältnis der berechneten Odds für hydroaktive Wundauflagen zu den Odds der passiven Wundtherapien. Die Odds Ratios der Effekte bei Anwendung einer Kausaltherapie, wurden in den natürlichen Logarithmus umgerechnet, um die Verteilung normalisiert darstellen zu können. Die *Auswertungen der kontrollierten nicht randomisierten klinischen und der randomisierten Studien*, wurden als festliegende Effektschätzer (fixed effect) für die Studieneffekte, die Diagnose Ulcus cruris (venosum, arteriosum und mixtum) und die Anwendung einer Kausaltherapie bzw. das Nichtanwenden einer Kausaltherapie oder deren Nichtangabe, in einem 2-faktoriellen Modell untersucht und zu mittleren Effekten zusammengefasst. In nur drei Studien wurde konkret dokumentiert, dass keine

Kausaltherapie durchgeführt worden ist. Deswegen mussten diese drei Studien zu der Kategorie „keine Angabe“ hinzugefügt und damit zusammengefasst werden.

In der *zweiten* Betrachtungsweise, wurden neben den kontrollierten Studien auch die kontrollierten und nicht kontrollierten Beobachtungsstudien einbezogen und verglichen und zwar unter Berechnung der Abheilungschancen (Odds) als Effektmaß für *jeden Studienarm*. Dabei standen sich wieder die hydroaktiven und passiven Wundauflagen vergleichend gegenüber. Das Effektmaß Odd wurde für die komplette Abheilung, unter der jeweiligen Wundtherapie eines jeden Studienarms, berechnet und umfasste hydroaktive Wundauflagen in kontrollierten Studien, passive Wundauflagen in kontrollierten Studien und hydroaktive Wundauflagen in unkontrollierten Studien. Für die *Auswertung aller kontrollierten Studien und der Beobachtungsstudien*, wurde ein dritter festliegender Faktor (fixed effect) hinzugenommen und zu mittleren Odds zusammengefasst. So wurden in einem 3-faktoriellen Modell wiederum „Kausaltherapie“ und „Keine Kausaltherapie/keine Angabe“ und „hydroaktive Wundauflagen in kontrollierten Studien“, „hydroaktive Wundauflagen in unkontrollierten Studien“ und „passive Wundauflagen in kontrollierten Studien“ analysiert. Die *Abheilungschance (Odd)* entspricht dem Verhältnis zwischen „erfolgreicher Abheilung“ und „nicht erfolgter Abheilung“ in den jeweiligen Studienarmen. Das heißt, dass beispielsweise 1 Abheilung zu 10 nicht abgeheilten Wunden ein Odd von 0.1 ergibt. Beide genannten Effektmaße (OR und Odd) können gleichartig interpretiert werden. Zusätzlich wurden die Odds in *Abheilungsraten* umgerechnet, um das Verständnis und die Interpretation zu erleichtern. Die *Abheilungsrate (Rate)* beschreibt ein Verhältnis zwischen den Abheilungserfolgen und allen Patienten eines Studienarmes. Aus diesem Grund ergeben sich andere Werte für die Abheilungsrate. Diese lassen sich deswegen leichter interpretieren, da sie als prozentuale Angabe der vollständig geheilten Wunden berechnet werden können.

In den Ergebnissen fand somit eine differenzierte Betrachtung der Abheilungseffekte nach Anwendung von hydroaktiven und konservativen Wundauflagen statt. Dargestellt werden die Effekte im gewichteten mittleren Gesamteffekt und in den gewichteten mittleren gruppenspezifischen Effekten unter Angabe der Varianz, des Standardfehlers, Konfidenzintervalls (95%) und Signifikanzniveaus. Die graphische Darstellung der Effektverteilungen erfolgte in Form von „forest plots“.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software „SPSS Version 20“ vorgenommen. Die metaanalytischen Berechnungen wurden mit dem für das Studiendesign angemessenen metaanalytischen Verfahren durchgeführt, um die hydroaktiven Wundauflagen in ihrer mittleren Effektivität hinsichtlich einer vollständigen Abheilung des Ulcus cruris bewerten zu können. Dabei wurden auch die Studiengruppen differenziert untersucht, die eine Kausaltherapie parallel anwendeten oder nicht anwendeten.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

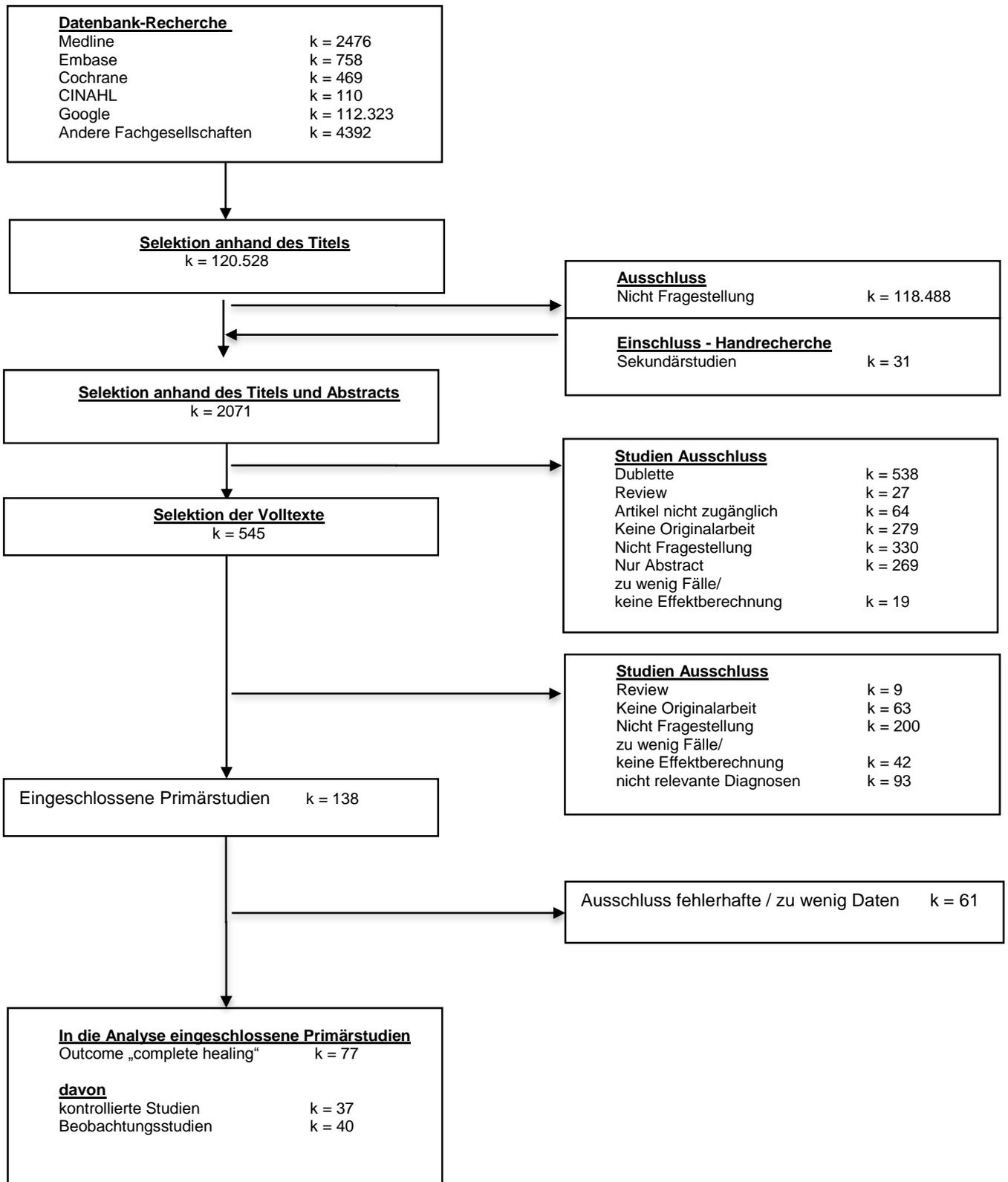


Abbildung 4.1-1 Flowchart der Identifizierung relevanter Primärstudien

Die ausgedehnte Suche in den insgesamt 23 verschiedenen Datenbanken, Leitlinien, Organisationen und Fachgesellschaften, erforderte für die systematische Literaturrecherche den zeitlichen Rahmen vom 15.08. bis zum 31.09.2010.

Wie in Abbildung 4.1-1 dargestellt, erzielten die verwendeten Suchalgorithmen 120.528 veröffentlichte Studien. Wenn Studien zusätzlich auch in anderen Datenbanken oder Kongressbänden gelistet waren, wurden diese als Pubmed-Treffer gelistet.

Beim *ersten Selektionsschritt*, wurden 2040 Studien anhand des Titels unter Verwendung der Ein- und Ausschlusskriterien als relevant identifiziert. Wiederum eingeschlossen wurden 31 Studien aus den Literaturangaben vergleichender Metaanalysen, die auch in die Bewertung mit einbezogen worden sind.

Im *zweiten Selektionsschritt* fanden nun die Abstracts Beachtung, anhand derer unter anderem Dubletten (n=538), Studien mit Ausschlusskriterien (n=330) und Reviews (n=27) identifiziert und ausgeschlossen werden konnten.

Insgesamt konnten so 545 relevante Volltexte der Primärstudien, sowohl über das Internet, als auch über die Bibliothek oder Fernleihe, gesammelt und im *dritten Selektionsschritt* händisch ausgewertet werden. Die biometrischen Parameter dieser Vollpublikationen, wurden anhand standardisierter Dokumentationsbogen inhaltlich sowie quantitativ dokumentiert und auf diese Weise konnten noch einmal 407 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen werden, wobei auch die diagnosespezifischen Ausschlusskriterien angewendet wurden (Diabetischer Fuß, Dekubitus und Mischdiagnose), um dem Thema dieser Arbeit gerecht zu werden. In die metaanalytische Betrachtung der Diagnose Ulcus cruris, konnten somit 138 Primärstudien einbezogen werden. Im Zuge der Volltext-Sichtung wurden die Studien in einem *vierten Selektionsschritt* auf inhaltliche Fehler oder fehlende Angaben überprüft. Für 61 Studien traf dies zu, weswegen eine **Substichprobe** von 77 Studien übrig blieb, die nach metaanalytischer Auswertung im Folgenden beschrieben und diskutiert wird.

4.1.1 Ergebnisverteilung des Outcomes “Complete Healing”

In der letzten Phase der systematischen Literaturrecherche, wurde für die Analyse der Endpunkt „komplette Abheilung der Wunde“ als maßgeblich festgelegt, da dies auch der international akzeptierte Goldstandard für die Bewertung des Nutzens einer Wundauflage ist. Zweitrangige Outcomes, wie Reduktion der Wundgröße, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerzreduzierung, wurden ausgeschlossen, da sehr oft die entsprechende Dokumentation der Daten fehlte. Außerdem wären die zu modulierenden Effektmodelle zu komplex geworden. Ein Verzicht auf die weitere Analyse dieser zweitrangigen Outcomes, konnte ein „selective outcome reporting“ verhindern.

Diese Substichprobe mit dem Outcome „Complete Healing“, umfasste eine Anzahl von 77 Studien. In den folgenden Kapiteln, werden die Ergebnisse der metaanalytischen Verarbeitung dieser 77 Studien beschrieben. Die Studien werden dazu in zwei verschiedene Vergleichsgruppen aufgeteilt.

Die Gruppe, die hydroaktive und konservative Wundauflagen in den kontrollierten randomisierten und den nicht randomisierten Studien verglich, umfasst eine Studienanzahl von 37. In diesem Rahmen, mussten diejenigen Primärstudien ausgeschlossen werden, die keine Kontrollgruppe oder den Zielparameter „complete healing“ nicht untersucht hatten. Sofern in der Kontrollgruppe eine hydroaktive Wundauflage als Vergleich herangezogen wurde, führte dies auch zum Ausschluss der Studie.

Die Gruppe, die die hydroaktiven und konservativen Wundauflagen in den kontrollierten Studien und in den Interventions- und Beobachtungsstudien verglich, umfasst alle 77 Studien. Davon gehören 40 Studien zu den kontrollierten und unkontrollierten Beobachtungsstudien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Evaluationsstudien, Querschnittstudien und Fallserien).

4.2 Kontrollierte randomisierte und nicht randomisierte klinische Studien (RCTs, CCTs)

Es folgt die deskriptive Beschreibung der Vergleiche hydroaktiver und passiver Wundauflagen der kontrollierten randomisierten und nicht randomisierten Studien (RCTs und CCTs). Die Vergleichbarkeit der Studienbedingungen bei den hydroaktiven Wundauflagen und bei den passiven Wundauflagen bezüglich Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und Behandlungsdauer wird beschrieben.

4.2.1 Deskriptive Beschreibung der kontrollierten randomisierten und nicht randomisierten Studien (RCTs und CCTs)

Die Gesamtzahl der zu analysierenden Studien mit der Diagnose Ulcus cruris, die eine Gruppe hydroaktiver Wundversorgung mit einer Gruppe konservativer Wundversorgung verglichen haben, beläuft sich auf 37, mit einer Patientenzahl von insgesamt 3346. Alle 37 Primärstudien machen Angaben zur Diagnose, zum Studiendesign, zur Wundauflage der Studiengruppe und zur Kontrollgruppe. Nur bezüglich des Herkunftslandes verzichteten 5 Studien auf eine Angabe (Tabelle 4.1.1-10).

Als Outcome wurde, für die Datenerhebung und deren Beschreibung, der Parameter „vollständige Abheilung“ (complete healing) gewählt.

Betrachtet man die 37 Studien hinsichtlich des *Studiendesigns*, so lassen sich für randomisierte klinische Studien (RCTs) insgesamt k=35 nennen (94,6%). Für die kontrollierten nicht randomisierten klinischen Studien (CCTs), konnten insgesamt k=2 eingeschlossen werden (5,4%) (Grafik 4.1.1-1).

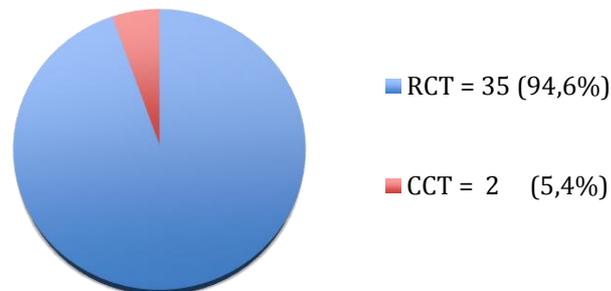


Abbildung 4.1.1-1 Studiendesign (k=37, N = 3346)

Bei rund 73% der Studien, wurde eine *Kausaltherapie* durchgeführt. Bei 18,9 % der Studien, wurden keinerlei Angaben zu einer ursächlichen Therapie gemacht, während bei 8,1 % keine Kausaltherapie in den Primärstudien angegeben war.

Die Tabelle 4.1.1-1 fasst die im Folgenden beschriebenen Parameter zusammen:

Die *Geschlechterverteilung* ist als mittlere Rate der *männlichen* Patienten beschrieben. Die mittlere Rate männlicher Probanden, die mit hydroaktiven Wundauflagen behandelt wurden, liegt bei 30%. Der mittlere Anteil im Falle der mit konservativen Wundauflagen behandelten Patienten, liegt etwa gleich bei 29%.

Bezüglich des *Alters*, variiert der mittlere Anteil derer, die mit hydroaktiven Wundauflagen behandelt wurden, um das Alter von 67 Jahren. Die Patienten, die mit konservativen Wundauflagen behandelt wurden, haben ebenfalls ein mittleres Alter von 67 Jahren.

Die *Erkrankungsdauer* (in Monaten) wird als mittlere Rate dargestellt. Für die Gruppe der Patienten mit hydroaktiver Wundtherapie, lag die mittlere Erkrankungsdauer bei 8,65 Monaten. Dagegen weist die Gruppe der konservativ behandelten Patienten, eine deutlich höhere mittlere Erkrankungsdauer von 13,06 Monaten auf.

Betrachtet man die *Behandlungsdauer* (in Tagen), so ergibt sich bei der hydroaktiven Wundtherapie eine mittlere Dauer von gut 122 Tagen. Im Grunde gleich stellt sich die mittlere Behandlungsdauer in der Gruppe der konservativ behandelten dar, mit etwa 123 Tagen.

In den 37 untersuchten kontrollierten Studien, fand ein Vergleich zwischen hydroaktiver Wundversorgung und passiver Wundversorgung statt. Am häufigsten wurden innerhalb der feuchten Wundversorgung die Hydrokolloidverbände (mit / ohne Silber) zu 37,8% verwendet (Tabelle 4.1.1-2). In der gegenübergestellten Gruppe der konservativen Therapien, machte mit 24,3% die Standard-Therapie den größten Anteil aus (Tabelle 4.1.1-3).

Tabelle 4.1.1-1 Geschlechterverteilung (Männer), Alter in Jahren, Erkrankungsdauer in Monaten, Behandlungsdauer in Tagen (k=37, N = 3346)

		N	Studien	Mittlere Rate	Konfidenzintervall
Geschlecht	Hydroaktive Wundauflagen	920	17	0,30	0,28 – 0,33
	Konservative Wundauflagen	884	17	0,29	0,26 – 0,32
Alter	Hydroaktive Wundauflagen	1309	26	66,96	66,91 – 67,02
	Konservative Wundauflagen	1277	26	67,13	67,46 – 67,18
Erkrankungsdauer	Hydroaktive Wundauflagen	1065	21	8,65	8,59 – 8,71
	Konservative Wundauflagen	1031	21	13,06	13,00 – 13,12
Behandlungsdauer	Hydroaktive Wundauflagen	1511	33	122,46	122,41 – 122,51
	Konservative Wundauflagen	1473	33	122,57	122,52 – 122,62

Tabelle 4.1.1-2 Produktverteilung in den Studiengruppen der hydroaktiven Wundauflagen (Verumgruppe) (k=37, N = 3346)

Produkte	Studien	%
Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit/ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen	2	5,4
Hydrokolloidverbände mit/ohne Silber	14	37,8
Alginate mit/ohne Silber	2	5,4
Hydrogele in Gel- oder Kompressenform mit/ohne Polyhexanid oder Octenidin	2	5,4
Transparente Hydroaktivverbände	2	5,4
Aktivkohleverbände mit oder ohne Silber	1	2,7
Antiseptische Wundauflagen mit/ohne Silber, mit/ohne Polyhexanid	3	8,1
Hydrophobe Wundauflagen	1	2,7
Aktive Wundauflagen	7	18,9
Mischtherapie	3	8,1
Gesamt	37	100,0

Tabelle 4.1.1-3 Produktverteilung in den Studiengruppen konservativer Wundauflagen (Kontrollgruppe) (k=37, N = 3346)

Produkte	Studien	%
Fettgaze	8	21,6
Kochsalz- / Ringerkompressen, moist saline compresses	6	16,2
Standard-Therapie	9	24,3
Konventionelle Therapie	2	5,4
Zink-Oxid	1	2,7
Placebo, z.B. nur Trägermaterial ohne Wirkstoff	4	10,8
Unna´s boot	6	16,2
Gauze	1	2,7
Gesamt	37	100,0

Betrachtet man die Studien im Ländervergleich, so sieht man, dass die überwiegende Zahl der Studien mit 18,9% (k=7) aus England stammt, gefolgt von den USA mit 16,2% (k=6) (Tabelle 4.1.1-4). Bei 5 Primärstudien, wurde allerdings keine Angabe zu dem Herkunftsland gemacht.

Tabelle 4.1.1-4 Herkunftsland der Primärstudien (k=37, N = 3346)

Studienland	Häufigkeit	%
China	1	2,7
Deutschland	1	2,7
England	7	18,9
Frankreich	1	2,7
Germany.Slovakia	1	2,7
Iran	1	2,7
Italien	4	10,8
Neuseeland	1	2,7
Schottland	1	2,7
Schweden	1	2,7
Sudan	1	2,7
Sweden	1	2,7
Sweden. Denmark. Netherlands. UK	2	5,4
Türkei	1	2,7
UK	2	5,4
USA	6	16,2
Fehlende Angabe	5	13,5
Gesamt	37	100,0

4.2.2 Metaanalytischer Vergleich der Abheilungschancen der kontrollierten randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien

Bei Betrachtung der kontrollierten randomisierten und nicht randomisierten klinischen Studien hydroaktiver und passiver Wundauflagen, konnten im Rahmen der Diagnose Ulcus cruris k=37 Studien mit n=3346 Patienten einbezogen werden. Dabei stand die vollständige Abheilung als primäres Outcome-Kriterium im Mittelpunkt des Interesses. In Tabelle 4.2.2-1 sind die Ergebnisse der kategorialen Modellierung mit den 2 Haupteffekten „Diagnose“ und „Kausaltherapie“ beschrieben. Bei der Behandlung des Ulcus cruris mit hydroaktiven Wundauflagen im Vergleich zur Behandlung mit passiven Wundauflagen, kann eine gute Chancenerhöhung auf vollständige Abheilung der Wunde mit insgesamt 39% erwartet werden (Tabelle 4.2.2-1, OR=1.39).

Tabelle 4.2.2-1 Mittlere Odds ratios, Haupteffekte im zweifaktoriellen Integrationsmodell (fixed effect) (k=37, N = 3346)

	N	Studien	OR	Varianz	z	p	unteres KI-95	oberes KI-95
Ulcus cruris	3346	37	1.39	1.01	4.06	0.001	1.18	1.63
Kausaltherapie	2565	27	1.31	1.01	3.01	0.0026	1.10	1.57
Keine Kausaltherapie	781	10	1.74	1.03	3.05	0.0023	1.22	2.48

Betrachtet man die Ergebnisse zum Haupteffekt Kausaltherapie, deutet die Abnahme der Abheilung auf 31% sogar eher darauf hin, dass eine kombinierte Anwendung hydroaktiver Wundauflagen mit einer Kausaltherapie die Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen vermindert (Tabelle 4.2.2-1, OR=1.31). Das Fehlen einer Kausaltherapie, erhöhte deutlich die Abheilungschance im Vergleich zur Kombination einer Kausaltherapie mit hydroaktiver Wundversorgung (Tabelle 4.2.2-1, OR=1.74). Im Folgenden werden die Chancenverhältnisse der vollständigen Abheilung (Odds Ratios), als logarithmierte Odds Ratios in forest-plots bei 95%igen Konfidenzintervallen dargestellt (Grafik 4.2.2-1).

Die Tabelle 4.2.2-2 zeigt die Auflistung aller 37 eingeschlossenen Primärstudien und die einzelnen Studieneffekte als logarithmierte Odds Ratios mit oberem und unterem Konfidenzintervall. Daran wird die Heterogenität der Studieneffekte deutlich. Bei einem $\log\text{OR} > 0$ besteht ein positiver Zusammenhang bezüglich der Arbeitshypothese, bei einem $\log\text{OR} < 0$ ein negativer Zusammenhang und bei $\log\text{OR} = 0$ besteht kein Zusammenhang.

Tabelle 4.2.2-2 Primärstudien und logarithmierte Odds Ratios, Ulcus cruris (k=37, N = 3346)

Ulcus cruris

	Primärstudien	unteres CI95	Log. Odds Ratio	oberes CI95
Kausaltherapie	Arnold TE (1994)	-1.36	-0.37	0.61
	Backhouse CM (1987)	-1.44	-0.20	1.04
	Beckert S(2006)	-0.25	0.54	1.33
	Callam MJ (1992)	-0.20	0.50	1.20
	Hansson C (1998)	-1.58	-0.36	0.86
	Hansson C (1998)	-1.10	0.00	1.10
	Cordts PR (1992)	-1.15	0.29	1.73
	Eriksson G (1985)	-0.88	0.47	1.83
	Falanga V (1992)	-0.46	1.26	2.99
	Jull A (2008)	-0.17	0.24	0.65
	Kerstein MD (2000)	-0.07	1.57	3.21
	Koksal C (2003)	-0.93	0.15	1.24
	Michaels JA (2009)	-0.45	0.09	0.64
	Ohlsson P (1994)	-0.06	1.74	3.54
	Ormiston MC, (1985)	-0.33	0.78	1.90
	Romanelli M (2008)	-0.15	1.24	2.63
	Rubin JR (1990)	-5.48	-3.25	-1.01
	Sikes E (1985)	-1.97	-0.53	0.91
	Smith JM (1992)	-0.40	0.16	0.71
	Taddeucci P (2004)	-1.76	0.79	3.34
	Winter A (1990)	0.22	1.24	2.26
	Leaper DJ (1991)	0.55	1.88	3.21
	Moffat CJ (1992)	-2.03	-0.92	0.19
	Thomas S (1989)	0.16	2.25	4.34
	Nelson EA (1995)	-0.44	0.12	0.69
	Blair SD (1988)	-1.35	-0.18	0.99
	Vin F (2002)	-0.53	0.44	1.40
keine Kausaltherapie / keine Angabe	He Q (2008)	0.94	2.33	3.72
	Kikta MJ (1988)	-1.56	-0.69	0.17
	Kordestani S (2008)	1.91	3.10	4.29
	Mahmoud SM (2008)	-3.94	0.00	3.94
	Michaels JA (2009)	-0.45	0.09	0.64
	Romanelli M (2007)	-2.82	-1.63	-0.44
	Torregrossa F (1983)	0.40	3.30	6.21
	Tosti A (1983)	0.84	3.28	5.73
	Wunderlich U (1991)	-0.40	1.35	3.10
	Meredith K (1988)	1.01	2.31	3.60

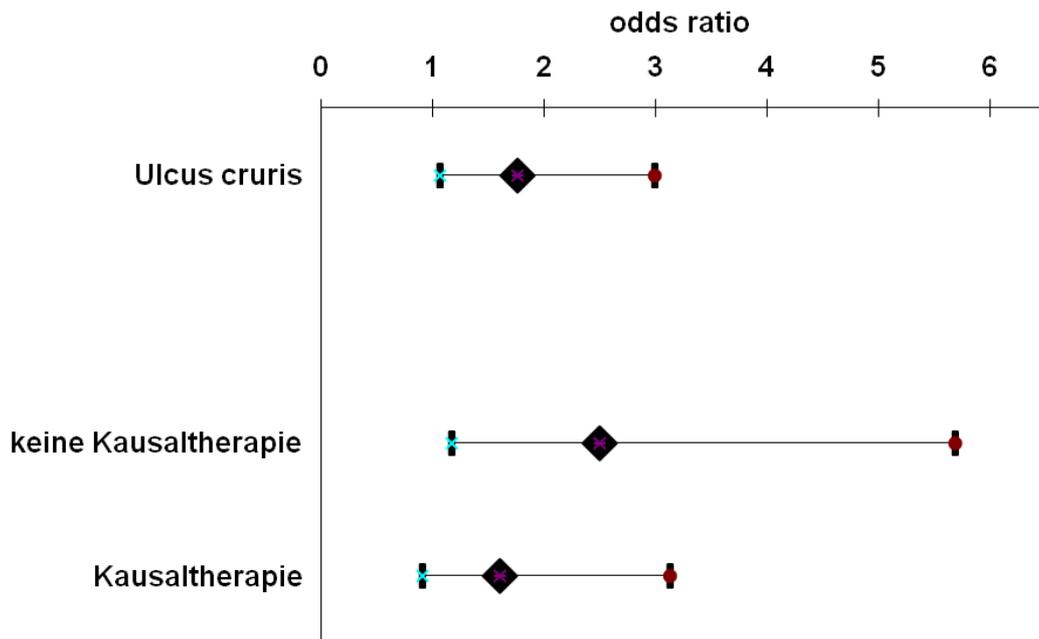


Abbildung 4.2.2-1 Logarithmierte Odds Ratios, Chancenverhältnisse der vollständigen Abheilung nach hydroaktiver Wundtherapie, (k=37, N = 3346) (forest plot)

4.3 Kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien

In dieser Arbeit wurden auch die in der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen 40 Beobachtungsstudien berücksichtigt und mit den kontrollierten Studien metanalytisch verarbeitet. Auf diese Weise, werden also auch die Informationen solcher Studien ausgewertet, die die Therapien unter Alltagsbedingungen abbilden. Die Effekte dieser Betrachtung, werden im Folgenden deskriptiv und metaanalytisch beschrieben.

4.3.1 Deskriptive Darstellung kontrollierter Studien und Beobachtungsstudien

Es wurden insgesamt 77 Primärstudien einbezogen, die eine Patientenzahl von 6205 beinhalten. Diese 77 Studien haben 59 Studienarme, was insgesamt einer Anzahl von 136 Studienarmen entspricht (77 Studien + 59 Studienarme). Diese 136 Studienarme wurden für die metaanalytische Auswertung herangezogen.

Bei der Betrachtung der Primärstudien hinsichtlich des *Herkunftslandes* wird deutlich, dass die meisten Studien aus den USA stammen und 14,3% der eingeschlossenen Studien ausmachen, dicht gefolgt von England mit 10,4%. Bei 22,1% der Studien, wurden keine Angaben zum Studienland gemacht (Tabelle 4.3.1-1). Anhand Tabelle 4.3.1-2 wird die Verteilung der *Studiendesigns* ersichtlich. Hier stechen die RCTs mit 64,9% hervor, was einer Studienzahl von 50 entspricht. Als nächstes Studiendesign, reiht sich mit 16,9% und 13 Studien, die Evaluationsstudie ein. Bei 53 Studien, fand sich eine Angabe zur durchgeführten *Kausaltherapie*. 3 Studien gaben an, keine Kausaltherapie durchgeführt zu haben, und 21 Studien dokumentierten keine Daten zur Anwendung einer Kausaltherapie (Grafik 4.3.1-1). Die Anwendung der Kausaltherapie ist ein äußerst wichtiger Bestandteil der gesamten Therapie, da ohne den Versuch, die Ursachen des jeweiligen Ulcus cruris zu behandeln, kein Erfolg erzielt werden kann. Wie weiter oben ausführlich beschrieben, handelt es sich bei Kausaltherapien z.B. um Kompressionstherapie, Revaskularisation und Druckentlastung.

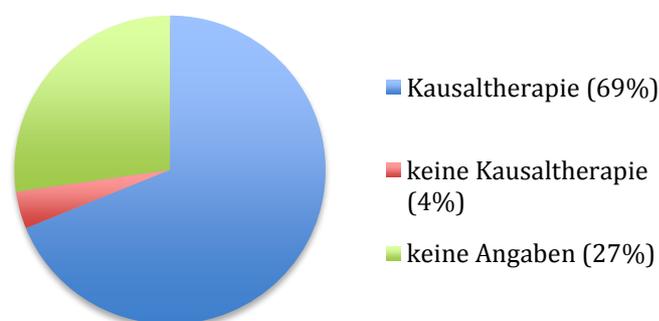


Abbildung 4.3.1-1 Verteilung der Angaben zur Kausaltherapie (k=77, N=6205)

Tabelle 4.3.1-1 Herkunftsland der Primärstudien (k=77, N = 6205)

Studienland	Häufigkeit	%
Australien	1	1,3
China	1	1,3
Denmark, Canada, Lithuania, UK, Germany, Finland, Czech Republic	1	1,3
Deutschland	2	2,6
England	8	10,4
Frankreich	7	9,1
Frankreich, Belgien, Deutschland, Österreich	1	1,3
Germany, Slovakia	1	1,3
Iran	1	1,3
Italien	6	7,8
Neuseeland	1	1,3
Polen	1	1,3
Schottland	1	1,3
Schweden	1	1,3
Spain	2	2,6
Sudan	1	1,3
Surinam	1	1,3
Sweden	2	2,6
Sweden, Denmark, Netherlands, UK	1	1,3
Türkei	1	1,3
UK	6	7,8
UK, Germany	1	1,3
USA	11	14,3
USA, Canada	1	1,3
Fehlende Angabe	17	22,1
Gesamt	77	100,0

Tabelle 4.3.1-2 Studiendesign (k=77, N = 6205)

Design	Häufigkeit	Gültige Prozente
RCT	50	64,9
CCT	6	7,8
Kohortenstudie	2	2,6
Evaluationsstudie	13	16,9
Fallserie	4	5,2
Andere	2	2,6
Gesamt	77	100,0

In Tabelle 4.3.1-3 sind Geschlecht (Männer), Alter in Jahren, Erkrankungsdauer in Jahren und Behandlungsdauer in Tagen der Studienarme mit hydroaktiver Wundtherapie zusammengefasst. Fast 71% der untersuchten Patienten, waren männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten, lag bei etwa 70 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 9 Jahren. Vergleichend lässt sich die Behandlungsdauer in Tagen hinzuziehen, die sich auf etwa 102 Tage beläuft. Die Studienbedingungen bezüglich Geschlecht, Alter und Behandlungsdauer, sind bei den kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien vergleichbar, nur die Erkrankungsdauer ist bei den Beobachtungsstudien mit durchschnittlich 9 Jahren erheblich länger.

Tabelle 4.3.1-3 Geschlechterverteilung (Männer), Alter in Jahren, Erkrankungsdauer in Jahren, Behandlungsdauer in Tagen (k=77, N = 6205)

Hydroaktive Wundauflagen	N	Studien	Mittlere Rate	Konfidenzintervall
Geschlechterverteilung	4399	52	0,29	0,29 – 0,30
Altersverteilung in Jahren	5554	66	69,59	69,56 – 69,62
Erkrankungsdauer in Jahren	4334	52	9,35	9,32 – 9,38
Behandlungsdauer in Tagen	5601	66	101,76	101,73 – 101,78

Zur Häufigkeit der untersuchten Produktgruppen gibt Tabelle 4.3-1-4 Auskunft. Am häufigsten wurden „Hydrokolloidverbände mit/ohne Silber“ untersucht, gefolgt von „Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit/ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen“. Mit 24,7% (19 Studien), sind „Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit/ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen“ vertreten. „Hydrokolloidverbände mit/ohne Silber“ werden von 22 Studien (28,6%) untersucht.

Tabelle 4.3.1-4 Produktverteilung in den Studiengruppen der hydroaktiven Wundauflagen (Verumgruppe) (k=77, N = 6205)

Produkte	Studien	%
Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit/ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen	19	24,7
Hydrokolloidverbände mit/ohne Silber	22	28,6
Alginate mit/ohne Silber	5	6,5
Hydrogele in Gel- oder Kompressenform mit/ohne Polyhexanid oder Octenidin	3	3,9
Hydrofaser-/fiber mit/ohne Silber	2	2,6
Transparente Hydroaktivverbände	2	2,6
Aktivkohleverbände mit oder ohne Silber	1	1,3
Antiseptische Wundauflagen mit/ohne Silber, mit/ohne Polyhexanid	7	9,1
Hydrophobe Wundauflagen	3	3,9
Aktive Wundauflagen	9	11,7
Mischtherapie	4	5,2
Gesamt	77	100,0

4.3.2 Metaanalytischer Vergleich der Abheilungschancen unter Einbeziehung der Beobachtungsstudien

Die oben untersuchten 77 Studien, haben insgesamt 59 Studienarme, die in der nun folgenden metanalytischen Betrachtung mit herangezogen werden.

So ergibt sich für diese Auswertung eine Anzahl von insgesamt 136 Studienarmen, die einer Patientenanzahl von 5982 entsprechen. Durch eine übliche Adjustierung, ist die Patientenanzahl in der deskriptiven Beschreibung etwas höher, als in der hier beschriebenen metaanalytischen Auswertung der Abheilungschancen.

Das Modell umfasst, neben der Diagnose Ulcus cruris und der Betrachtung der Kausaltherapie, noch einen dritten Faktor, der wiederum in 3 Stufen zu untergliedern ist:

1. Hydroaktive Wundauflagen, *kontrollierte* Studien (auch kontrollierte Beobachtungsstudien)
2. Hydroaktive Wundauflagen, *unkontrollierte* Studien (kontrollierte und unkontrollierte Beobachtungsstudien)
3. Passive Wundauflagen, *kontrollierte* Studien

Im Allgemeinen lässt sich im Vorfeld anhand der Odd-Werte (Abheilungschance) in Tabelle 4.3.2-1 zeigen, dass im Mittel bei etwas weniger als der Hälfte der behandelten Patienten eine Abheilung erreicht worden ist. Zur besseren Interpretation sind hier die *mittleren Abheilungsraten* berechnet worden.

Tabelle 4.3.2-1 Abheilungsrate Ulcus cruris, Interaktionseffekt, im dreifaktoriellen Integrationsmodell (fixed effect) (k=136, N = 5982)

Wundauflage/ Studientyp	Kausal- therapie	N	Studien	Rate	Varianz	z	p	unteres KI-95	oberes KI-95	Odd
Hydroaktiv, kontrolliert	Ja	1304	27	0.43	1.00	-14.05	.0000	.38	.48	0.84
	Nein / keine Angabe	388	10	0.50	1.01	-6.11	.0000	.40	.62	1.11
Hydroaktiv, unkontrolliert	Ja	1987	44	0.37	1.00	-19.36	.0000	.33	.41	0.68
	Nein / keine Angabe	700	19	0.33	1.01	-12.22	.0000	.27	.39	0.56
konservativ, kontrolliert	Ja	1211	26	0.41	1.00	-13.60	.0000	.36	.46	0.81
	Nein / keine Angabe	392	10	0.38	1.02	-7.26	.0000	.29	.49	0.77
Gesamt		5982	136	0.39	1,00	-31,37	.0000	.37	.42	0.76

Die *Abheilungsrate* zeigte sich bei kausaler Begleittherapie und unter Anwendung hydroaktiver oder passiver Wundauflagen hoch (Rate = 0.43 bzw. 0.41), nur bei den hydroaktiven Wundauflagen, die in unkontrollierten Studien untersucht wurden, ist der Effekt der Abheilung etwas niedriger (Rate = 0.37) (Tabelle 4.3.2-1).

Am höchsten ist der Effekt der hydroaktiven Wundauflagen in Kombination *mit einer Kausaltherapie* (Rate = 0.43). Die niedrigste Abheilungsrate ergab sich bei den hydroaktiven Wundauflagen in unkontrollierten Studien, also unter Alltagsbedingungen, *ohne Anwendung einer Kausaltherapie* (Rate = 0.33) (Tabelle 4.3.2-1). Vergleicht man die Abheilungsraten der *hydroaktiven und passiven Wundauflagen* jeweils unter klinisch kontrollierten und randomisierten Bedingungen, so sind die hydroaktiven Therapien den passiven Therapien überlegen (Rate = 0.43 zu Odd = 0.41) (Tabelle 4.3.2-1).

Die mittlere Abheilungsrate, beläuft sich bei den *unkontrollierten* Studien unter Anwendung hydroaktiver Wundauflagen *und* Kausaltherapie auf 37% (Rate = 0.37) (Tabelle 4.3.2-1). Fällt die Kausaltherapie weg, liegt die Abheilungsrate etwas niedriger bei 33 % (Rate = 0.33) (Tabelle 4.3.2-1), was eine kausale Therapie unter Alltagsbedingungen sinnvoll erscheinen lässt.

Bei den *kontrollierten* Studien und hydroaktiver Therapie, verschiebt sich die mittlere Abheilungsrate, zugunsten der *Nichtanwendung* einer Kausaltherapie, auf 50% (Rate = 0.50) (Tabelle 4.3.2-1). Bei Anwendung einer kausalen Therapie liegt die mittlere Abheilungsrate bei 43% (Rate = 0.43) (Tabelle 4.3.2-1). So ergibt sich im Grunde eine Überlegenheit hydroaktiver Wundtherapien, *unabhängig* von einer Kausaltherapie.

Vergleicht man die unter Alltagsbedingungen (unkontrolliert) erfolgten *hydroaktiven* Behandlungen mit den *passiven* Therapien unter klinisch kontrollierten und randomisierten Bedingungen, so liegt die mittlere Abheilungsrate bei den hydroaktiven Wundauflagen mit 37% (Rate = 0.37) (Tabelle 4.3.2-1) etwas niedriger, als bei den passiven Wundauflagen mit 41% (Rate = 0.41) (Tabelle 4.3.2-1). Wurde keine Kausaltherapie angewendet, ist das Verhältnis in etwa gleich (33% zu 38%) (Tabelle 4.3.2-1).

Die mittlere Abheilungsrate der *passiven Wundversorgung* schien von der Anwendung einer Kausaltherapie zu profitieren. Sie war mit 41% (Rate = 0.41) (Tabelle 4.3.2-1) etwas höher als bei fehlender Kausaltherapie mit 38% (Rate = 0.38) (Tabelle 4.2.2-1).

Zu beachten ist, dass bei den kontrollierten und randomisierten Studien ein *Publikationsbias* anzunehmen ist, der dadurch zustande kommt, dass im Allgemeinen ein Publizieren von Studien mit positiven Ergebnissen bevorzugt und zeitnaher vollzogen wird. Bei den unkontrollierten Studien, lässt sich eine Publikationsverzerrung ausschließen.

In der Grafik 4.3.2-1 sind die mittleren Abheilungsraten der Tabelle 4.3.2-1 entsprechend als Forest Plots dargestellt.

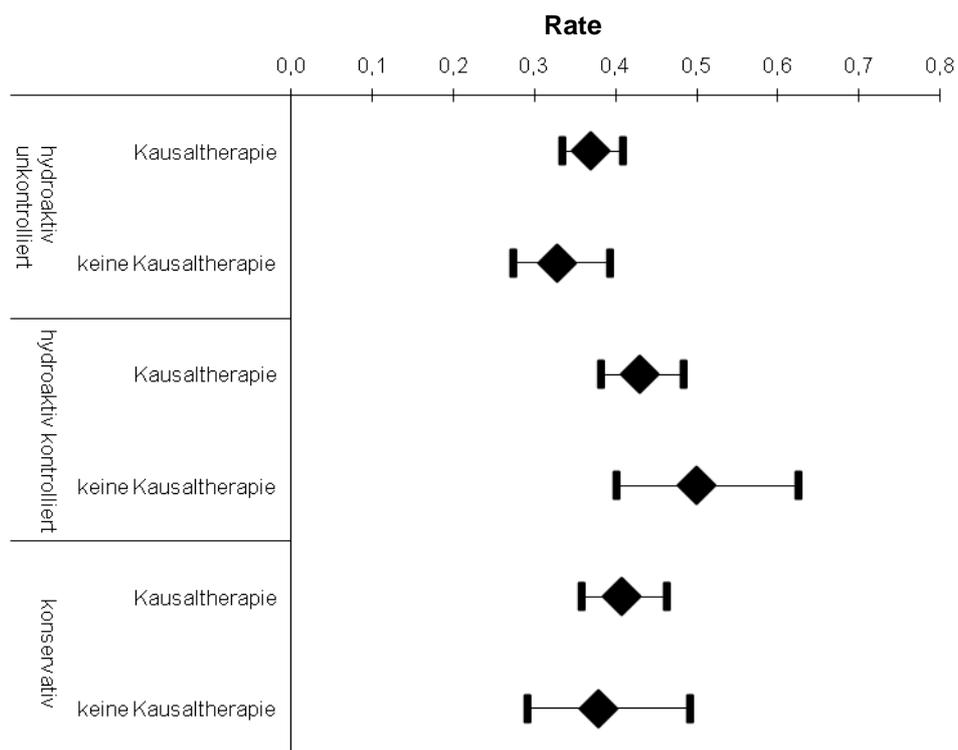


Abbildung 4.3.2-1 Mittlere Abheilungsrate, Wirkung Kausaltherapie / keine Kausaltherapie, (k=136, N= 5982) (forest plot)

5. Diskussion

Im Gesundheitswesen findet zur Zeit die Diskussion zur Nutzenbewertung von Medizinprodukten statt, vorangetrieben durch den gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), da eine profunde Bewertung moderner hydroaktiver Wundauflagen nicht nur von hoher klinischer Relevanz ist, sondern auch die sozio-ökonomische Tragweite, und die Lebensqualität des Patienten beeinflusst. Bei richtigem Verständnis des Kostenvorteils, lassen sich dadurch auch Kosteneinsparungen erzielen. Auch im Sinne der Versorgungsforschung, die valide Daten zur Nutzenbewertung und qualitativen Einordnung der aktuellen Versorgung anstrebt (Debus, 2011), ist eine Neubewertung hydroaktiver Wundauflagen relevant. Die aktuell auf politischer Ebene angewendeten Verordnungen oder Aufforderungen zur Selbstverwaltung, gipfeln zum Teil in Steuerungsinstrumenten, wie dem Androhen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen bis hin zu Rückforderungen finanzieller Mittel, zumal aus den Bestrebungen hierarchiefreie Krankenhäuser oder Versorgungszentren zu schaffen, eher pseudoegalitäre Strukturen entstanden sind, an deren Spitze nun die sogenannten Entscheider des Krankenhausmanagements oder – controllings stehen (Augustin, Debus, 2009; Peter, 2012). Dies ist kritisch zu sehen, da *rein* leitliniengerechtes Vorgehen im Sinne der EbM, eine Zerstückelung des Wissens bedeutet, und somit Abläufe in der Behandlung generiert werden, die im Grunde von nur noch „Ausführenden“ übernommen werden können. Das hat nichts mehr mit einem profund ausgebildeten, selbstverantwortlichen Arzt zu tun, sondern mündet in patientenferne, Vorgaben erfüllende Ausführende, die in der Qualitätssicherung von Strukturen und Prozessen gefangen sind und nicht mehr die Ergebnisqualität als Maß ihrer Handlung verstehen (Augustin, Debus, 2009; Peter, 2012). Hinzu kommt, dass Patienten nicht nur die Krankheit selbst ertragen, sondern heutzutage auch noch selbst für Teile der Therapie aufkommen müssen, wie z.B. für die Vakuumtherapie, die in internationalen Studien als wichtiger Bestandteil der Therapie gewertet wird. Diese Umstände fördern kein transparentes und zukunftsorientiertes Vorgehen in der Therapie chronischer Wunden und lassen sowohl Arzt als auch Patient auf einem alternativlosen, zumindest stark eingeschränkten, Therapiefeld zurück und deuten eher auf eine „Industrialisierung“ im Gesundheitswesen hin (Peter, 2012).

Die vorliegende Studie hat die Wirksamkeit hydroaktiver Wundversorgung bei Ulcus cruris hinsichtlich einer vollständigen Abheilung der Wunde mit der Wirksamkeit passiver Wundtherapien verglichen. Als Grundlage diente eine systematische Literaturrecherche, die einen breiteren Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien nutzte. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wurden dann in einer Metaanalyse verarbeitet. Diese

Herangehensweise ermöglichte ein Einbeziehen aller weltweit verfügbaren Originalarbeiten zur Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen, insofern die extrahierbaren Daten der Studien vollständig dokumentiert wurden. Dabei wurde die aktuelle evidente Datenlage mit weniger einschränkenden Kriterien durchsucht und ausgewählt, als es in den bisher publizierten Metaanalysen zum Thema Versorgung chronischer Wunden unternommen wurde. Anfangs wurde nach chronischen Wunden jeder möglichen Ätiologie gesucht und erst in einem letzten Schritt die Diagnose Ulcus cruris herausgefiltert. Es wurden alle Wundauflagen der hydroaktiven Therapie berücksichtigt und ebenfalls kontrollierte und *unkontrollierte Beobachtungsstudien* (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Evaluationsstudien, Querschnittstudien und Fallserien) mit eingeschlossen, damit das Heilungspotential hydroaktiver Wundversorgung auch unter alltäglichen Bedingungen Berücksichtigung findet. Es können zahlreiche Gründe dafür angeführt werden, warum das Einbeziehen von z.B. nicht randomisierten kontrollierten Studien nicht von vornherein eine Qualitätsminderung bedeutet (Norris SL, Atkins D, 2005). Zum Beispiel können individuelle Patientensituationen eine Randomisierung schwierig gestalten, da die Therapie potenziell gefährlich ist oder Langzeitauswirkungen beinhalten könnte. Außerdem lässt sich ein unethischer Aspekt feststellen, wenn wirksame Therapien rein zufällig auf Populationen verteilt werden. Durch genaue Untersuchung von nicht randomisierten Studien, lassen sich sehr nützliche Hinweise auf Vorteile, Nebenwirkungen und Faktoren, die die Effektivität beeinflussen, feststellen. Sehr häufig werden dann, auch im Rahmen von Follow-up-Studien, beeindruckende Verbesserungen durch die angewandte Maßnahme dokumentiert. Aus dieser Sicht sollten nützliche Informationen aus nicht randomisierten Studien nicht verloren gehen, um auch das Patientenwohl zu wahren (Norris SL, Atkins D, 2005). Mit Blick auf patientenorientierte Ergebnisse, lassen sich diese auf lange Sicht besser durch z.B. Fallserien generalisieren. Auch bieten CCTs die Möglichkeit, mehr Druck auf Ärzte und Versicherer auszuüben, so dass diese innovative Therapien in ihren Katalog aufnehmen (Augustin, Debus, 2009). Langzeit-Ergebnisse lassen sich besser mittels nicht kontrollierter Studien darlegen (z.B. Kohorten-Studien, Fallserien). Ebenso können sich CCTs und RCTs im Ableiten von Ergebnissen ergänzen und untermauern. Auch die Anwendbarkeit von RCTs auf den so genannten „typischen Patienten“, sollte zumindest kritisch betrachtet werden, da dieser nicht konsequent in Alltagssituationen wieder zu finden ist (Norris SL, Atkins D, 2005). Nach Norris und Atkins (Norris SL, Atkins D, 2005) sollte man eine Reihe von Punkten überprüfen, wenn man das Einbeziehen von nicht kontrollierte Studien in Erwägung zieht. Noch ehe die Einschlusskriterien finalisiert werden, sollte die Verfügbarkeit von RCTs zum Thema gründlich ausgewertet und bewertet werden. Hilfreich erweisen sich dabei das Cochrane Central Register of Controlled Trials und die Datenbank Medline. Wenn die Auswertung der RCTs nur limitierte Evidenzen liefert, dann ist es sinnvoll die Argumente für oder gegen ein

Einbeziehen von nicht kontrollierten Studien genau abzuwägen und zu hinterfragen: Sind parallele Vergleichsgruppen wirklich nötig? Ist der Krankheitsverlauf so fluktuierend, dass ein Vorher-Nachher-Design sogar in die falsche Richtung führen kann? Sind die Ergebnisse der unkontrollierten Studien nützlich, um die Ergebnisse der RCTs zu verstärken und damit bessere Langzeitergebnisse abzuleiten und eine Generalisierbarkeit zu ermöglichen?

Ideal sind Studiendesigns, die nicht nur nützliche Informationen liefern, sondern auch die Hauptquellen von Bias möglichst verhindern. Zumindest sollte die qualitative Umsetzung der Studien, und die möglichen Biases, mit in die Diskussion und Folgerung aufgenommen werden (Norris SL, Atkins D, 2005). All diesen Punkten, hat diese Arbeit versucht gerecht zu werden.

Bisher veröffentlichte Metaanalysen zu chronischen Wunden, haben zu eng gefasste Einschlusskriterien beschrieben, so dass überwiegend eine unterschätzte Effizienz hydroaktiver Wundtherapien resultierte.

Die *Ergebnisse dieser Arbeit*, zeigen eine statistisch signifikante überlegene Wirkung hydroaktiver Wundversorgung des Ulcus cruris, verglichen mit der Versorgung mit passiven Wundauflagen. Allerdings ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass das Odds Ratio (Chancenverhältnis) keine Schlüsse auf einen prozentualen Anteil der Wundheilung zulässt. Dafür werden, für die einfachere Beurteilung, die *mittleren Abheilungsraten* für die hydroaktive und passive Wundversorgung beschrieben.

Beim *Auswerten der kontrollierten und randomisierte Studien (RCTs und CCTs)*, erreichte die Versorgung des Ulcus cruris mit hydroaktiven Wundauflagen eine signifikante um 39% (OR=1.39, KI=1.18-1.63) erhöhte Chance auf komplette Heilung der Wunde, gegenüber der Behandlung mit passiven Wundauflagen. Betrachtet man den sehr langsamen und oft keine vollständige Heilung erzielenden physiologischen Heilungsprozess des Ulcus cruris und stellt dieser Tatsache die um 39% verbesserte Heilungschance unter moderner Wundversorgung gegenüber, so lässt sich das Ergebnis als klinisch relevant einordnen. Allerdings bezieht sich diese Einschätzung auf eine *allgemeine Überlegenheit* hydroaktiver Wundauflagen. Es lassen sich aus den Ergebnissen der bisher kontrollierten und randomisierten Studien, nur schwer Empfehlungen für die Behandlung des Einzelfalls ableiten, da Informationen über die Spezifität von verwendeten Produkten und Patientencharakteristika sowie klinische Merkmale, wie z.B. das Wundstadium, nicht einbezogen worden sind. Betrachtet man zusätzlich den Haupteffekt „Kausaltherapie“, so ließ sich unter Ausbleiben der kausalen Behandlung eine mit 74% (OR=1.74, KI=1.22-2.48) erhöhte Abheilungschance des Ulcus cruris beschreiben. Allerdings wurden „keine Kausaltherapie“ und „keine Angabe ob Kausaltherapie“ zusammengefasst, wodurch die hier beschriebene eher nachteilige Wirkung einer kausalen Therapie, sehr wahrscheinlich einer

Verzerrung unterliegt. Es bleibt unbestritten, dass die Kausaltherapie eine grundlegende Voraussetzung für die Heilung des Ulcus cruris und somit Goldstandard darstellt.

Durch den Vergleich der Wundheilungseffekte der hydroaktiven und der passiven Wundauflagen, anhand aller Studienarme in den kontrollierten Studien sowie kontrollierten und *unkontrollierten Beobachtungsstudien*, wurden die Ergebnisse auch unter alltäglichen Bedingungen einbezogen, um abzuschätzen inwiefern eine Übertragbarkeit auf den Einzelfall möglich erscheint. Bestimmt wurde dabei die *Abheilungschance* (Odd) pro Studienarm sowie die oben erwähnte *Abheilungsrate*, zur besseren Interpretierbarkeit, auf die im Folgenden auch eingegangen wird.

Vergleicht man nun moderne hydroaktive Wundauflagen mit den konventionellen passiven Wundauflagen, so lag die Abheilungsrate der hydroaktiven Wundauflagen in den *unkontrollierten* Studien auf einem *niedrigeren* Niveau (Rate = 0.37), als die Abheilungsraten der hydroaktiven und passiven Wundauflagen in kontrollierten Studien (Rate = 0.43 bzw. Rate = 0.41). Generell würde man gerade bei den unkontrollierten Studien, eine höhere Abheilungsrate erwarten, da sie nicht so strengen ausschließenden Kriterien unterliegen. Diese Zahlen zeigen, dass die mittlere Abheilung für hydroaktive Wundauflagen unter Alltagsbedingungen etwas niedriger ausfällt sowie *eine kausale Therapie unter alltäglichen Bedingungen sinnvoll erscheint*. Durchschnittlich heilten weniger als die Hälfte der Wunden ab, was anhand der Raten der einzelnen Wundtherapien *mit* begleitender Kausaltherapie unter 50% abzulesen ist. Betrachtet man die Rate der *ohne* Kausaltherapie hydroaktiv behandelten Wunden kontrollierter Studien (Rate=0.50) im Vergleich zur durchgeführten Kausaltherapie (Rate=0.43), lässt sich daraus folgern, dass hydroaktive Wundauflagen *unabhängig* von einer Kausaltherapie überlegen sind. Ein schlecht heilendes Ulcus cruris bedarf unbedingt einer *zusätzlichen* Therapie (Augustin, 2012 – Lancet). Hydroaktive Wundauflagen sind in dieser Hinsicht, phasengerecht eingesetzt, die beste Wahl, da sie unabhängig von einer Kausaltherapie gute Heilungserfolge versprechen, wie die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen.

Durch Anwendung einer *Kausaltherapie*, wurde bei den hydroaktiven Wundauflagen unter Alltagsbedingungen (unkontrolliert) (Rate=0.37 zu Rate=0.33) sowie bei den passiven Wundauflagen (Rate=0.41 zu Rate=0.38), je eine Verbesserung der Wundsituation erreicht. Stellt man den Abheilungseffekt hydroaktiver Wundauflagen unter Alltagsbedingungen den passiven Wundauflagen mit jeweils durchgeführter kausaler Therapie gegenüber, zeigt sich der Effekt der hydroaktiven Versorgung etwas herabgesetzt (Rate=0.41 bei passiv kontrolliert; Rate=0.37 bei hydroaktiv unkontrolliert). *Ohne Anwendung* einer Kausaltherapie wäre die *passive Wundversorgung* wahrscheinlich weniger effektiv ausgefallen, da die Kausaltherapie schon an sich eine Verbesserung der Wunde induzieren kann. *Passive Wundauflagen profitieren folglich von einer zusätzlichen Kausaltherapie*. Einen Hinweis

findet man hierzu auch in einer Studie von O'Meara aus dem Jahr 2009. Venöse Ulzerationen heilten unter Standardtherapie (passive Wundtherapie) und optimaler Kompressionstherapie (Kausaltherapie), innerhalb eines Therapiezeitraumes von 3 Monaten, zu weniger als 30% bis hin zu 70% komplett ab (O'Meara, 2009). Zusätzlich könnte die *Publikationsqualität* Ursache der Effektabnahme bei hydroaktiven Wundauflagen unter Kausaltherapie sein. Denn zahlreiche Publikationen, hatten nicht differenziert dokumentiert, ob eine Kausaltherapie überhaupt durchgeführt wurde. Nur drei Studien machten dazu eine Aussage, weswegen „keine Kausaltherapie“ und „keine Angabe“ zusammengefasst werden mussten. Auch dies kann als Störfaktor interpretiert werden, da die Kategorie „keine Kausaltherapie / keine Angabe“ nicht eindeutig formuliert werden konnte. Es ist davon auszugehen, dass bei einem großen Teil der Studien durchaus eine Kausaltherapie durchgeführt, auf eine Dokumentation aber verzichtet wurde.

Ein *Vergleich der wissenschaftlichen Ergebnisse* anderer Autoren, kann in erster Linie auf der Ebene des methodischen Vorgehens stattfinden, da eine ähnliche metaanalytische Herangehensweise noch nicht vorliegt. Als Vergleich sei hier die 2007 im BMJ erschienene Metaanalyse von Palfreyman angeführt. In dieser wurden engere Ein- und Ausschlusskriterien gewählt, angefangen mit dem bloßen Einschluss von kontrollierten randomisierten Studien, was zu einer vergleichsweise geringen Anzahl von nur 42 Publikationen führte (Patientenanzahl, N=2722). Durch die offenere Herangehensweise der vorliegenden Studie, konnten 77 Studien eingeschlossen und analysiert werden, mit einer Patientenanzahl von N=6205. Die starke Selektivität der Palfreyman-Metaanalyse z.B. innerhalb der modernen Wundaufgaben und des Studiendesigns, ließ im Ergebnis keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Es wurde vielmehr eine Relativierung der Wirkung hydroaktiver Wundaufgaben gefolgert, die eine Verwendung der günstigeren Wundaufgabe nahe legte. Eine kritische qualitative Betrachtung dieser Metaanalyse, deckt unter anderem auf, dass die Metaanalyse insgesamt nicht auf ihre Limitationen hin diskutiert wurde (Heyer K, 2012). Genauso ist nicht hinreichend definiert, was eigentlich genau mit den verschiedenen Endpunkten der klinischen Studien gemeint war, die naturgemäß sehr variabel ausfallen (Augustin 2013, Gottrup 2010). Letzteres erschwert die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Das lässt sich bei Palfreyman et al. ausweiten, bis auf die schlechte Vergleichbarkeit der Baseline-Daten der einzelnen Studienarme, keine Kalkulation der Fallzahlen und, bis auf 1 eingeschlossene Studie, keine Verblindung des Outcomes (Augustin 2013; Heyer 2011/2012). Das alles unterstreicht den starken Selektionseffekt, den randomisierte kontrollierte Studien und konventionell durchgeführte Metaanalysen mit sich bringen, da diesen in der Regel nur stark vorselektierte Sonderfälle zugrunde liegen, sie

somit nur einen kleinen Prozentsatz der Gesamtheit abbilden und nicht – wie gewünscht – den Großteil der Bevölkerung.

Die den Ergebnissen dieser Arbeit zugrunde liegende Metaanalyse, folgte im Vergleich zu Palfreyman einer Herangehensweise, die, aus versorgungswissenschaftlicher Sicht, eine Analyse möglichst versorgungsrelevanter Patientengruppen einschloss. Es wurden multimorbide und polimedizierte Patienten eingeschlossen, die aus bisherigen randomisierten Studien ausgeklammert wurden. Die eingeschlossenen Arbeiten, waren möglichst wenig selektiert und bildeten auch „versorgungsnahe“ (alltägliche) Situationen ab (Augustin 2013). Durch dieses Vorgehen, ergab sich ein weit gefasster Studienpool. Die finale Analyse, wurde allerdings nur bei Studien durchgeführt, die eine vollständige Abheilung dokumentiert hatten. Anhand der in dieser Arbeit genutzten systematischen Suchstrategie, konnten außerdem noch mehr kontrollierte Studien gefunden werden, als bei Palfreyman (2007) eingeschlossen wurden. Ein Grund hierfür, waren die durchgeführten Subgruppen-Selektionen der Studien. Genauso wurden Studien übersehen, die zum damaligen Zeitpunkt noch nicht in gängigen Datenbanken zu finden waren (Augustin 2013). Auch die Fallzahlen innerhalb der Studien, die in der Metaanalyse von Palfreyman untersucht wurden, war nicht groß genug, was eine zu geringe statistische Power bedeutet. Somit wurde diese Arbeit auch dem Ziel einer hohen externen Validität gerecht.

Im Folgenden werden die *Limitationen* sowie *Bias-Arten* dieser Arbeit diskutiert, denn es müssen immer verschiedene Bias-Arten in der Interpretation berücksichtigt werden. Am Anfang des systematischen Literaturscreenings, wurde nach allen chronischen Wunden gesucht. Es kam in einigen Studien vor, dass die Wundauflagen an mehreren Diagnosegruppen untersucht wurden. Wenn eine Unterteilung in Diagnose-Subgruppen nicht möglich war, wurde eine Zusammenfassung in eine gemeinsame Kategorie nötig, die in diese Arbeit aber nicht weiter einbezogen wurde, dennoch Behandlungen des Ulcus cruris umfasst haben wird, was eine *Verzerrung der Ergebnisse* wahrscheinlich macht. Die Diagnose Ulcus cruris betreffend, konnte keine Subgruppenbildung in „Ulcus cruris venosum“, „Ulcus cruris arteriosum“ und „Ulcus cruris mixtum“ vorgenommen werden, was im Rahmen der Konfundierung genannt werden muss. Diese genannten Verzerrungen, können zu einer *Heterogenität* der Ergebnisse beigetragen haben. Genauso ist die differenzielle Wirksamkeit der hydroaktiven Wundauflagen und auch der passiven Wundauflagen ein Beitrag zur Heterogenität. Diese Differenzierung der Wundauflagen, ist aber schon allein mit der Formulierung der Fragestellung nicht angedacht gewesen.

Zu beachten ist, bei Betrachtung der *Ergebnisse der Produktverteilung*, dass die Hydrokolloide den höchsten Anteil darstellen, was mit ihrer langjährigen Existenz und Anwendung in der Praxis seit etwa 1985 (Augustin, Debus 2009) zusammenhängt. Aufgrund

einer Reihe von Nachteilen für die Wundheilung, sind sie nicht mehr die erste Wahl in der Wundbehandlung, oft wird ganz auf sie verzichtet. Einige Gründe dafür sind z.B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, eine schlechte Durchlässigkeit für Wasserdampf, Probleme durch Mazeration, oft werden Rückstände hinterlassen, die unter Schmerzen entfernt werden müssen, auch ein erhöhtes Risiko einer Allergisierung, und eine allgemeine schmerzhafteste Entfernung, lassen sich anführen. Allerdings war der Einschluss dieser Produktgruppe notwendig, um eine Vergleichbarkeit zu den bisher durchgeführten Studien generell zu gewährleisten.

Als *Endpunkt* dieser Arbeit, wurde die *komplette Abheilung* bzw. die *Abheilungsrate* gewählt, da diese der gültige Goldstandard in der Auswertung der Wundbehandlung ist. Dieser Endpunkt wurde auch am häufigsten dokumentiert. Es wurden auch Endpunkte wie „patientenbezogene Lebensqualität“ und „Schmerzen“ aus den Studien extrahiert, allerdings wurden diese weitaus weniger in den Studien berichtet, so dass sie auch aufgrund der einfacheren Modellierung nicht in die Auswertung einbezogen worden sind. Aufgrund dessen, lässt sich ein „*selective outcome-reporting bias*“ ausschließen. Parameter wie die mittlere Erkrankungsdauer, Wundgröße sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung, waren z.T. unvollständig dokumentiert, nichtsdestotrotz wurden sie im Zuge des Screenings extrahiert und codiert, konnten aber aufgrund ihrer Uneinheitlichkeit nicht in die metaanalytische Modellierung einbezogen werden.

Der Grund für das Nichteinbeziehen *unkontrollierter Studien zu passiven Wundauflagen* war, dass in dieser Kategorie eine zu hohe Anzahl von publizierten Studien vorlag, die nicht in angemessener Zeit analysiert werden konnten. Deswegen lagen nur 3 Faktoren („hydroaktive Wundauflagen kontrollierter Studien“, „hydroaktive Wundauflagen unkontrollierter Studien“ und „konservative Wundauflagen kontrollierter Studien“) zur Modellierung bereit, was eine Unausgewogenheit dieser Arbeit darstellt, da der 4. Faktor fehlt.

Gerade Studien, die kein signifikantes Ergebnis nachweisen können, werden seltener publiziert, was ein *Publikationsbias* darstellt (Egger, 2007). Signifikante Studienergebnisse werden außerdem wesentlich schneller veröffentlicht, was als „*time lag bias*“ bezeichnet wird (Egger, 2007). Beide Bias-Arten müssen bei der Interpretation dieser Arbeit angenommen werden. Beim systematischen Screening der Literatur, wurde sorgfältig darauf geachtet, dass keine Mehrfachpublikationen, die gerade bei signifikanten Ergebnissen häufig sind, mit berücksichtigt wurden - wenn, dann nur was deren zusätzlichen Informationsgehalt betraf. Eine *Verzerrung durch Verdopplung* der Informationen, ist in dieser Arbeit auszuschließen. Der sogenannte *Language Bias*, wurde in dieser Arbeit insofern berücksichtigt, als dass nicht nur englischsprachige Studien eingeschlossen, sondern verschiedenste Sprachen berücksichtigt und sogar fachkundig übersetzt wurden, um eine Verzerrung durch eine in der

Regel bevorzugte Publikation englischsprachiger Literatur so weit wie möglich auszugleichen.

In *gesundheitspolitischen und wirtschaftlichen Aspekten*, lässt sich die Hamburger Wundstudie von 2007 anführen, in deren Rahmen zum ersten Mal ein Instrument entwickelt wurde, das zur Erfassung der leitliniengerechten Versorgungsqualität des Ulcus cruris verwendet werden kann und anhand von 20 Hauptindikatoren die Versorgungsqualität von 62% der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=502) als immerhin *ausreichend* einstuft (Augustin und Debus, 2009; Augustin, 2011 - Dermatology). Als Ursache für diese eben ausreichende Versorgung, muss wiederum die finanzielle Situation z.B. der Kostenträger angeführt werden. Um zukünftig die Versorgungsqualität zu verbessern und allgemeingültiger werden zu lassen, muss mithilfe einer leitlinienkonformen Strategie ein kostengünstigeres, effektiveres Vorgehen etabliert werden, das nachhaltig Patienten von chronischen Wunden heilt (Augustin und Debus 2009). Dieses Ziel fordert geradezu eine genauere und umfassendere Auswertung aller bisher publizierten Arbeiten, die sich vergleichend und gegenüberstellend mit modernen Therapien und Konzepten in der Wundversorgung befassen, um deren Überlegenheit zu belegen, damit sich auch in den gesetzgeberischen und gesundheitspolitischen Vorgaben, Neuerungen zugunsten der Versorgung durchsetzen können. Denn das politische Vorgehen der Kostenreduzierungen in diesem Segment, kann weder als sinnvoll noch als wirklich überprüft hingenommen werden, zumal sich weder Ersparnisse noch ein erfolgreicher Therapieverlauf eingestellt haben. Schon allein der Ausblick auf eine immer größer werdende Zahl chronischer Wunden mit angiologischer Genese, fordert einen Ausbau der Kompetenzen und verstärkte Implementierung moderner therapeutischer Ansätze, die trotz primär höherer Kosten, schneller und zuverlässiger zu einer Rehabilitation führen und somit den Patienten eine realistische Chance auf Wiederaufnahme in das Gesellschafts- und Berufsleben in Aussicht stellen. Dies unterstreicht eine wahre Interpretation von Ökonomie, dass nämlich dann etwas als wirtschaftlich erkannt wird, wenn anfangs investitionsintensive Maßnahmen einen überproportionalen Nutzen hervorbringen. Erste Erfolge, werden heutzutage durch die interdisziplinären Wundzentren erreicht, vor allem hinsichtlich der Kompetenz in der Versorgung und der Anerkennung nicht nur innerhalb der Einrichtung, sondern auch außerhalb, was sich in steigenden Überweiserzahlen ausdrückt (Augustin und Debus 2009). Positiv hervorzuheben ist die bereits erwähnte Hamburger Wundstudie (2007) zur Versorgung des Ulcus cruris, die eine *allgemein* verbesserte Versorgungssituation beschreibt. Eine intensivere Kooperation zwischen den Berufen, und eine Vernetzung der Versorgung sowie das Ausarbeiten von Leitlinien und Standards in der Wundbehandlung sind erkennbar, allerdings immer wieder zu hinterfragen und weiter zu entwickeln (Augustin,

Debus 2009). Die *Versorgungsforschung* leistet in dieser Hinsicht einen entscheidenden Beitrag, um Innovationen zu etablieren. Allerdings ist durch diese Gegebenheiten die Durchführung klinisch gut strukturierter Studien sehr schwierig. Allein auch, weil die Therapie des *Ulcus cruris* eine ganze Reihe an verschiedenen interdisziplinären Anwendungen beinhaltet, die auch nach unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen variieren. So lassen sich die Therapien in verschiedene Kategorien einteilen, wie kombinierte Therapien, Kausaltherapien/symptomatische Therapien, phasenspezifische Therapien, interdisziplinäre und interprofessionelle Therapieansätze (siehe Augustin M, 2013). Diese Vielfalt, macht eine Bewertung der angewendeten Wundauflagen oft sehr schwierig. Dabei verursacht z.B. die Abheilung der Wunden in verschiedenen Phasen, eine große Unschärfe in den wissenschaftlichen Studien. Auch die Wundauflagen an sich, erfordern eine genaue Differenzierung innerhalb der Forschungsansätze (siehe Augustin M, 2013). Das Problem der *Standardisierbarkeit klinischer Behandlungssituationen* im Pflegealltag herrscht nach wie vor in der aktuellen klinischen Forschung.

Zusammenfassend lässt sich aus den *Ergebnissen dieser Arbeit* statistisch fundiert und unter Berücksichtigung der Limitationen folgern, dass hydroaktive moderne Wundauflagen als eine Produktklasse in der Therapie des *Ulcus cruris*, jenen der passiven konservativen Wundauflagen, hinsichtlich der mittleren Abheilungsrate, überlegen sind. Sicherlich besteht weiterhin Forschungsbedarf, um eine standardisierte evidente Therapieabfolge des *Ulcus cruris* zu etablieren. Aufgrund des sehr differenzierten, in verschiedenen Stadien ablaufenden Wundheilungsprozesses des *Ulcus cruris*, müssen noch mehr methodisch hoch qualitative Studien konzipiert werden, die die entsprechend fein zu unterscheidenden Indikationen für eine hydroaktive Wundauflage innerhalb des Heilungsprozesses thematisieren und analysieren, um daraus auch Empfehlungen für einzelne Behandlungsfälle ableiten zu können. In der Praxis kommt es durchaus vor, dass pro Wunde mehrere hydroaktive Wundauflagen, je nach Stadium der Wunde, appliziert werden. Mit dieser Arbeit ist eine erweiterte Evidenz geschaffen worden, auf deren Grundlage eine erneute gesundheitspolitische Bewertung hydroaktiver Wundauflagen in der Versorgung des *Ulcus cruris* in Angriff genommen werden kann. Außerdem trägt sie dazu bei, die aktuelle Forschungslandschaft in ihrer vielschichtigen Gesamtheit zu erkennen und daraus neue Erkenntnisse zu ziehen, auch zur besseren Entscheidungsfindung bezüglich der Allokation der finanziellen Mittel auf gesundheitspolitischer Ebene und hat zum Ziel, Gerechtigkeit sowie Sinnhaftigkeit in der Verteilung zu fördern.

6. Zusammenfassung

Da das Ulcus cruris oft monatelang keinen typischen physiologischen Heilungsverlauf zeigt, ist die effektive Behandlung dieser chronischen Wunde von hoher klinischer und sozioökonomischer Bedeutung. In der Therapie bestehen vielfältige Optionen innerhalb der Kategorie hydroaktiver Wundauflagen, wobei offizielle Empfehlungen zu günstigeren konservativen Methoden tendieren.

Ein international anerkannter standardisierter Therapieablauf beim Ulcus cruris, ist langfristiges Ziel heutiger Forschung auf dem Gebiet chronischer Wunden. Auch vor dem Hintergrund, dass fast jede Wunde mit einer Wundauflage versorgt werden muss, trägt diese Arbeit, mithilfe metaanalytisch interpretierter Daten, zur Diskussion der bisher eher als wenig wirksam eingestuften hydroaktiven modernen Wundtherapie bei. Dabei wird die konservative passive Wundtherapie vergleichend einbezogen.

Die metaanalytische Auswertung der in dieser *systematischen Literaturrecherche* gesammelten Daten, bezieht jede aktuell verfügbare Evidenz mit ein, auch die niedrigeren Evidenzniveaus, um ein möglichst vollständiges Bild auch alltäglicher Behandlungssituationen zu erhalten.

Die Frage dieser Arbeit: "Wie stellt sich die Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konservativen Wundauflagen hinsichtlich eines kompletten Wundschlusses bei Ulcus cruris dar?" , wurde mit einer erweiterten metaanalytischen Auswertung untersucht, die neben randomisierten kontrollierten klinischen Studien auch kontrollierte Studien und nicht kontrollierte Beobachtungsstudien (Fallserien) mit in die Analyse aufnahm.

Die systematische Literaturrecherche ergab eine Anzahl von 77 relevanten Primärstudien mit insgesamt 6205 an Ulcus cruris erkrankten Patienten.

Bei Betrachtung der randomisierten kontrollierten Studien und kontrollierten klinischen Studien, ergab sich eine allgemeine Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen verglichen mit passiven Wundauflagen, mit einer um 39% erhöhten Abheilungschance bei Ulcus cruris (OR=1.39, KI=1.18-1.63, $p < 0.001$). Unter Einbeziehung der kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Beobachtungsstudien, erreichte die mittlere Abheilungsrate 33% (Rate=0.33, KI=0.27-0.39, $p < 0.0000$, odd=0.56), unabhängig von einer durchgeführten Kausaltherapie. Die Ergebnisse sind, unter Berücksichtigung des sehr langsamen und sehr oft unvollständigen physiologischen Heilungsverlaufs, klinisch relevant.

Die Arbeitshypothese, dass die Therapie des Ulcus cruris mit hydroaktiven Wundauflagen, bezüglich einer vollständigen Abheilung, passiven Wundauflagen überlegen ist, hat sich bestätigt, muss aber, auf den Einzelfall bezogen, differenziert betrachtet werden (Problem der Definition von Endpunkten, differenzierte Versorgung der Wundheilungsphasen) und bedarf in dieser Hinsicht weiterer hoch qualitativer Forschung (siehe 5.).

7. Anhang

7.1 Übersetzung der Zielparameter ins Englische

Tabelle 7.1-1 Übersetzung der Zielparameter ins Englische

Deutsch	Englisch
<i>Wundauflagen</i>	<i>Wound Dressings</i>
Aktivkohleverbände mit / ohne Silber	Activated charcoal dressings with/without silver Activated charcoal absorbent dressing Activated charcoal non-absorbent dressing
Aktive Wundauflagen	Active dressings Non-Active dressings
Alginate mit / ohne Silber	Alginate with/without silver
Antiseptische Wundauflagen mit / ohne Silber	Antiseptic dressings with/without silver
Antiseptische Wundauflagen mit / ohne Polyhexanid = Polyhydrochlorid	Antiseptic dressings with/without poly hydrochloride
Feinporige Polyurethanschaumverbände	Polyurethane foam dressings
Fettgaze (= mit Heilsalbe imprägniert)	Gauze (with healing ointment) Impregnated dressing
Folienverbände (semipermeable Transparentfolienverbände)	Foil dressings Permeable film dressing
Hyaluronsäure	Hyaluronan / hyaluronic acid
Hydrofaser/ -fiber mit/ohne Silber	Hydrofiber dressing with/without silver
Hydrogele in Gel-/Kompressenform mit/ohne Polyhexanid = Polyhydrochlorid	Hydrogel or hydrogel pads with/without poly hydrochloride
Hydrogele in Gel-/Kompressenform mit/ohne Octenidin = Octenidindihydrochlorid	Hydrogel or hydrogel pads with/without octenidine dihydrochloride
Hydrokapillarverbände mit/ohne Silber (Anwenderbeobachtungen)	Hydrocapillary dressing with/without silver
Hydrokolloidverbände mit/ohne Silber	Hydrocolloid dressings with/without silver
Hydrophobe Wundauflagen	Hydrophobic dressings
Hydropolymerverbände (Schaumverbände) mit/ohne Silber	Hydropolymer dressings (foam dressing) with/without silver
Hydropolymerverbände (Schaumverbände) mit/ohne Polyhexanid	Hydropolymer dressings (foam dressing) with/without poly hydrochloride
Hydropolymerverbände (Schaumverbände) mit/ohne Ibuprofen	Hydropolymer dressings (foam dressing) with/without ibuprofen

Kochsalz- bzw. Ringerkompressen	Sodium chloride solution pads /compress
Kollagenwundauflagen mit/ohne Silber	Collagen (wound) dressings with/without silver
Moderne Wundversorgung = „standardisierte hochentwickelte Wundauflagen“	Modern wound dressing = Standard advanced wound dressings (SAWDs)
Modulierender Salbenverband	Modulating ointment dressing
Proteasen	protease
Proteasen - modulierender Salbenverband	Protease modulating ointment Protease modulating dressing
Schaumverbände (Hydropolymerverbände)	Foam dressing
Schaumverband mit NOSF (Lipidkolloidmatrix) (NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor)	Foam dressing with TLC - NOSF
Semipermeable Transparentfolienverbände (Folienverbände)	Semipermeable film dressing Transparent semipermeable dressing
„standardisierte hoch entwickelte Wundauflagen“	Standard advanced wound dressings = SAWDs
Transparente Hydroaktivverbände	Hydroactive transparent dressing Hydroactive impregnated dressing
Vlieskompressen mit Superabsorber	Fleece compress / pad with superabsorbent
Wundauflagen aus feuchter Zellulose	Cellulose wound dressing
Wundauflagen zur Nasstherapie	Moist wound dressing
Wundschnellverbände	Patch Plaster Medical strip Repair patch

Diagnose	Diagnosis
Ulcus cruris venosum	venous leg ulcer, leg ulceration, crural ulcer, venous skin ulcer, varicose ulcer
Ulcus cruris arteriosum	arterial leg ulcer, arterial ischemic leg ulcer
Ulcus cruris mixtum	venous and arterial leg ulcer, mixed venous and arterial leg ulcer
Studiendesign	study design
Bericht	report
Brief	letter
Crossover-Test	crossover procedure
Doppelblind	double-blind method
Dreifachblind	triple-blind, treble-blind
Einfachblind	single-blind method
Fallserien	case series case study, case report
Folgepublikation	Follow-up publication ???
Klinische Studien	clinical trials
Kontrollierte klinische Studie	controlled clinical trial = CCT
Nicht kontrollierte klinische Studie	non-controlled clinical study, non-controlled clinical trial
Nicht randomisierte kontrollierte Studie	non-randomised controlled study = NRS
Prospektive Studie	prospective study
Randomisierte kontrollierte Studie	randomised controlled trial = RCT
Randomisiert	randomised
Zufällige Zuteilung	random allocation
Zusammenfassung	abstract

Ausschluss	NOT
Autologe Keratinozyten-Transplantation	Transplantation of autologous keratinocyte suspension
Biochirurgie (=Madentherapie)	bio surgery, larval therapy
Curapulse Plus (=Wasserstrahlreinigung)	Curapulse Plus
Elektrotherapie	electrotherapy
Lasertherapie	laser therapy
Lokale Unterdrucktherapie / Vakuumversiegelungstherapie	vacuum sealing
Stoßwellentherapie	shock wave therapy
Transplantation von Meshgraft / Spalthaut	split-skin graft, mesh graft
Ultraschallreinigung	ultrasonic cleaning
Ultraschall	ultrasound
Vakuumversiegelungstherapie	Vacuum sealing

7.2 Suchstrategien der verschiedenen Datenbanken

7.2.1 Suchstrategie zur Recherche in CINAHL

ODER-Verknüpfungen komplett so in das erste Feld kopieren (Programm reagiert sensibel auf Art der Anführungszeichen, mussten im Suchfeld selbst eingegeben werden):

"Bandages" OR "Occlusive Dressings" OR "Bandages, Hydrocolloid" OR "Hyaluronic Acid" OR "SAWD" OR "active dressing" OR "coal dressings" OR "activated charcoal dressings" OR "activated charcoal absorbent dressing" OR "activated charcoal non-absorbent dressing" OR "alginates" OR "antiseptic dressings" OR "polyurethane foam dressings" OR "impregnated dressing" OR "film dressing" OR "semipermeable transparent dressing" OR "permeable dressing" OR "hyaluronic acid" OR "hydrofiber dressing" OR "hydrogel pad" OR "hydrogel gauze" OR "hydrocapillary dressing" OR "hydrocolloid dressing" OR "hydrophobic dressing" OR "hydropolymer dressing" OR "hydropolymer foam dressing" OR "sodium chloride gauze" OR "sodium chloride solution pads" OR "saline gauze" OR "collagen dressing" OR "ointment dressing" OR "protease dressing" OR "protease ointment" OR "foam dressing" OR "Semipermeable film dressing" OR "transparent semipermeable dressing" OR "hydroactive impregnated dressing" OR "fleece pad" OR "moist wound dressing" OR "cellulose wound dressing" OR patch OR plaster OR "medical strip" OR "repair patch"

mit der UND-Verknüpfung die im Folgenden aufgeführten „Diagnosen“ genau so in ein neues Such-Feld darunter kopieren:

"Leg Ulcer" OR "Pressure Ulcer" OR "Diabetic Foot" OR "Ulcus cruris" OR "Foot Ulcer" OR "Skin Ulcer" OR "leg ulcer" OR "decubitus" OR "bedsore" OR "decubitus ulcer" OR "decubital ulcer" OR "pressure ulcer" OR "pressure sores" OR "diabetic foot" OR "diabetic foot syndrome" OR "diabetic foot ulcer" OR "foot ulcer" OR "skin ulcer" OR "ischemic ulcer" OR "Compressive ischemic ulcer" OR "venous leg ulcer" OR "leg ulceration" OR "crural ulcer" OR "venous skin ulcer" OR "varicose ulcer" OR "arterial leg ulcer" OR "arterial ischemic leg ulcer" OR "venous and arterial leg ulcer" OR "mixed venous and arterial leg ulcer"

mit der UND-Verknüpfung Folgendes genau so in ein neues Such-Feld darunter kopieren:

"dressing" OR "dressings" OR "treatment" OR "therapy" OR "intervention"

bei Eingabe folgender Limits: Human, English Language, exclude Medline record: Treffer:
110

bei Eingabe folgender Limits: Human, English Language: Treffer: 396

7.2.2 Suchstrategie zur Recherche in AHRQ

"Bandages" OR "Occlusive Dressings" OR "Bandages, Hydrocolloid" OR "Hyaluronic Acid" OR "SAWD" OR "active dressing" OR "coal dressings" OR "activated charcoal dressings" OR "activated charcoal absorbent dressing" OR "activated charcoal non-absorbent dressing" OR "alginates" OR "antiseptic dressings" OR "polyurethane foam dressings" OR "impregnated dressing" OR "film dressing" OR "semipermeable transparent dressing" OR "permeable dressing" OR "hyaluronic acid" OR "hydrofiber dressing" OR "hydrogel pad" OR "hydrogel gauze" OR "hydrocapillary dressing" OR "hydrocolloid dressing" OR "hydrophobic dressing" OR "hydropolymer dressing" OR "hydropolymer foam dressing" OR "sodium chloride gauze" OR "sodium chloride solution pads" OR "saline gauze" OR "collagen dressing" OR "ointment dressing" OR "protease dressing" OR "protease ointment" OR "foam dressing" OR "Semipermeable film dressing" OR "transparent semipermeable dressing" OR "hydroactive impregnated dressing" OR "fleece pad" OR "moist wound dressing" OR "cellulose wound dressing" OR patch OR plaster OR "medical strip" OR "repair patch"

7.2.3 Suchstrategie zur Recherche in OVID-SP (umfasst Medline und Embase)

OVID-SP – nur Ressource Embase:

ODER-Verknüpfungen komplett so in das erste Feld kopieren (Programm reagiert sensibel auf Art der Anführungszeichen, mussten im Suchfeld selbst eingegeben werden):

"Bandages" OR "Occlusive Dressings" OR "Bandages, Hydrocolloid" OR "Hyaluronic Acid" OR "SAWD" OR "active dressing" OR "coal dressings" OR "activated charcoal dressings" OR "activated charcoal absorbent dressing" OR "activated charcoal non-absorbent dressing" OR "alginates" OR "antiseptic dressings" OR "polyurethane foam dressings" OR "impregnated dressing" OR "film dressing" OR "semipermeable transparent dressing" OR "permeable dressing" OR "hyaluronic acid" OR "hydrofiber dressing" OR "hydrogel pad" OR "hydrogel gauze" OR "hydrocapillary dressing" OR "hydrocolloid dressing" OR "hydrophobic

dressing" OR "hydropolymer dressing" OR "hydropolymer foam dressing" OR "sodium chloride gauze" OR "sodium chloride solution pads" OR "saline gauze" OR "collagen dressing" OR "ointment dressing" OR "protease dressing" OR "protease ointment" OR "foam dressing" OR "Semipermeable film dressing" OR "transparent semipermeable dressing" OR "hydroactive impregnated dressing" OR "fleece pad" OR "moist wound dressing" OR "cellulose wound dressing" OR patch OR plaster OR "medical strip" OR "repair patch"

mit der UND-Verknüpfung die im Folgenden aufgeführten „Diagnosen“ genau so in ein neues Such-Feld darunter kopieren:

"Leg Ulcer" OR "Pressure Ulcer" OR "Diabetic Foot" OR "Ulcus cruris" OR "Foot Ulcer" OR "Skin Ulcer" OR "leg ulcer" OR "decubitus" OR "bedsore" OR "decubitus ulcer" OR "decubital ulcer" OR "pressure ulcer" OR "pressure sores" OR "diabetic foot" OR "diabetic foot syndrome" OR "diabetic foot ulcer" OR "foot ulcer" OR "skin ulcer" OR "ischemic ulcer" OR "Compressive ischemic ulcer" OR "venous leg ulcer" OR "leg ulceration" OR "crural ulcer" OR "venous skin ulcer" OR "varicose ulcer" OR "arterial leg ulcer" OR "arterial ischemic leg ulcer" OR "venous and arterial leg ulcer" OR "mixed venous and arterial leg ulcer"

mit der UND-Verknüpfung Folgendes genau so in ein neues Such-Feld darunter kopieren:

"dressing" OR "dressings" OR "treatment" OR "therapy" OR "intervention"

bei Eingabe der Limits: Human, English Language: Treffer: 758

Treffer ohne Limits: 1025

Treffer Embase + Journals@Ovid Fulltext + Your Journals@Ovid: 3685

7.2.4 Suchstrategie zur Recherche in ETRS

("Bandages" OR "Occlusive Dressings" OR "Bandages, Hydrocolloid" OR "Hyaluronic Acid" OR "SAWD" OR "active dressing" OR "coal dressings" OR "activated charcoal dressings" OR "activated charcoal absorbent dressing" OR "activated charcoal non-absorbent dressing" OR "alginates" OR "antiseptic dressings" OR "polyurethane foam dressings" OR "impregnated dressing" OR "film dressing" OR "semipermeable transparent dressing" OR "permeable dressing" OR "hyaluronic acid" OR "hydrofiber dressing" OR "hydrogel pad" OR

"hydrogel gauze" OR "hydrocapillary dressing" OR "hydrocolloid dressing" OR "hydrophobic dressing" OR "hydropolymer dressing" OR "hydropolymer foam dressing" OR "sodium chloride gauze" OR "sodium chloride solution pads" OR "saline gauze" OR "collagen dressing" OR "ointment dressing" OR "protease dressing" OR "protease ointment" OR "foam dressing" OR "Semipermeable film dressing" OR "transparent semipermeable dressing" OR "hydroactive impregnated dressing" OR "fleece pad" OR "moist wound dressing" OR "cellulose wound dressing" OR patch OR plaster OR "medical strip" OR "repair patch") AND ("Leg Ulcer" OR "Pressure Ulcer" OR "Diabetic Foot" OR "Ulcus cruris" OR "Foot Ulcer" OR "Skin Ulcer" OR "leg ulcer" OR "decubitus" OR "bedsore" OR "decubitus ulcer" OR "decubital ulcer" OR "pressure ulcer" OR "pressure sores" OR "diabetic foot" OR "diabetic foot syndrome" OR "diabetic foot ulcer" OR "foot ulcer" OR "skin ulcer" OR "ischemic ulcer" OR "Compressive ischemic ulcer" OR "venous leg ulcer" OR "leg ulceration" OR "crural ulcer" OR "venous skin ulcer" OR "varicose ulcer" OR "arterial leg ulcer" OR "arterial ischemic leg ulcer" OR "venous and arterial leg ulcer" OR "mixed venous and arterial leg ulcer") AND ("dressing" OR "dressings" OR "treatment" OR "therapy" OR "intervention")

7.2.5 Suchstrategie zur Recherche in DDG

Bandages, Occlusive Dressings, Hydrocolloid, Hyaluronic Acid, SAWD, active dressing, coal dressings, activated charcoal dressings, activated charcoal absorbent dressing, activated charcoal non-absorbent dressing, alginates, antiseptic dressings, polyurethane foam dressings, impregnated dressing, film dressing, semipermeable transparent dressings, permeable dressing, hyaluronic acid, hydrofiber dressing, hydrogel pad, hydrogel gauze, hydrocapillary dressing, hydrocolloid dressing, hydrophobic dressing, hydropolymer dressing, hydropolymer foam dressing, sodium chloride gauze, sodium chloride solution pads, saline gauze, collagen dressing, ointment dressing, protease dressing, protease ointment, foam dressing, Semipermeable film dressing, transparent semipermeable dressing, hydroactive impregnated dressing, fleece pad, moist wound dressing, cellulose wound dressing, patch, plaster, medical strip, repair patch

Leg Ulcer, Pressure Ulcer, Diabetic Foot, Ulcus cruris, Foot Ulcer, Skin Ulcer, leg ulcer, decubitus, bedsore, decubitus ulcer, decubital ulcer, pressure ulcer, pressure sores, diabetic foot, diabetic foot syndrome, diabetic foot ulcer, foot ulcer, skin ulcer, ischemic ulcer, Compressive ischemic ulcer, venous leg ulcer, leg ulceration, crural ulcer, venous skin ulcer, varicose ulcer, arterial leg ulcer, arterial ischemic leg ulcer, venous and arterial leg ulcer, mixed venous and arterial leg ulcer

7.2.6 Suchstrategie zur Recherche in Google

Hier mussten die einzelnen Begriffe per Hand eingegeben werden, da keine sinnvolle Verknüpfung zu passenden Ergebnissen führte

7.2.7 Suchstrategie zur Recherche in GoogleScholar

Auch hier mussten die einzelnen Begriffe per Hand eingegeben werden, da keine sinnvolle Verknüpfung zu passenden Ergebnissen führte.

Die Suchstrategien beinhalten für das Thema dieser Arbeit nicht relevante Zielparameter wie z.B. „Dekubitus“ oder „Diabetischer Fuss“, da im Zuge der Datensammlung und -auswertung ein größeres Gebiet der chronischen Wunden genutzt wurde, mit dem Hintergrund einer gegenseitigen Kontrolle für verschiedene Dissertationsvorhaben.

7.2.8 Suchstrategie zur Recherche in PubMed

("Bandages"[Mesh] OR "Occlusive Dressings"[Mesh] OR "Bandages, Hydrocolloid"[Mesh] OR "Hyaluronic Acid"[Mesh] OR "SAWD" OR "active dressing" OR "coal dressings" OR "activated charcoal dressings" OR "activated charcoal absorbent dressing" OR "activated charcoal non-absorbent dressing" OR "alginates" OR "antiseptic dressings" OR "polyurethane foam dressings" OR "impregnated dressing" OR "film dressing" OR "semipermeable transparent dressing" OR "permeable dressing" OR "hyaluronic acid" OR "hydrofiber dressing" OR "hydrogel pad" OR "hydrogel gauze" OR "hydrocapillary dressing" OR "hydrocolloid dressing" OR "hydrophobic dressing" OR "hydropolymer dressing" OR "hydropolymer foam dressing" OR "sodium chloride gauze" OR "sodium chloride solution pads" OR "saline gauze" OR "collagen dressing" OR "ointment dressing" OR "protease dressing" OR "protease ointment" OR "foam dressing" OR "Semi-permeable film dressing" OR "transparent semi-permeable dressing" OR "hydroactive impregnated dressing" OR "fleece pad" OR "moist wound dressing" OR "cellulose wound dressing" OR "patch" OR "plaster" OR "medical strip" OR "repair patch") AND ("Leg Ulcer"[Mesh] OR "Pressure Ulcer"[Mesh] OR "Diabetic Foot"[Mesh] OR "Ulcus cruris" OR "Foot Ulcer"[Mesh] OR "Skin Ulcer"[Mesh] OR "leg ulcer" OR "decubitus" OR "bedsore" OR "decubitus ulcer" OR "decubital ulcer" OR "pressure ulcer" OR "pressure sores" OR "diabetic foot" OR "diabetic foot syndrome" OR "diabetic foot ulcer" OR "foot ulcer" OR "skin ulcer" OR "ischemic ulcer" OR "Compressive ischemic ulcer" OR "venous leg ulcer" OR "leg ulceration" OR "crural ulcer" OR "venous skin ulcer" OR "varicose ulcer" OR "arterial leg ulcer" OR "arterial

ischemic leg ulcer” OR “venous and arterial leg ulcer” OR “mixed venous and arterial leg ulcer”) AND (“dressing” OR “dressings” OR “treatment” OR “therapy” OR “intervention”)

Limits Activated: Humans, English, French, German, Italian, Japanese, Russian, Spanish, Chinese, Dutch, Korean, Latin, Polish, Portuguese

7.3 In die Analyse eingeschlossene kontrollierte Primärstudien (Studien = 37)

Tabelle 7.3-1 Eingeschlossene Primärstudien (k=37)

Autor	Titel	Journal
Arnold TE	Prospective, Multicenter Study Of Managing Lower Extremity Venous Ulcers	Ann Vasc Surg. 1994 Jul;8(4):356-62.
Backhouse CM	Controlled Trial Of Occlusive Dressings In Healing Chronic Venous Ulcers	Br J Surg. 1987 Jul;74(7):626-7.
Beckert S	Efficacy of topical pale sulfonated shale oil in the treatment of venous leg ulcers: a randomized, controlled, multicenter study / Adding Topical Pale Sulfonated Shale Oil To Compression Therapy And Moist Wound Care Reduced Venous Leg Ulcer Size But Had No Effect On Complete Wound Healing After 20 Weeks	Evid Based Nurs 2006;9:86 doi:10.1136/ebn.9.3.86.
Blair SD	Do Dressings Influence The Healing Of Chronic Venous Ulcers?	Phlebology 1988;3:129-34
Callam MJ	Lothian And Forth Valley Leg Ulcer Healing Trial. Part 2: Knitted Viscose Dressing Versus A Hydrocellular Dressing In The Treatment Of Chronic Leg Ulceration	PHLEBOLOGY 1992;7(4):142-145
Cordts PR	A Prospective, Randomized Trial Of Unna'S Boot Versus Duoderm Cgf Hydroactive Dressing Plus Compression In The Management Of Venous Leg Ulcers	J Vasc Surg. 1992 Mar;15(3):480-6.
Eriksson G.	Comparison Of Two Occlusive Bandages In The Treatment Of Venous Leg Ulcers	Br J Dermatol. 1986 Feb;114(2):227-30.
Falanga V	Topical Use Of Human Recombinant Epidermal Growth Factor (H-Egf) In Venous Ulcers	J Dermatol Surg Oncol. 1992 Jul;18(7):604-6.
Hansson C	The Effects Of Cadexomer Iodine Paste In The Treatment Of Venous Leg Ulcers Compared With Hydrocolloid Dressing And Paraffin Gauze Dressing	International Journal of Dermatology Volume 37, Issue 5, pages 390–396, May 1998

Hansson C	Open, Non-Comparative, Multi-Centre Investigation Exploring The Tolerance Of An Absorbent Foam Dressing Containing Silver Used In Chronic Ulcers	199 International Journal of Dermatology Volume 37, Issue 5, pages 390–396, May 1998
He Q	A Prospective Study On Wound-Healing Hydrogel In Treating Chronic Venous Ulcer Of Lower Extremities	Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2008 Mar;22(3):311-3.
Jull A	Randomized Clinical Trial Of Honey-Impregnated Dressings For Venous Leg Ulcers	Br J Surg. 2008 Feb;95(2):175-82.
Kerstein MD	Outcomes Of Venous Ulcer Care: Results Of A Longitudinal Study	Ostomy Wound Manage. 2000 Jun;46(6):22-6, 28-9.
Kikta MJ	A Prospective, Randomized Trial Of Unna'S Boots Versus Hydroactive Dressing In The Treatment Of Venous Stasis Ulcers	J Vasc Surg. 1988 Mar;7(3):478-83.
Kordestani S	A Randomised Controlled Trial On The Effectiveness Of An Advanced Wound Dressing Used In Iran	J Wound Care. 2008 Jul;17(7):323-7.
Koksal C	Combination Of Hydrocolloid Dressing And Medical Compression Stockings Versus Unna'S Boot For The Treatment Of Venous Leg Ulcers	Swiss Med Wkly. 2003 Jun 28;133(25-26):364-8.
Leaper DJ	A community-and hospital-based comparative evaluation of Comfeel Ulcer Dressing for chronic leg ulcers	Journal of Dermatological Treatment, 1991 2:103-106
Mahmoud SM	Split-Skin Graft In The Management Of Diabetic Foot Ulcers.	Journal of wound care 2008 Jul;117(17):1303-6
Meredith K	Dressed to heal	Journal of District Nursing; 1988 7(3): 8-10.
Michaels JA	Randomized Controlled Trial And Cost-Effectiveness Analysis Of Silver-Donating Antimicrobial Dressings For Venous Leg Ulcers (Vulcan Trial)	Br J Surg. 2009 Oct;96(10):1147-56.
Michaels JA	A Prospective Randomised Controlled Trial And Economic Modelling Of Antimicrobial Silver Dressings Versus Non-Adherent	Health Technol Assess. 2009 Nov;13(56):1-114, iii.

	Control Dressings For Venous Leg Ulcers: The Vulcan Trial	
Moffat CJ	Randomized trial of an occlusive dressing in the reatment of chronic non-healing leg ulcers	Phlebology 1992, Volume 7, Issue 4, Page 105-107
Nelson EA	A randomised trial of a knitted viscose dressing and a hydrocolloid dressing in the treatment of chronic venous ulceration	Phlebology 1995; Suppl 1:913-914
Ohlsson P	A Comparison Of Saline- Gauze And Hydrocolloid Treatment In A Prospective, Randomized Study	Scand J Prim Health Care 1994 Dec;12(4):295-299
Ormiston MC,	Controlled Trial Of Iodosorb In Chronic Venous Ulcers	Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Aug 3;291(6491):308-10.
Romanelli M	Oasis Wound Matrix Versus Hyaloskin In The Treatment Of Difficult-To-Heal Wounds Of Mixed Arterial/Venous Aetiology	Int Wound J. 2007 Mar;4(1):3-7.
Romanelli M	Effect Of Amelogenin Extracellular Matrix Protein And Compression On Hard-To-Heal Venous Leg Ulcers: Follow-Up Data	J Wound Care. 2008 Jan;17(1):17-8, 20-3.
Rubin JR	Unna'S Boot Vs Polyurethane Foam Dressings For The Treatment Of Venous Ulceration. A Randomized Prospective Study.	Arch Surg. 1990 Apr;125(4):489-90.
Sikes E.	Evaluation Of A Transparent Dressing In The Treatment Of Stasis Ulcers Of The Lower Limb	J Enterostomal Ther. 1985 Jul-Aug;12(4):116-20.
Smith JM	A Randomized Trial Of Biofilm Dressing For Venous Leg Ulcers	PHLEBOLOGY 1992;7(3):108-113
Taddeucci P	An Evaluation Of Hyalofill-F Plus Compression Bandaging In The Treatment Of Chronic Venous Ulcers	J Wound Care. 2004 May;13(5):202-4.
Thomas S	Sorbsan in the management of leg ulcers	The Pharmaceutical Journal, December 2, 1989
Torregrossa F	Clinical Verification Of The Use Of Topical Hyaluronic Acid Under Non-Adhesive Gauze In The Therapy Of Torpid Ulcers	G Ital Dermatol Venereol. 1983 Jul-Aug;118(4):51-54
Tosti A,	Role Of Collagen In The Wound Healing Process. Clinical Experimentation Of A Dressing Of Non-Homologous Sterile Collagen	G Ital Dermatol Venereol. 1983 Sep-Oct;118(5):289-92.

Vin F	The healing properties of Promogran in venous leg ulcers	J Wound Care. 2002 Oct;11(9):335-41.
Winter A	Testing A Hydrocolloid	Nursing times,1990 Dec;86(50): 59-62
Wunderlich U	Treatment Of Venous Ulcera Cruris With Dry Wound Dressings. Phase Overlapping Use Of Silver Impregnated Activated Charcoal Xerodressing	Hautarzt. 1991 Jul;42(7):446-50.

8. Literaturverzeichnis

Arnoldi CC (1966), *Venous pressure in patients with valvular incompetence of the veins of the lower limb*. Acta Chir Scand 1966; 132:628-645

Augustin M (2001), Erfassung von Lebensqualität in dermatologischen Studien - Leitlinie der Subkommission "Pharmakoökonomie und Lebensqualität" [Recording of quality of life in dermatological studies. Guidelines of the Subcommission Pharmacoeconomics and Quality of Life]. Hautarzt 2001; 52: 697-700

Augustin M, Debus ES (2009), Herausgeber, *Moderne Wundversorgung*, Im Spannungsfeld zwischen Qualitätsanspruch, Zuständigkeiten und Sparzwang. Beruhend auf Vorträgen der Veranstaltung „Nationale Experten-Debatte: Zukunft der Wundversorgung. Wie ist ein effizientes Wundmanagement nach modernen Erkenntnissen möglich?“ Vorträge vom 04. Und 05. April 2008 in Hamburg, mhp-Verlag, Wiesbaden 2009

Augustin M (2010), Herberger K, et al.: *Quality of life evaluation in wounds: validation of the Freiburg Quality Assessment-wound module, a disease-specific instrument*. Int Wound J 7(6), 493-501, 2010

Augustin M (2011), Blome C, Zschocke I, Schäfer I, Koenig S, Rustenbach SJ, Herberger K, *Benefit evaluation in the therapy of chronic wounds from the patients' perspective—development and validation of a new method*; Article first published online: 08 DEC 2011, Wound Repair and Regeneration Volume 20, Issue 1, pages 8–14, January-February 2012

Augustin M (2011 - Dermatology), Rustenbach SJ, Debus S, Grams L, Münter KC, Tigges W, Schäfer E, Herberger K, *Quality of Care in Chronic Leg Ulcer in the Community: Introduction of Quality Indicators and a Scoring System*, Dermatology, 2011, 222:321-329

Augustin M (2012), *Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung*, Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen (ZEFQ) (2012) 106, 347-353

Augustin M (2012 – Lancet), Vanscheidt W, *Chronic Venous Leg Ulcers: The Future of Cell-based Therapies*. Lancet 2012; 380 (9846): 953-955

Augustin M (2013 – Wound Medicine), Mayer A, Goepel LM, Baade K, Heyer K, Herberger K, *Cumulative Life Course Impairment (CLCI): A New Concept to characterize persistent patient burden in chronic wounds*, Wound Medicine, 1 (2013) 2-6

Augustin M (2013), BVMed – Sonderveranstaltung vom 04.06.2013 in Bonn, „Moderne Wundversorgung zwischen Anspruch und Wirklichkeit - Diskussion um Evidenz und Wirtschaftlichkeit“, Metaanalyse zur Wirksamkeit moderner Wundauflagen: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Augustin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; www.youtube.com/watch?v=jL-Z1pqnbQ

AWMF-Leitlinie (2008) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. AWMF – online. Vom 15. November 2010. Nächste Überprüfung geplant Frühjahr 2013.

Becker R (2011), Kröger K, *Modern Wound Care from a socio-epidemiological perspective*. Wundmanagement 2011;1;15-21

Bello M (1999), Scriven M, Hartshorne T, London NJM, *Role of superficial venous surgery in the treatment of venous ulceration*, Br J Surg 1999;86(6), 755-9

Bergin SM (2006), Wraight P, *Silver based wound dressing and topical agents for treating diabetic foot ulcers*, Cochrane Database Syst Rev 2006; 1 :CD005082

Bouza (2005), Munoz A, Maria J, *Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: a systematic review*. Wound Repair Regen; 13: 218-29

Brizzio EO (2006), Blättler W, Rossi G, Chirinos A, Cantero I, Idiazabal G, Amsler F. *Healing venous ulcers with different modalities of leg compression*. Phlebologie 2006; 35: 349-55

Browse NL (1982), Burnand KG. *The cause of venous leg ulcers*. Lancet 1982; ii:243-245

Burnand KG (1977), O'Donnell TF, Thomas L, Browse NL. *The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers*. Surgery 1977;82:9-14

Butz (2006), Döring, *Forschungsmethoden und Evaluation – Für Human- und Sozialwissenschaftler*, 4. Auflage

BVMed (2011), *Einsatz von hydroaktiven Wundauflagen*, Informationsbroschüre Wirtschaftlichkeit und Gesundheitspolitik, BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e.V., September 2011

Centre of Evidence-based medicine (2009), *Levels of evidence*, Oxford, March 2009, <http://www.cebm.net/?o=1025>

Cooper H (1994), Hedges LV, *Research Synthesis as a Scientific Enterprise*, The Handbook of Research Synthesis

Cullum N (2002), Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. *Compression for venous leg ulcers (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 4 2002. Oxford: Update Software.

Debus ES (2011), Franzke N, Lang W, Hupp T, Augustin M, *Vaskuläre Versorgungsforschung in Deutschland*, Gefäßchirurgie, 2011, 16:332-337

DeCoster J (2009), *Meta-analysis Notes*, www.stat-help.com/notes.html

DGP (2008), Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. *Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum*. 53 LL (DGP) (Diagnosis and management of Ulcus cruris venosum) 52. In:Gin, editor. 2008

Diener H (2011), Herberger K, Larena-Avellaneda A, Kieback A, Radtke M, Augustin M, Pohlenz P, Schmelzle R, Debus ES, *Organisationsstrukturen moderner Wundversorgung, Das Comprehensive Wound Center (CWC) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*, Phlebologie, 2011, 40:322-333

Diener H (2011), Herberger K, Augustin M, Debus ES, *Management chronischer Wunden (Chronical Wound Management)*, Phlebologie 2011, 40:303-316

Dissemond J (2007), *Ulcus Cruris – Genese, Diagnostik und Therapie*, 2. Auflage, UNI-MED, Bremen, (ISBN 3895992984)

Dissemond J (2012), *Patienten mit chronischen Wunden: Oft hard-to-diagnose statt hard-to-heal*, HealthCare Journal 2012; 2: 4-5

Drinkmann A (1990), *Methodenkritische Untersuchungen zur Metaanalyse*, Weinheim: Deutscher Studien-Verlag.

Dumville JC (2012), Soares MO, O'Meara S, Cullum N, *Systematic review and mixed treatment comparison: dressing s to heal diabetic foot ulcers*, Diabetologia 2012;55:1902-1910

Eisend M (2004), *Metaanalyse – Einführung und kritische Diskussion*, <https://www.econstor.eu/dspace/bitstream/10419/49908/1/668827637.pdf>

Eliska O (2001), Eliskova M, *Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis*. Lymphology 2001 Sep; 34(3):111-23

Fleiss JL (2009), Berlin JA, *Effect sizes for dichotomous data*. In: Cooper H, Hedges LV (Hg.); *The Handbook of Research Synthesis and Meta-analysis 2nd Edition*. New York; S. 237-256

Flexikon (2014), DocCheck Flexikon, *Wundheilungsphasen*, <http://flexikon.doccheck.com/de/Wundheilungsphasen>, 2014

Glass GV (1976), *Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research*, Educational Researcher, 5, S. 3-8

Goossens A (2010), Cleenewerck MB, *New wound dressings: classification, tolerance*, Eur J Dermatol 2010; 20:24-26

Gottrup F (2010), Apelqvist J, Price P, *Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management*. Journal of Wound Care, Vol. 19, No. 6, June 2010

Hedges LV (1985), Olkin I, *Statistical Methods for Meta-Analysis*, Academic Press, first edition, August 11, 1985

Heit JA (2008), *The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:370-372

Herberger K (2011), Rustenbach SJ, Grams L, Münter KC, Schäfer E, Augustin M, *Quality-of-care for leg ulcers in the metropolitan area of Hamburg – a community-based study*. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Apr;26(4):495-502

Herberger K (2011 - Vasa), Rustenbach SJ, Haartje O, Blome C, Franzke N, Schäfer I, Radtke M, Augustin M, *Quality of life and satisfaction of patients with leg ulcers--results of a community-based study*. *Vasa* 2011 Mar;40(2):131-8

Hermanns, HJ (2013), *Das Ulcus cruris mixtum – vorrangig arteriell oder venös therapieren: pro venös*. *VasoMed*, 25. Jahrgang 1, 2013, 19. Bonner Venentage

Heyer K (2011/2012), *Metaanalyse zu Wundauflagen*, 2011/2012, IVDP, UKE Hamburg

Heyer K (2012), *Abschlussbericht „Metaanalyse zur Wirksamkeit moderner Wundauflagen“*, Stand 16.08.2012 Version III, IVDP, UKE Hamburg

Heyer K (2012), Storck M, Schmidt M, Herberger K, Imkamp U, Wild T, Debus S, Augustin M, *Aufbau und Betrieb des Europäischen Wundregisters (EWR)*. *Vasomed* 2012; 6: 319-321

Heyer K (2013), Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach SJ, *Effectiveness of Advanced versus Conventional Wound Dressing on Healing of Chronic Wounds: Systematic Review and Meta-Analysis*, *Dermatology*, May 22, 2013

Heyer K (2013), Augustin M, Protz K, Herberger K, Rustenbach SJ, *Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu passiven Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden*, *Wundmanagement*, 06/2013, Originalarbeit

Higgins JPT (2011), Green S, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org

Kjaer ML (2005), Sorensen LT, Karlsmark T et al., *Evaluation of the Quality of Venous Leg Ulcer Care given in a multidisciplinary specialist centre*. *J Wound Care* 2005, 14: 145-150

Läzer KL (2010), Sonntag M, Drazek R, Jaeschke RI, Hogueve C, *Einführung in die systematische Literaturrecherche mit den Datenbanken "PsycInfo", "PubMed" und "PEP – Psychoanalytic Electronic Publishing" sowie in das Literaturverwaltungsprogramm "Citavi"*, Universität Kassel, Institut für Psychoanalyse, 24. April 2010

Lipsey MW, Wilson DT (2001), *Practical Meta-Analysis*, Thousand Oaks, CA: Sage

Luetolf O (1993), Bull RH, Bates DO, Mortimer PS; *Capillary underperfusion in chronic venous insufficiency: a cause for leg ulceration?*. Br J Dermatol 1993;128:249-54

Maier W (2007), Möller H.-J., *Metanalysen*, Der Nervenarzt, September 2007, Volume 78, Issue 9, pages 1028 - 1036

Margolis DJ (2002), Bilker W, Santanna J, Baumgarten M, *Venous leg ulcer. Incidence and prevalence in the elderly*. J Am Acad Dermatol 2002;46:381-385

Mayer W (1994), Jochmann W, Partsch H, *Ulcus cruris: Abheilung unter konservativer Therapie*. Eine prospektive Studie. Wien. Med. Wschr.1994;44:250-252

McCulloch P (2002), Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D, *Randomised Trials in Surgery: problems and possible solutions*. BMJ; 324: 1448-1451

Moffatt C (2004), Franks PJ, Doherty DC, Martin R, Blewett R, Blewett R, Ross F. *Prevalence of leg ulceration in a London Population*. Q J Med 2004;97:431-437

Moffatt C (2004), Franks PJ, *Implementation of a leg ulcer strategy*. Br J Dermatol 2004, 151: 857-867

Moffatt C (2008), Vowden P, Augustin M: *Schwer heilende Wunden – ein ganzheitlicher Ansatz*. Editorial. EWMA position paper, May 2008

Moll, Ingrid (2010), *Dermatologie*, Thieme Verlag, Stuttgart. 7. Auflage 2010

Nelzén O (2007), *Epidemiology of venous ulcers*. in: Bergan JJ, Shortell CK (eds.). Venous Ulcers. Elsevier Academic Press 2007 1st ed., Burlington, San Diego, London, pp: 27-41

Nicolaides AN (2008), Allegra C, Bergan JJ, Bradbury A, Cairlos M, Carpentier P, Comerota A, Delis C, Eklof B, Fassiadis N, Georgiou N, Geroulakos N, Hoffmann U, Jantet G, Jawien A, Kakkos S, Kalodiki E (Editorial Secretary), Labropoulos N, Neglen P, Pappas P, Partsch H, Perrin M, Rabe E, Ramelet AA, Vayssairat M, Secretariat: Ioannidou E, Taft A. *Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines According to Scientific Evidence*. International Angiology 2008;27:1-59

Norris SL (2005), Atkins D, *Challenges in Using Nonrandomized Studie in Systematic Reviews of Treatment Interventions*, Annals of Internal Medicine, Volume 142, Number 12 (Part 2), Supplement, 21st of June, 2005

O'Meara S (2009), Cullum NA, Nelson EA, *Compression for Venous Leg Ulcers*, Cochrane Database Syst Rev, 2009

O'Meara S (2012), Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov, Review PMID: 23152202

Palfreyman S (1998), Lochiel R, Michaels JA. *A systematic review of compression therapy for venous leg ulcers*. Vascular Medicine 1998;3:301-313

Palfreyman S (2007), Nelson EA, Michaels JA. *Dressing for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis*, BMJ 2007; 335; 244-; originally published online 13 Jul 2007

Peter RU (2012), *Gastbeitrag: Gedanken zur normativen Kraft gesundheitspolitischer Neologismen. Wir sind Ärzte nicht „Behandler“!*, aus: Der Freie Zahnarzt (DFZ), Nr. 4 2012, Seite 17-18; Der Artikel von Prof. Ralf U. Peter (Medizinisches Versorgungszentrum Blausteinklinik) ist erstmals erschienen in: Der Deutsche Dermatologe.

Posnett J (2009), Gottrup F, Lundgren H, Saal G. *The resource impact of wounds on health-care providers in Europe*. J Wound Care 209;18:154-161

Protz K (2011), *Ulcus cruris venosum - Möglichkeiten der Patienteneduktion*. Pflegelexikon. Wund Management 2011; 5 (4): 200-203

Protz K (2011), *Machen Sie Druck - Kompression als Basis des Therapieerfolgs*. Heilberufe 2011; (63) 2: 21-22

Protz K (2011), *Moderne Wundversorgung*, München, Elsevier, 2011

Purwins S (2010), Herberger K, Debus ES, Rustenbach SJ, Pelzer P, Rabe E, Schäfer E, Stadler R, Augustin M, *Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany*. *International Wound Journal* (7)2: 97-102

Rabe E (2003), Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar Ch, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel K.H., *Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie*, *Phlebologie* 1, 2003

Rüggenberg JA (2007), Golbach U, *Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden in Deutschland*, Schriftenreihe / ISGF Institut für Systemforschung GmbH Kiel Bd. 2, Deutsche Nationalbibliographie, Kiel, 2007

Rustenbach S J (2003) *Metaanalyse – eine anwendungsorientierte Einführung*, 1. Aufl., 2003, Verlag Hans Huber, Bern

S3 Leitlinie 091-001 (2012), *Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz*, Stand 12.06.2012, Version 1, AWMF online

Shadish WR (2009), Haddock CK, *Combining estimates of effect size*; in Cooper H, Hedges LV (eds): *The Handbook of Research Synthesis*. New York, Sage, 2009, pp 245-260

SIGN (1998), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, The Care of Patients with chronic leg ulcer – a national clinical guideline*. Edinburgh 1998

Singh (2004), et altera: *Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on Hydrocolloid Occlusive Dressing Versus Conventional Gauze Dressing in the Healing of chronic Wounds*, *Asian Journal of Surgery*, 2004

Vanscheidt W (2010), *Feucht ist besser*, *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 29/2010, <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=34617>

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Kristina Heyer, die mir die Arbeit an dieser Dissertation, durch Vergabe des Themas, ermöglichte und mich mit geduldigem Rat und zuverlässiger Tat betreute und unterstützte. Entsprechend danke ich Herrn Prof. Dr. Matthias Augustin für die sehr gut strukturierte Zusammenarbeit innerhalb seines Instituts, die eine ausgezeichnete Betreuung der Promovierenden erst ermöglicht. Ebenso möchte ich meinen Dank für die sehr freundlichen und interessanten Kolloquien aussprechen, an denen ich zum Ende der Dissertation, aufgrund meiner Schwangerschaft und Elternzeit, leider nicht mehr im vollen Umfang teilnehmen konnte.

Großer Dank gebührt auch Herrn Dr. Ulrich Schäfer, der mit mir Wege fand, um nebenberuflich mit der Promotion beginnen zu können.

Meiner zahnärztlichen Kollegin und „Doktor-Schwester“ Mareen Bialy, möchte ich für die zusammenschweißende Kooperation während der Datensammlung zu Beginn und die motivierenden Treffen während der ganzen Dissertationszeit ganz herzlich danken.

Meinen Eltern Jörn und Ulrike Schmidt-Toepke, möchte ich von ganzem Herzen für all die verständnisvolle Unterstützung in den Jahren meiner Suche nach meiner „Berufung“ danken und die stete Hilfe bis zum Erreichen meiner Ziele.

Meinem Ehemann Gunter Großner, gebührt mein liebevoller Dank für all die Jahre, die er mich während meines Studiums geduldig in allen Bereichen ermunterte, unterstützte und vor allem mir die Freiheit ließ, um alles zu einem erfolgreichen Abschluss führen zu können.

Meiner Großtante Dorette Winkler, möchte ich von Herzen für ihre Unterstützung und Anteilnahme während meiner Studienzeit danken.

Nicht zuletzt möchte ich meinem jetzt noch so kleinen Sohn Goetz für seine geduldige „Mitarbeit“ während der letzten Phase der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

Tangstedt, im Juli 2014

Kristina Isabel Großner

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Kristina Isabel Großner (geb. Toepke)

Geburtsdatum 22.11.1979

Geburtsort Nürnberg

Staatsangehörigkeit deutsch

Schullaufbahn

1986 – 1990 Grundschule Pinzberg, Bayern

1990 – 1994 Ehrenbürggymnasium Forchheim,
mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig

1. Halbjahr 1994 Herder Gymnasium Forchheim,
musischer Zweig

1995 – 1999 Johanneum Gymnasium Lüneburg, Niedersachsen,
1999 Allgemeine Hochschulreife

Studium

1999 – 2001 Architektur, TU Braunschweig

2001 – 2002 Anglistik und Iberoromanistik, FAU Erlangen-Nürnberg

2002 – 2003 Humanmedizin, FAU Erlangen-Nürnberg

2004 – 2009 Zahnmedizin, UKE Hamburg, Examen: 2009

Dissertation

2010 – 2014 Wie stellt sich die Wirksamkeit hydroaktiver
Wundauflagen im Vergleich zu konservativen
Wundauflagen hinsichtlich eines kompletten Wundschlusses
bei Ulcus cruris dar?

Berufstätigkeit

2010 – 2011 Assistenz Zahnärztin in der Praxis für Zahnheilkunde
Dres. Schäfer & Partner, Körnerstrasse 34, Hamburg

2011 – 2012	Assistenz Zahnärztin und angestellte Zahnärztin in der Praxis Prütz & Dr. Tscheslog, Ziegelstrasse 47, Bad Segeberg
2012 – bis dato	Schwangerschaft, Geburt des 1. Sohnes und Elternzeit

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: