

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

IVDP – Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen hinsichtlich einer vollständigen Wundheilung bei Dekubitus und diabetischem Fuß:

Systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse

Dissertation

zur Erlangung eines Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Mareen Bialy
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.10.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. Jens Aberle

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Einleitung	10
1 Hintergrund	13
1.1 Definition und Pathogenese chronischer Wunden	13
1.1.1 Untergruppen chronischer Wunden.....	13
1.1.2 Faktoren chronischer Wundentstehung.....	13
1.1.3 Grundlegende Therapieziele bei chronischen Wunden	14
1.2 Definition und Pathogenese des Dekubitus	14
1.2.1 Prävalenz des Dekubitus	16
1.2.2 Diagnostik und Therapie des Dekubitus.....	16
1.3 Definition und Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms	16
1.3.1 Prävalenz des diabetischen Fußulcus.....	18
1.3.2 Diagnostik und Therapie des diabetischen Fußulcus	18
1.4 Wundauflagen.....	20
1.4.1 Wundheilungsphasen und Wundauflagen	22
1.5 Evidenz allgemein	24
1.6 Das aktuelle Evidenzproblem hydroaktiver Wundauflagen	26
2 Zielsetzung, Fragestellung und Arbeitshypothese der Dissertation	29
2.1 Prämisse	29
3 Material und Methoden	30
3.1 Studiendesign	30
3.1.1 Studiendesignparameter: Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Zielgrößen.....	32
3.1.1.1 Einschlusskriterien	32
3.1.1.2 Ausschlusskriterien	34
3.1.1.3 Zielgrößen	34
3.1.1.4 Statistisches Vorgehen u. Auswertungsstrategie der Meta-Analyse	35
3.2 Systematische Literaturrecherche	40
4 Ergebnisse	44
4.1 Die Meta-Analyse „Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden“	44
4.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	45

4.3	Deskription der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT)	47
4.4	Effekte der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT): Die Abheilungschancen	52
4.5	Deskription der kontrollierten Studien (RCTs, CCTs), sowie kontrollierter und unkontrollierter Beobachtungsstudien	56
4.6	Effekte der kontrollierten Studien (RCTs, CCTs) sowie kontrollierter und unkontrollierter Beobachtungsstudien	60
4.7	Publikationsbias	62
5	Diskussion	64
6	Zusammenfassung	68
7	Literaturverzeichnis	70
8	Danksagung	79
9	Anhang	80
9.1	Übersetzung der Zielparameter ins Englische	80
9.2	Suchalgorithmus: Suchstrategien der verschiedenen Datenbanken	83
9.2.1	Suchstrategie zur Recherche in CINAHL	83
9.2.2	Suchstrategie zur Recherche in AHRQ	84
9.2.3	Suchstrategie zur Recherche in OVID-SP (Medline und Embase)	84
9.2.4	Suchstrategie zur Recherche in ETRS	85
9.2.5	Suchstrategie zur Recherche in DDG	86
9.2.6	Suchstrategie zur Recherche in Google	86
9.2.7	Suchstrategie zur Recherche in GoogleScholar	86
9.2.8	Suchstrategie zur Recherche in PubMed	87
9.3	In die Analyse aufgenommene Studien (k=24)	88
10	Eidesstattliche Erklärung	90

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
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
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
RCT	Randomisierte klinische Studie (randomized controlled trial)
nRCT	Nicht randomisierte klinische Studie (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 (Vacuum Assisted Closure-Therapy)
WOCN	Wound Ostomy and Continence Nurses
WUWHS	Wound Ostomy and Continence Nurses

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.2-1:	Gefährdungsregionen Dekubitalulzera seitlich liegend, Rückenlage und sitzend (IGAP, Institut für Innovationen im Gesundheitswesen und angewandte Pflegeforschung e.V., 2012).....	15
Abbildung 4.1-1:	Identifizierung relevanter Publikationen in einem Flowchart.....	45
Abbildung 4.3-1:	Forest Plot der logarithmierten Odds Ratios für Dekubitus (k=24;n=2065).....	54
Abbildung 4.3-2:	Forest Plot der logarithmierten Odds Ratios für diabetischen Fuß (k=24;n=2065).....	55
Abbildung 4.5-1:	Forest plot der Abheilungsraten (k=66; n=4449).....	61
Abbildung 4.6-1:	Funnel-Plot der logarithmierten Odds Ratios (k=65; n= 5698).....	62
Abbildung 4.6-2:	Funnel-Plot der Odds im Modell festliegende Effekte (k=287;n=22504).....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1:	Schweregrade des Dekubitus (Hornstein 2002).....	15
Tabelle 1.3-1:	Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner (S-3 Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 23).....	17
Tabelle 1.5-1:	Level der Evidenz (Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2014)....	24
Tabelle 1.5-2:	Graduierung der Evidenz und Empfehlungsstärke (Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. 2012).....	26
Tabelle 1.6.1.1-1:	Bias-Formen der klinischen Forschung (Krukemeyer, Spiegel, 2005).....	33
Tabelle 4.2-1:	Verteilung der Studien- und Patientenzahl nach Diagnosegruppe (k=24; n=2065).....	47
Tabelle 4.2-2:	Verteilung des Studiendesigns (k=24; n=2065).....	48
Tabelle 4.2-3:	Herkunftsländer der Primärstudien (k=24; n=2065).....	48
Tabelle 4.2-4:	Angaben zur Kausaltherapie nach Diagnosegruppen (k=24; n=2065).....	48
Tabelle 4.2-5:	Geschlechterverteilung (k=24; n=2065).....	49
Tabelle 4.2-6:	Altersverteilung (k=24; n=2065).....	49
Tabelle 4.2-7:	Erkrankungsdauer in Monaten (k=24; n=2065).....	50
Tabelle 4.2-8:	Behandlungsdauer in Tagen (k=24; n=2065).....	50
Tabelle 4.2-9:	Verteilung der Produkte hydroaktiver Wundauflagen in den Studiengruppen (Verumgruppe) (k=24; n=2065).....	51
Tabelle 4.2-10:	Verteilung der Produkte konventioneller Wundauflagen in den Vergleichsgruppen (Kontrollgruppe) (k=24; n=2065).....	51
Tabelle 4.3-1:	Mittlere Odds ratios, Haupteffekte im zweifaktoriellen Integrationsmodell (fixed effect) (k=24; n=2065).....	52
Tabelle 4.3-2:	Primärstudien und logarithmierte Odds Ratios, Dekubitus (k=24; n=2065).....	53
Tabelle 4.3-3:	Primärstudien und logarithmierte Odds Ratios, diabetischer Fuß (k=24; n=2065).....	53
Tabelle 4.4-1:	Verteilung der Studien- und Patientenzahl nach Diagnosegruppe (k=66; n=4449).....	56
Tabelle 4.4-2:	Verteilung des Studiendesigns (k=66; n=4449).....	56

Tabelle 4.4-3:	Angaben zur Kausaltherapie nach Diagnosegruppen (k=66; n=4449).....	57
Tabelle 4.4-4:	Geschlechterverteilung (k=66; n=4449).....	57
Tabelle 4.4-5:	Altersverteilung (k=66; n=4449).....	57
Tabelle 4.4-6:	Erkrankungsdauer in Jahren (k=66; n=4449).....	58
Tabelle 4.4-7:	Behandlungsdauer in Tagen (k=66; n=4449).....	58
Tabelle 4.4-8:	Herkunftsländer der unkontrollierten Primärstudien (k=66; n=4449).....	59
Tabelle 4.4-9:	Verteilung der Produkte der hydroaktive Wundauflagen in den Studiengruppen (Verumgruppe) (k=66; n=4449).....	59

Einleitung

Eine Wunde wird als chronische Wunde definiert, wenn ein Integritätsverlust der Haut über einen definierten Zeitraum hinaus besteht, ohne dass eine Abheilung ersichtlich wird. Dieser Zeitraum kann je nach Definition zwischen vier und acht Wochen betragen (Rüttermann, 2013; Lippert, 2012). Die weltweit häufigsten chronischen Wunden manifestieren sich als Ulcus cruris, gefolgt vom diabetischen Fußsyndrom und dem Dekubitus (Dissemond, 2012). In Deutschland wird die Zahl der an chronischen Wunden leidenden Patienten von 1 bis circa 1,5 Millionen Menschen geschätzt (Heyer, 2014). Eine jährliche Neuerkrankungsrate von ca. 150.000 in Deutschland wird von Heyer et al. (2014) angegeben. Vor allem aufgrund der demografischen Entwicklung sind immer mehr Personen direkt oder indirekt betroffen.

Chronische Wunden sind mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden (Augustin et al., 2014; Augustin et al., 2012). Die Versorgung und die chronischen Wunden selbst sind, bis auf Ausnahmesituationen, mit teilweise sehr starken Schmerzen verbunden, welche somit eine schmerzlindernde Therapie erfordern (Augustin, 2013). Des Weiteren können chronische Wunden auch nach erfolgreichem Verschluss Funktionseinschränkungen langfristiger Art nach sich ziehen, da die chronischen Wunden über Monate, Jahre und vorwiegend ein Patientenleben lang Auswirkungen auf den Patienten haben können (Augustin, 2013). Häufig verursachen chronische Wunden zugleich erhebliche psychische Schwierigkeiten, die mit gewichtigen sozialen Folgen einhergehen, sodass explizit hierzu als die häufigsten Belastungen Schmerzen, Geruchs- und Exsudat-Belästigungen, Mobilitäts- und Aktivitätsminderungen, sowie Einschränkungen in der Kleider- und Schuhwahl genannt werden können (Protz, 2011).

Die Gesundheitspolitik fordert die Behandlung chronischer Wunden verstärkt auch unter sozioökonomischen Aspekten zu betrachten, da immer weniger finanzielle Mittel zur Verfügung stehen. Gerade vor dem bereits angesprochenen Hintergrund des demografischen Wandels, der die aktuell politisch fraktionsabhängig geforderte Verlängerung der Lebensarbeitszeit impliziert, zählt die Lösung des Problems der Heilung der chronischen Wunden zu den medizinisch wichtigen Themen der Gegenwart. Die Clusterstudie von Janssen et al. aus dem Jahr 2011, die nationale und internationale Studien integriert, zeigt, dass die Versorgung chronischer Wunden hohe Kosten verursacht. Diese werden vor allem durch lange Behandlungsdauer,

mangelnde Compliance, falsche Materialanwendung, unzureichende Diagnostik, stationäre Unterbringung, Wundinfektion, chronischen Krankheitsverlauf, die hohe Rezidiv-Neigung nach Abheilung und der Komorbidität der Patienten verursacht (Janssen, 2011; Brocatti, 2008). Die Krankenkassen geben, allein für Sachkosten, pro Jahr ca. 5 Milliarden Euro für die Therapie von chronischen Wunden aus (Nord, 2006). Die Forschung an hydroaktiven Wundauflagen erbrachte in den letzten Jahren viele Neuentwicklungen, welche in deren Erzeugung aber auch in deren Warenumsatz viele Kosten verursachen. Die Behandlung chronischer Wunden geht daher nicht nur mit hohen direkten, sondern auch mit hohen indirekten Kosten einher. Zu den indirekten Kosten können beispielsweise die Arbeitsunfähigkeit (=Produktivitätsverlust), Frührente, sowie hohe Versicherungskosten genannt werden (Stoffels-Weindorf et al., 2013). Der Zuwachs an neuen Produkten ist die größte Rechtfertigung für einen hohen Forschungsaufwand, gleichwohl primär teurere medizinische Interventionen immer nur dann wirtschaftlich sind, wenn diese mit einem (über-)proportional höheren Nutzen einhergehen (Augustin und Debus, 2009). Hieraus entsteht die Notwendigkeit, eine gerechte Verteilung der begrenzten Mittel (Allokation) herbeizuführen (Augustin und Debus, 2009).

Der diabetische Fuß und der Dekubitus zählen nach dem Ulcus cruris zu den häufigsten chronischen Wunden. Bei dieser Dissertation liegt das Augenmerk auf den Diagnosen diabetischer Fuß und Dekubitus. Dekubitus wird auch als Wundliegen bezeichnet und kommt häufig bei bettlägerigen Patienten in Pflegeheimen und Hospizen vor (Leffmann, 2002). Der diabetische Fuß ist eine häufige Folge des Diabetes mellitus, verbunden mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremität mit Infektion, Destruktion, bis hin zur Ulzeration tiefliegender Gewebeschichten (Spraul, 1999). Diese Wunden werden heute hauptsächlich auf zwei Arten therapiert, mit hydroaktiven Wundauflagen und mit konventionellen Wundauflagen. Hydroaktive Wundauflagen erzeugen über den vollständigen Therapieverlauf in den Wundheilungsphasen (Exsudations-, Granulations- und Epithelisierungsphase) ein feuchtes Wundmilieu. Die traditionelle Wundversorgung wird üblicherweise mit der trockenen Wundversorgung gleichgesetzt. Hier werden Mullkompressen oder befeuchtete Gaze verwendet, die mehrfach täglich erneuert werden müssen und zu einem Austrocknen der Wunde führen (BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V., 2011). Bereits 1962 hat Winter eine beschleunigte Wundheilung unter feuchtem Wundmilieu nachgewiesen, und 1979 zeigte Turner, dass die feuchte der trockenen Wundbehandlung überlegen ist.

Dennoch gibt es keine ausreichende Evidenz zur Bewertung der verschiedenen Wundauflagetypen. Eine höhere Wirksamkeit der hydroaktiven gegenüber konventionellen Wundauflagen wurde in jüngster Vergangenheit immer wieder infrage gestellt. Umstritten ist, ob die hydroaktiven oder die konventionellen Wundauflagen eine größere Wirksamkeit auf eine vollständige Wundheilung für Patienten, die von Dekubitus und diabetischem Fuß betroffen sind, mit sich bringen, oder ob die häufig günstigeren konventionellen Wundauflagen diese Forderung bereits erfüllen. Aus der Meta-Analyse des British Medical Journal (Palfreyman, 2007) geht hervor, dass keine Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen gegenüber konventioneller Wundversorgung besteht, und die Kosten für hydroaktive Wundauflagen nicht durch eine Evidenz für bessere Wirksamkeit belegt sind. Diese und weitere internationale Publikationen, wie Bergin et al. 2006, Dumville et al. 2011 und Singh et al. 2004 zeigen ein sehr heterogenes Bild hydroaktiver versus konventioneller Wundauflagen.

Die nicht gebührend breite Integration an vorhandenen Publikationen und die nicht ausreichende Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit der hydroaktiven im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen, sowie die aufgreifbaren Defizite der oben genannten Publikationen, gaben Anlass für die neue Meta-Analyse „Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden“ (Heyer et al., 2013). Grundlage für diese Meta-Analyse bildet die systematische Literaturrecherche, welche ihrerseits den Rahmen dieser Dissertation ergibt. Die systematische Literaturrecherche wurde, entgegen vorangegangener Publikationen, ausgedehnter angelegt und soll die gesamte publizierte Evidenz wiedergeben. Die systematische Literaturrecherche und der Literaturvergleich sind zu der Meta-Analyse interdependent. Aus diesem Grund werden systematische Literaturrecherche und Ergebnisse der Meta-Analyse in dieser Dissertation als Ganzes betrachtet und beschrieben. Die Ergebnisse der Meta-Analyse, welche von Epidemiologen und Statistikern des CVDerm fertiggestellt wurden, sind deskriptiv und metaanalytisch im Ergebnisteil erörtert und interpretiert.

Diese Dissertation soll zur Beantwortung der Frage der Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen versus konventioneller Wundauflagen beitragen. Die vollständige klinische Evidenz hydroaktiver Wundauflagen gegenüber der konventionellen Wundversorgung, bezüglich kompletter Wundheilung („Complete Healing“), bei den Diagnosen Dekubitus und diabetischer Fuß, soll ermittelt werden. Die komplette Abheilung ist als vollständig epithelisierte Wundfläche definiert.

1 Hintergrund

1.1 Definition und Pathogenese chronischer Wunden

Ein Integritätsverlust der Haut, mit einer fehlenden Abheilung innerhalb von vier (Rüttermann, 2013) bis acht (Lippert, 2012) Wochen, wird als chronische Wunde definiert. Jede Wunde, die trotz ursachenbezogener Therapie und konsequenter lokaler Behandlung noch keine Heilungstendenz aufweist, gilt als chronisch. Ausnahme ist eine großflächige offene Wunde ist, die vom Rand aus epithelisiert (Lippert, 2012). Für den kompletten Wundschluss benötigt diese, selbst unter guten Bedingungen, eine längere Zeit (Hatz et al., 1993).

1.1.1 Untergruppen chronischer Wunden

Chronische Wunden lassen sich nach Danzer (2009) in folgende Untergruppen einteilen:

- Dekubitus
- diabetisches Fußsyndrom (diabetischer Fuß, DFS)
- Ulcus cruris (venosum, arteriosum, mixtum,)
- postoperative Wundheilungsstörungen
- Tumorzellen

Diese Dissertation befasst sich ausschließlich mit den häufigen Diagnosen Dekubitus und diabetisches Fußsyndrom und stellt diese in Kapitel 1.2 und 1.3 prägnant vor.

1.1.2 Faktoren chronischer Wundentstehung

Nach Lawrence (1992) kann die Entstehung einer nicht heilenden Wunde intrinsische (regionale) und extrinsische (systemische) Faktoren zur Ursache haben. Zu den intrinsischen Faktoren gehören beispielsweise lokale Toxine, Wundinfektionen, Ischämie aufgrund lokalen Drucks und venöse Hypertension. Metabolische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, hereditäre Ursachen und Tumorerkrankungen werden hingegen zu den extrinsischen Faktoren gezählt.

Nach Lippert (2012) sind folgende drei Faktoren für die Pathogenese einer chronischen Wunde relevant:

- Primäre Kausalfaktoren: die chronische Grunderkrankung ist über 70% vaskulärer Genese
- Sekundäre lokale Störfaktoren: z.B. lokale Hypoxie, rezidivierende Infektionen, Fibrinpersistenz, Migrationsstörungen von Epithelzellen
- Tertiäre Begleitfaktoren: allgemeine systemische oder lokale Faktoren

1.1.3 Grundlegende Therapieziele bei chronischen Wunden

Der bei chronischen Wunden unterbrochene oder verzögerte Heilungsverlauf sollte in der Therapie wiederhergestellt werden, wobei die Einleitung der Kausaltherapie dabei erforderlich ist (AWMF, 2012; IQWiG, 2004). Bei jeder Entscheidung ist die Integration des aufgeklärten Patienten zu bedenken (AWMF, 2012). Die Förderung von Granulationsgewebe und der Erhalt eines feuchten Wundbetts sind, neben der Infektionskontrolle und der phasengerechten Wundbehandlung, wichtige Bestandteile in der Behandlung von chronischen Wunden (IQWiG, 2004). Die möglichst schnelle Abheilung der chronischen Wunde mit einem belastungsstabilen Narbenergebnis ist das Ziel der lokalen Wundtherapie. Ist eine Abheilung nicht möglich, ist wenigstens die Schaffung von Wundverhältnissen, welche einen operativen Wundverschluss ermöglichen, anzustreben (AWMF, 2012).

1.2 Definition und Pathogenese des Dekubitus

Der Begriff Dekubitus leitet sich aus dem lateinischen Wort decubare ab und bedeutet darniederliegen, womit ein „Sichdurchliegen“ gemeint ist. Dekubitalulzera entstehen durch druckinduzierte ischämische Hautschädigungen und haben eine sehr schlechte Heilungstendenz (Lippert, 2012; Füsgen, 1996). Sie entstehen vor allem an mit wenig Fettgewebe ausgestatteten Hautregionen, wie zum Beispiel über Knochenvorsprüngen. Die Ursache des Dekubitus ist die Druckeinwirkung, abhängig von dessen Höhe und Verweildauer. Der behinderte Blutfluss schränkt die Sauerstoffversorgung, die Ernährung und den Zellstoffwechsel ein. Schäden sind nach zwei bis vier Stunden (=Hypoxietoleranz der Haut) andauerndem Druck irreversibel und führen über Ulzeration schließlich zur Nekrose (Lippert, 2012; Füsgen, 1996). Bei gesunden Individuen kommt es als Folge des Druckschmerzes zu einer unwillkürlichen

Lageveränderung des Körpers, und somit zu einer Entlastung der zuvor komprimierten Region (Hornstein, 2002; Füsgen, 1996). Die Gefahr, einen Dekubitus zu entwickeln, besteht vor allem, wenn der Patient aus eigener Kraft nicht mehr in der Lage ist, eine Dislokation vorzunehmen, oder wenn der Druckschmerz als Warnsignal nicht mehr wahrgenommen werden kann (Hornstein, 2002). Abbildung 1.2-1 zeigt die wichtigsten Gefährdungsregionen für die Entstehung von Dekubitalulzera und Tabelle 1.2-1 die Einteilung der Schweregrade des Dekubitus.

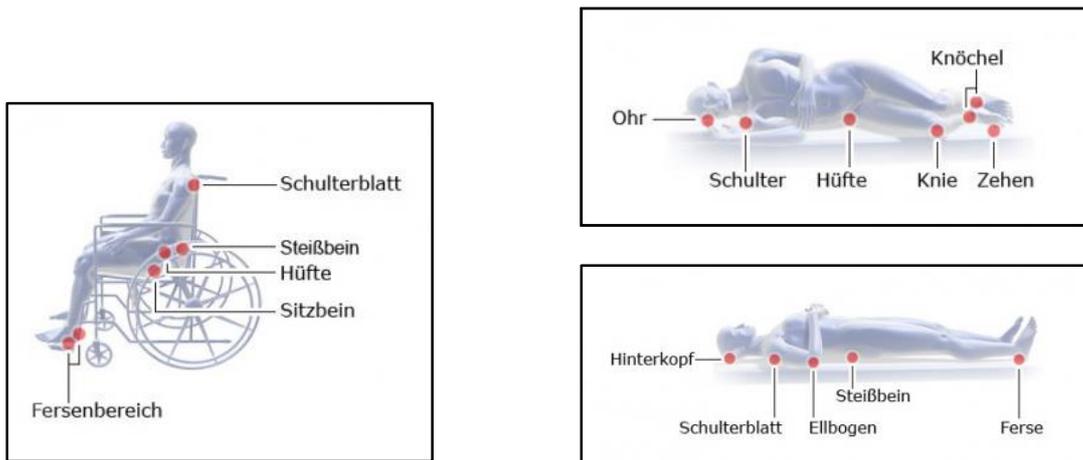


Abbildung 1.2-1: Gefährdungsregionen Dekubitalulzera seitlich liegend, Rückenlage und sitzend (nach IGAP Institut für Innovationen im Gesundheitswesen und angewandte Pflegeforschung e.V., 2012).

Tabelle 1.2-1: Schweregrade des Dekubitus (nach Hornstein 2002)

Grad I	Anämische Aufliegezone, bei Druckentlastung in scharf begrenzter Rötung übergehend (kaum schmerzhaft)
Grad II	Bei persistierendem Druck epidermodermale Dehiszenz (ggf. blasige Abhebung), Ablösung der Epidermis, nässender schmerzhafter Defekt mit Einbeziehung von Dermis-schichten. Lokale Infektanfälligkeit. Bei konsequenter Druckentlastung und adäquater Lokalbehandlung noch gute Ausheilung möglich (je nach Defekttiefe mit oder ohne oberflächlicher Narbe)
Grad III	Die Subcutis einbeziehender, an die Faszien heranreichender Defekt mit schwärzlichen Nekrosen. Faszien, ggf. Muskeln, Sehnen oder Bänder liegen frei.
Grad IV	Ausdehnung bis zum Periost und Knochen (oft bereits mit Osteomyelitis). Seitliche Ulcusausdehnung mit tiefen zerklüfteten Gewebstaschen

1.2.1 Prävalenz des Dekubitus

Die Diagnose Dekubitus gehört zu den gravierenden gesundheitlichen Problemen pflegebedürftiger Patienten (Schmidt, 2012). Die Prävalenz und die Inzidenz werden je nach Quelle mit sehr uneinheitlichen Zahlen angegeben. Im deutschen Bundesgebiet ist die Schwankungsbreite je nach Region und Art der Einrichtung erheblich und die Daten beruhen oft auf Hochrechnungen und Schätzwerten (Just et al., 2005). „Die tatsächliche Häufigkeit von Dekubitus in Deutschland ist nicht sicher anzugeben. Expertenschätzungen gehen von einer Prävalenz in deutschen Krankenhäusern von ca. 10% aus, in geriatrischen Kliniken und Altenheimen sogar von etwa 30% und bei Pflegebedürftigen in häuslicher Umgebung von ca. 20%“ (Leffmann, 2002).

1.2.2 Diagnostik und Therapie des Dekubitus

Vorab ist bei jeder Diagnostik die Anamnese des Patienten zu erheben. Zur Diagnostik ist die Klassifikation, bzw. der Grad des jeweiligen Stadiums, zu bestimmen, um eine phasengerechte Wundbehandlung einleiten zu können (Nortonskala, Bradenskala, Waterlowskala). Behandlungsziel ist die Heilung des Dekubitalulcus. Durch die kausale Therapie wird eine permanente und völlige Druckentlastung des betroffenen Gewebes eingeleitet und ein schnellstmögliches Debridement sämtlicher Nekrosen für das Minimieren eines Bakterienwachstums angestrebt (Hornstein, 2002). Die regelmäßige Umlagerung der Patienten, spätestens nach zwei Stunden, ist unumgänglich (Hornstein, 2002).

1.3 Definition und Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) bildet den Oberbegriff für Läsionen des Fußes bei Patienten mit Diabetes mellitus unter multiplen Faktoren. Der für den Diabetes mellitus charakteristisch lang anhaltende hohe Blutzuckerwert verursacht unbehandelt Folgeschäden an verschiedenen Organsystemen, wie zum Beispiel Makroangiopathie (Schädigung der Gefäße) oder Neuropathie (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010). Diese unterschiedlichen Ätiologien und Pathomechanismen, welche kausal für einen diabetischen Fußulcus verantwortlich sein können, führen bei erfolgloser oder verspäteter Therapie zu einer unumgänglichen Amputation der Extremität (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010).

Nach der nationalen S-3-Versorgungsleitlinie „Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ sind die Hauptrisikofaktoren für diabetesassoziierte Ulzerationen und schließlich Extremitätenamputationen:

- Diabetes (Dauer, Verlauf, schlechte Stoffwechseleinstellung)
- Neuropathie (sensorisch, motorisch, autonom)
- arterielle Verschlusskrankheit und deren Folgeerkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, Schlaganfall)
- Alter des Patienten.

Die Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner und der modifizierten Einteilung nach Wagner/Armstrong, welche eine an den Graden orientierte Therapie und die Einteilung der Untersuchungsbefunde ermöglicht, sind in Tabelle 1.3-1 und Tabelle 1.3-2 dargestellt. Beschrieben wird das Ausmaß der vorhandenen Gewebeerstörung nach Wagner (0-5), sowie Beschreibung von Infektion und Ischämie nach Armstrong (A-D).

Tabelle 1.3-1: Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner (S-3-Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 23)

Grad	Klinisches Bild
0	Keine Läsion, ggf. Fußdeformation oder Zellulitis
1	Oberflächliche Ulzeration
2	Tiefes Ulcus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehnen oder Knochen
3	Tiefes Ulcus mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel
4	Begrenzte Nekrose im Vorfuß- oder Fersenbein
5	Nekrose des gesamten Fußes

Tabelle 1.3-2: Einteilung des diabetischen Fuß nach Wagner/Armstrong (S-3-Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 33)

Armstrong-Stadium	Wagner Grad 0	Wagner Grad 1	Wagner Grad 2	Wagner Grad 3	Wagner Grad 4	Wagner Grad 5
A	Risikofuß/ prä- und postulzerativer Fuß	Oberflächliche Läsion	Läsion bis zu Sehnen od. Kapsel	Läsion bis Knochen u. Gelenke	Nekrose v. Fußteilen	Nekrose gesamter Fuß
B	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion
C	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie
D	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie

„Die Superinfektion ... führt zum Zusammenbruch der lokalen Infektabwehr, so dass Nekrosen mit Demarkierungen im Zehen- oder Vorfußbereich den Fuß verstümmeln (bei Tabes dorsalis als „Charcot-Fuß“ bezeichnet)“ (Hornstein, 2002, Seite 224).

1.3.1 Prävalenz des diabetischen Fußulcus

Die Prävalenz von Patienten mit Diabetes mellitus, ein Fußulcus zu entwickeln, beträgt 2 bis 10%, die Angaben über die Inzidenz liegt zwischen 2,2 bis 5,0% und 2 bis 6% pro Jahr (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010; Morbach et al., 2008). Allerdings beruhen diese Zahlen meist auf Daten aus Querschnittsuntersuchungen selektierter Patientenpopulationen diabetischer Personen, die tendenziell unter 50 Jahre alt sind. Für jüngere Patienten wurde die Prävalenz auf 1,7 bis 3,3% geschätzt, und im Vergleich dazu eine Prävalenz von 5 bis 10% bei Patienten angegeben, die älter als 50 Jahre alt waren, oder an Diabetes Typ 2 erkrankten (Morbach et al., 2008). „In Deutschland werden ca. 70 % aller Amputationen bei Diabetikern durchgeführt. Nach Zahlen der AOK aus dem Jahr 2001 sind dies mehr als 29000 Major- und Minoramputationen bei Diabetikern im Jahr. ... Neuere Publikationen lassen noch höhere Amputationszahlen vermuten“ (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 18).

1.3.2 Diagnostik und Therapie des diabetischen Fußulcus

Wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist die detaillierte Anamnese und Aufklärung des Patienten (Selbstuntersuchung, Schulung, Prävention), sowie der anschließenden Risikoklassifizierung, um die Regelmäßigkeit der ärztlichen Untersuchungen nach Tabelle 1.3.2-1 (folgende Seite) festzulegen zu können (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010). Die weiterführende Diagnostik beinhaltet die Gefäßdiagnostik und Diagnosestellung einer eventuell vorhandenen diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP) bzw. einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010).

Tabelle 1.3.2-1: Risikoklassifizierungssystem der International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) für das Auftreten von Fußläsionen (nach nationaler S-3-Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 20):

Kategorie	Befunde	Untersuchungen	Risikoeinstufung
0	keine sensorische Neuropathie	1 x jährlich	Niedriges Risiko
1	sensorische Neuropathie	1 x alle 6 Monate	Erhöhtes Risiko
2	sensorisch Neuropathie und Zeichen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder Fußdeformitäten	1 x alle 3 Monate	
3	früheres Ulkus	1 x alle 1 bis 3 Monate	Hohes Risiko

Basispfeiler der Therapie des diabetischen Fußsyndroms wurden in der nationalen S-3-Versorgungsleitlinie „Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ wie folgt beschrieben (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 27):

- Behandlung von Druckstellen und Ulzera und Behandlung von Infektionen (Druckentlastung, Debridement, Wundbehandlung, Infektionsbehandlung)
- Behandlung der pAVK (konservative Maßnahmen)
- Behandlung der diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP)
- Rehabilitationsmaßnahmen/Physikalische Therapie
- weitere therapeutische Maßnahmen (Podologie, Schuhversorgung)
- Behandlung der Polyneuropathie

Die Amputation ist für den Patienten ein Eingriff, der meist eine schlechte Prognose für den Heilungsverlauf hat. Da fast immer beide Beine des Patienten betroffen sind, führt die Amputation des einen zur Überbelastung des anderen Beines, mit einer schlechteren Prognose für das verbliebene Bein (Hornstein, 2002). „Die Überprüfung der Beinarterien ist bei Diabetikern mit Fußproblemen von höchster Bedeutung, da die arterielle Minderdurchblutung der Hauptrisikofaktor für die Majoramputation der Beine ist“ (nationale S-3-Versorgungsleitlinie, 2010, Seite 24).

1.4 Wundauflagen

In diesem Abschnitt werden die auf dem Markt erhältlichen Wundauflagen näher dargelegt. Gegenwärtig lassen sich die konventionellen Wundauflagen von den hydroaktiven Wundauflagen und aktive Wundauflagen (z.B. bakterienabsorbierende, antibakteriell imprägnierte Wundauflagen) sowie innovative Wundbehandlungen (z.B. Unterdruck-Wundtherapie, Elektrostimulation) voneinander differenzieren (BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V., 2011).

Hydroaktive Wundauflagen erzeugen über den vollständigen Therapieverlauf in den Wundheilungsphasen (Exsudations-, Granulations- und Epithelisierungsphase) ein feuchtes Wundmilieu. Ziel der hydroaktiven Wundbehandlung ist es, die zur Wundheilung erforderlichen Umgebungsbedingungen zu ermöglichen, um die Regeneration des Gewebes zu fördern. Die Voraussetzung für eine leichtere Bereitstellung von für den Zellaufbau erforderlichen Substanzen, und den Zellwandaufbau unterstützenden Vorgang, bietet ein feucht-warmes Milieu. In dieser Umgebung bildet sich kein fester Schorf, welcher für die konventionell trockene Wundheilung typisch ist. Daher wird die Granulation und Migration der Zellen auch nicht behindert (Brüggemann et al., 2009). Der Terminus „hydroaktive Wundauflagen“ ist nicht eindeutig definiert und wird partiell ebenso für feuchte Wundauflagen (Alginate, Hydrokolloide) verwendet (Brüggemann et al., 2009).

Die traditionelle Wundversorgung wird üblicherweise mit der trockenen Wundversorgung gleichgesetzt. Hier werden Mullkompressen oder befeuchtete Gaze verwendet, die mehrfach täglich erneuert werden müssen und zu einem Austrocknen der Wunde führen. Das Infektions- und Verletzungsrisiko, mit der Gefahr der Verklebung des Wundgrundes, ist bei der konventionellen Wundversorgung erhöht (BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V., 2011). Die Methode der Durchführung der konventionellen Wundbehandlung hat eine sehr große Variationsbreite, wobei ein allgemein gültiger und einheitlich definierter Standard nicht existiert (IQWiG, 2004).

Laut dem Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed) gehören folgende Wundauflagen der Gruppe hydroaktiver Wundversorgungsprodukte an, wobei Wundauflagen auch als Kombinationsprodukt verfügbar sind. Daher ist eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich:

- Alginate
- Hydrokolloide
- Hydrogele
- Hydrofaser (Hydrofiber)
- Schaumverbände
- Polymere/Hydropolymere
- Folien
- Nichthaftende Wundauflagen
- Aktivkohle-Wundauflagen
- Wundspülende Verbände
- Antimikrobielle Wundauflagen (z. B. mit Silber oder Polyhexanid)
- Kollagenhaltige Wundauflagen
- Wundauflagen mit Elektrodeneigenschaften (Elektrostimulation)
- Unterdruckwundtherapie (Negative Pressure Wound Therapy)

Größtenteils handelt es sich bei Wundauflagen um Medizinprodukte. Dies bedeutet, Wundauflagen fallen unter das Medizinproduktegesetz. Sie unterliegen im Rahmen ihrer CE-Zertifizierung weniger Regularien als Arzneimittel und müssen keinen Nutzen- / Schadennachweis erbringen (AWMF, 2012).

Die Produkte der hydroaktiven Wundversorgung, welche der systematischen Literaturrecherche und der neuen Meta-Analyse zugrunde gelegt wurden, sind aus dem Kapitel 3.1.1.1 Einschlusskriterien (Seite 32) zu entnehmen. Alle Wundauflagen sollten folgenden Anforderungen entsprechen (Brüggemann et al., 2009):

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

1.4.1 Wundheilungsphasen und Wundauflagen

Um die sogenannte phasengerechte Wundbehandlung nachvollziehen zu können, werden in diesem Abschnitt die Arten der Wundheilung und der Bezug zu hydroaktiver, beziehungsweise konventioneller, Wundtherapie angeschnitten. Die Einteilung der Wundheilung in verschiedene Phasen erfolgt zur Veranschaulichung. In vivo handelt es sich um eine Vielzahl simultan ablaufender Prozesse, in denen bestimmte Vorgänge des jeweiligen Prozesses überwiegen. Generell können zwei Arten der Wundheilung differenziert werden: Die primäre und die sekundäre Wundheilung. Bei ersterer finden sich gleichmäßige eng aneinander liegende Wundränder, wie beispielsweise bei Schnittwunden. Die primäre Wundheilung vollzieht sich bei nur wenige Stunden alten oder bei aseptischen Wunden (Operationen). Diese Wundheilung ist bereits nach ungefähr einer Woche abgeschlossen und hinterlässt kaum Narben (Brüggemann et al., 2009).

Die sekundäre Wundheilung erfolgt bei großflächigen oder infizierten Wunden, wie beispielsweise einer Verbrennung oder einer Wunddehiszenz. Diese Wunden heilen häufig langsam und schlecht ab. Ist nach ca. vier Wochen noch keine Heilungstendenz erkennbar, so wird diese Wunde bereits als chronische Wunde bezeichnet (Brüggemann et al., 2009). Primäre als auch sekundäre Wundheilung laufen in drei sich überschneidenden Phasen ab (Brüggemann et al., 2009):

- **Reinigungs- oder Exsudationsphase:** Es findet eine Ausschwemmung von Bakterien, Zelltrümmern und Fremdkörpern statt. Die Blutgerinnung wird aktiviert und ein Fibrinnetz wird ausgebildet. Makrophagen dringen in die Wunde ein und reinigen diese durch Phagozytose. Die gesamte Phase ist nach circa drei Tagen abgeschlossen.
- **Granulations- oder Proliferationsphase:** In dieser Phase werden die Substanzverluste durch Neubildung von Gewebe aufgefüllt. Fibroblasten bilden Kollagen aus, wodurch das neu entstehende Granulationsgewebe gefestigt wird. Durch migrierende Endothelzellen werden Kapillaren ausgebildet und Verbindungen zu den Blutgefäßen geschaffen. Hierdurch erscheint die Wunde tiefrot, gut durchblutet und feucht.
- **Regenerations- oder Epithelisierungsphase:** Das feuchte und gegen traumatische Einwirkung sehr empfindliche Granulationsgewebe verliert Wasser und bildet Gefäße zurück. Einwandernde Epithelzellen wachsen langsam vom Rand her ein. Durch Mitose wird die Zellschicht verstärkt und es kommt zum vollständigen Wundverschluss.

Während dieser Phasen können Nekrosen, infizierte, belegte, epithelisierende oder granulierende Wundzustände auftreten. Für die alternierenden Heilungsphasen und -zustände werden spezifische Wundaufgaben von den Herstellern angeboten. Diese sollen die speziellen Eigenschaften der Wundheilung unterstützen und beschleunigen (Brüggemann et al., 2009).

Die trockene Wundbehandlung resultiert aus der Aufnahme des Wundexsudats durch das Wundprodukt und der dementsprechenden Austrocknung der Wunde. Es kommt zur Ausbildung des trockenen Schorfs. Epithelzellen können schlechter in die Wunde einwandern und Makrophagen verbleiben ebenfalls nur im Randbereich der Wunde. Daher kann die Phagozytose nicht im gesamten Wundgebiet stattfinden (Brüggemann et al., 2009).

Bereits 1962 wurde durch Dr. George Winter nachgewiesen, dass ein feuchtes Wundmilieu zu einer beschleunigten Wundheilung führt und 1979 zeigte Turner, dass die feuchte Wundbehandlung der trockenen überlegen ist. Daher wird die hydroaktive Wundversorgung heute der konventionellen Wundversorgung vorgezogen (BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V., 2011).

1.5 Evidenz allgemein

Die Anwendung evidenzbasierter Medizin ist die gemeinhin angestrebte Vorgehensweise medizinischen Handelns. Nach der Cochrane Collaboration stellt die evidenzbasierte Medizin das Bestreben dar, bestmögliche externe Evidenz mit der internen Evidenz zu vereinigen (Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2012). Hierbei bedeutet externe Evidenz fremde Informationen über Behandlungsmöglichkeiten. Die interne Evidenz stellt die jeweilige individuelle Situation eines jeden Patienten dar. Die externe Evidenz lässt sich nach Validitätskriterien hierarchisch ordnen und ist in Tabelle 1.5-1 dargestellt. Sie bezieht sich auf die grundsätzliche Eignung eines Studiendesigns, durch Vermeidung systematischer Fehler (Bias), valide Ergebnisse zu erhalten (Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2014). Des Weiteren geht aus dieser Tabelle hervor, dass randomisierte Studien (RCTs) das höchste Level der Evidenz aufweisen.

Tabelle 1.5-1: Level der Evidenz (Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2014)

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Bereits 1972 stellte der Epidemiologe Archibald Cochrane fest, dass der Graben zwischen Forschung und Praxis immer größer würde. Wissen aus Studien ließ man für medizinische Entscheidungen außer acht, da die medizinische Literatur zu umfangreich und komplex geworden war (Cochrane, 1972). Dies hat sich in gegenwärtiger Zeit aufgrund des sich schnell verbreitenden Wissens über das Internet und der großen Anzahl der veröffentlichten Publikationen noch intensiviert. Die Koexistenz unterschiedlicher Systeme der Bewertung von Qualität und Empfehlungsstärke kann verwirren.

Seit dem Jahr 2000 hat sich daher die internationale Arbeitsgruppe GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) zur Aufgabe gemacht, diese zu ordnen, und weitere wichtige Aspekte, wie Relevanz und Durchführbarkeit, mit zu berücksichtigen. GRADE gewinnt international mehr und mehr an Bedeutung (Das Deutsche Cochrane Zentrum, 2014).

Die verschiedenen Qualitätsstufen der Evidenz in GRADE lassen sich von hoher zu sehr geringer Qualität einteilen und sind im folgenden in ihrer Bedeutung erläutert (Kunz, Burnand, Schünemann 2008):

Hohe Qualität:	Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt verändert
Mittlere Qualität:	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Behandlungseffekt
Geringe Qualität	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich auf unser Vertrauen in den beobachteten Behandlungseffekt auswirken. Wahrscheinlich ändert sich der Behandlungseffekt
Sehr geringe Qualität	Der beobachtete Behandlungseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet

Meta-Analysen geben einen Gesamtüberblick über die Evidenz verschiedener Studien zu einem Themengebiet. Eine Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse möglichst aller vorhandenen Studien zu einem bestimmten Thema zu analysieren. Die Studien werden durch eine systematische Literaturrecherche gesammelt und selektiert. Der systematischen Literaturrecherche entspringt ein gepoolter Datensatz, aus welchem die Meta-Analyse erfolgen kann. Ein vorher bestimmtes Studienergebnis, bzw. ein Endpunkt („Outcome“), oder auch mehrere Studienergebnisse werden mit anderen relevanten Informationen aus den Studien zusammengetragen und ein Gesamtergebnis aus allen Studien berechnet. Eine Meta-Analyse spiegelt durch ihre breite Berechnung und Integration vieler verschiedener Befunde den höchstanzustrebenden Grad der Evidenz wieder (Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. 2012). Dies wird aus Tabelle 1.5-2 ersichtlich.

Tabelle 1.5-2: Graduierung der Evidenz und Empfehlungsstärke (Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. 2012)

Studienqualität	Qualitätsstufe in GRADE	Empfehlung	Beschreibung
Systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse) oder RCT (Therapie)	High	A	„Soll“
RCT mit mittlerem Risiko für systematische Fehler	Moderate	B	„Sollte“
RCT mit hohem Risiko für systematische Fehler	Low	0	„Kann“

1.6 Das aktuelle Evidenzproblem hydroaktiver Wundauflagen

Die Datenlage, weder zur Evidenz hydroaktiver Wundauflagen für die Therapie von Dekubituspatienten und Patienten mit diabetischem Fuß, noch der Vergleich zu konventionellen Wundauflagen ist einheitlich vorhanden. Das Heranziehen gesicherter Studiendaten zu Diagnostik und Therapie dieser Diagnosen fällt bei der Suche nach entsprechender Literatur in internationalen Leitlinien, sowie in der Cochrane Library aufgrund der geringen Anzahl, äußerst klein aus, da die Majorität weder in Studien zu therapeutischen Nutzen, noch vergleichenden Wirksamkeitsstudien, nachgeprüft wurde (Augustin, Debus 2009).

Einigen Materialien und Materialkombinationen werden spezielle Eigenschaften zur besseren Heilung der chronischen Wunde zugesprochen. „Insbesondere von Herstellern werden oftmals wissenschaftlich nicht ausreichend belegte Produkteigenschaften propagiert“ (Brüggemann et al., 2009, Seite 44). In den vergangenen Jahren wurden einige systematische Reviews und Meta-Analysen veröffentlicht, welche sich mit dem Thema hydroaktive Wundauflagen befassten (Palfreyman et al., 2007; Bergin et al., 2006; Dumville et al., 2012; Singh et al., 2004; Bouza et al., 2005). Aus den Erkenntnissen dieser Publikationen ergeben sich allerdings sehr heterogene Schlussfolgerungen, wodurch Versorger und Behandler den hydroaktiven Wundauflagen eher restriktiv gegenüberstehen und den konventionellen Wundauflagen, aufgrund der geringeren finanziellen Ausgaben, den Vorzug geben. Diese Publikationen zeigen allerdings methodische Defizite, wovon einige im Folgenden näher erläutert werden sollen.

Bergin et al. (2006) publizierte eine Meta-Analyse, die silberhaltige Wundauflagen, Placebo, keine Wundauflage und anderen topische Wundauflagen bei Patienten der Diagnose diabetischer Fußulcus untersuchte. Die Einschlusskriterien sind aufgrund der Inklusion ausschließlich des diabetischen Fußes und der Behandlung mit einer silberhaltigen Wundauflage sehr eng. Das Vorgehen der Vorselektion potenzieller Studien wird ebenso nicht begründet, wie die Auswahl der Berichte und Studienmerkmale. Laut Bergin et al. ist aufgrund der schlechten Qualität der Studien keine Aussage zu der Studienfrage möglich, da keine Studie eingeschlossen werden konnte (Heyer, 2012). *Originalarbeit*: Bergin, S., Wraight, P.: Silver based wound dressing and topical agents for treating diabetic foot ulcers, 2006, Cochrane.

Dumville et al. (2011) zeigte in einem Review bei Patienten mit diabetischem Fußulcus die Wirksamkeit von verschiedenen Wundauflagen (Hydrogelverbände, larvale Wundauflagen, Wundauflagen mit Wachstumsfaktoren, herkömmliche Wundauflagen). Die Autoren begrenzten die Untersuchung auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), schlossen von 346 aber 341 aus. Dies bedeutet, die Analyse beschränkte sich auf nur fünf Studien. Dieser Ausschluss ist jedoch nicht nachvollziehbar beschrieben und einige Ergebnisse sind fehlerhaft in Darstellung und Beschriftung (Heyer, 2012). Die Autoren dieses Reviews kommen zu dem Ergebnis, dass Hydrogelverbände im Vergleich zu anderen Wundauflagen nicht überlegen sind. *Originalarbeit*: Dumville, JC. et al.: Hydrogel dressing for healing diabetic foot ulcers (Review), 2011, Cochrane.

Singh et al. (2004) untersuchte in einer Meta-Analyse bei Patienten mit Ulzera unterschiedlicher Genese die Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Hydrokolloidverbänden, verglichen mit herkömmlichen Gazeverbänden. Bei den integrierten Ulzera ist die Diagnose diabetischer Fuß nicht enthalten. Des Weiteren analysierte diese Meta-Analyse nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und kein anderes Studiendesign. Es wurden 72 von 83 RCTs ohne Begründung ausgeschlossen, womit nur elf Studien zur Analyse bereitstanden (Heyer, 2012). *Originalarbeit:* Singh et al.: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on Hydrocolloid Occlusive Dressing Versus Conventional Gauze Dressing in the Healing of Chronic Wounds, 2004, Asian Journal of Surgery.

Die uneinheitliche Datenlage zur Evidenz hydroaktiver Wundauflagen bei Dekubitus und diabetischem Fuß erklärt sich außerdem aus der Tatsache, dass chronische Wunden eine sehr heterogene Gruppe verschiedener Problemwunden mit unterschiedlichen Grunderkrankungen darstellen (Augustin, Debus 2009). Daher ist das Therapiespektrum ebenfalls heterogen und reicht von einer Vielzahl lokaler Therapien über systemische Therapien, bis hin zu physikalischen und operativen Verfahren. Nur ein kleiner Teil der bei chronischen Wunden eingesetzten Verfahren wurde in randomisierten kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit geprüft (Augustin, Debus 2009). Dennoch erzielt jede Studie einen Erkenntnisgewinn. „Es wäre versorgerisch fatal, die weniger abgesicherten Verfahren der Evidenzstufe 3 und 4 abzuwerten und aus der Versorgung zu eliminieren“ (Augustin, Debus 2009). Es geht laut Augustin 2009 vielmehr darum, nach dem Prinzip der „besten Evidenz“ erste Studiendaten und Expertenerfahrungen zusammenzuführen. Demnach bilden Leitlinien eine „Brücke“ zwischen der Versorgungsnotwendigkeit und den hohen Anforderungen an die Evidenz.

Aufgrund des beschriebenen möglichen Erkenntnisgewinns aus Studien geringerer Evidenz, bzw. Qualität, sind in der Meta-Analyse von Heyer et al. 2013 im Vorhinein bewusst Studien vermeintlich minderer Qualität nicht anfänglich ausgeschlossen worden.

2 Zielsetzung, Fragestellung und Arbeitshypothese der Dissertation

Ziel dieser Dissertation ist es, die vollständige klinische Evidenz hydroaktiver Wundauflagen gegenüber der konventionellen Wundversorgung, bezüglich kompletter Wundheilung („Complete Healing“), bei den Diagnosen Dekubitus und diabetischer Fuß, zu ermitteln. Ziel der Literaturstudie ist es, durch die angewendete systematische Literaturrecherche, eine Analysegrundlage für die Meta-Analyse „Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden“ (Heyer et al., 2013) zu schaffen.

Wie stellt sich die Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen, hinsichtlich eines kompletten Wundschlusses, bei Dekubitus und diabetischem Fuß nach systematischer Literaturrecherche und Meta-Analyse dar? Welche Studien eignen sich als Grundlage für die Meta-Analyse?

Die Arbeitshypothese lautet: Eine Therapie von Dekubitus und diabetischem Fuß mit hydroaktiven Wundauflagen ist hinsichtlich Abheilungsrate („Complete Healing“) den konventionellen Wundauflagen überlegen.

2.1 Prämisse

Grundlage der Meta-Analyse ist die systematische Literaturrecherche, welche ihrerseits im Fokus dieser Dissertation steht. Hierbei sollte beachtet werden, dass die systematische Literaturrecherche und die Meta-Analyse interdependent sind und deshalb als Ganzes betrachtet werden. Aus diesem Grund werden in dieser Dissertation Literaturrecherche und Ergebnisse der Meta-Analyse verbunden. Die systematische Literaturrecherche wurde von mir und Kristina Grossner als unabhängig voneinander arbeitende Gutachter durchgeführt. Auf die ausführliche Ausführung der statistischen Analyse und der Sensitivitätsanalyse wird in dieser Dissertation verzichtet. Eine breiter angelegte systematische Literaturrecherche gegenüber vorangegangener Publikationen soll die gesamte publizierte Evidenz wiedergeben. Dies soll in der anschließenden Meta-Analyse „Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden“ (Heyer et al., 2013) statistisch untermauert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Um die Zielsetzung dieser Arbeit durchführen zu können, wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche (Desk Research) als essenzielle Grundlage für die Meta-Analyse geschaffen. Um eine hochwertige Meta-Analyse erstellen zu können, sollten nach Sauerland (2004) die folgenden Punkte erfüllt werden. Zunächst wird das *Ziel* festgelegt und ein *prospektives Protokoll* formuliert. Dieses prospektive Protokoll sollte eingehalten werden, da andernfalls die Gefahr besteht a posteriori verfälschte Ergebnisse zu liefern. Abweichungen vom Protokoll sind als solche zu deklarieren. Bei vorliegender Arbeit wurde den vorangegangenen Forderungen entsprochen: A priori wurde das gesamte methodische Vorgehen definiert und mittels eines Studienprotokolls festgehalten. Die Ausführungsbestimmungen wurden unter Einhaltung bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien und Definition von Zielparametern festgelegt, welche in Kapitel 3.1.1 erläutert werden. Eine Differenzierung bzw. Kategorisierung von hydroaktiven versus konventionellen Wundauflagen wurde exakt durchgeführt und im Studienprotokoll dokumentiert, wobei die Klassifikation der Wundauflagen auf aktuellen Veröffentlichungen von Protz (2011) und Goossens (2010) beruhen. Als nächster Schritt erfolgte die *Literatursuche* (systematische Literaturrecherche) mit anschließender *Bewertung der Studien* und entsprechender Datenextraktion. Bezüglich eines hohen Evidenzgrades dieser Dissertation zu Grunde liegender Untersuchungen, wurden vor allem randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschlossen. RCTs sind gemäß dem Deutschen Cochrane Zentrum (2014) auf der höchsten Evidenzstufe anzusiedeln, und liefern die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung der Wirksamkeit von hydroaktiven Wundauflagen bei Dekubitus und diabetischem Fuß. Voraussetzung dafür ist, selbstverständlich die jeweils methodisch korrekte und adäquate Vorgehensweise, welche mit der geringsten Ergebnisunsicherheit einhergeht. Eine geeignete Ergänzung zu den nur marginal vorhandenen Publikationen mit hohem Evidenzniveau bringt der Einschluss von Beobachtungsstudien oder nicht randomisierter Interventionsstudien (Norris, 2005; McCulloch, 2002). Neben kontrollierten klinischen Studien hoher Evidenz wurden für diese Untersuchung auch kontrollierte, sowie unkontrollierte Beobachtungsstudien einbezogen. Dies liegt darin begründet, keine wichtigen in vorherigen Publikationen unbeachteten, ausselektierten Ergebnisse zu übersehen und ungewollt auszuschließen. Aus diesem Grund wurden Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe,

wie Fallserien und Querschnittstudien, Evaluationsstudien, Fall-Kontroll-Studien, prospektiv und retrospektiv vergleichende Kohortenstudien, und kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung (CCTs) eingeschlossen, auch wenn letztere ein inadäquates Concealment aufweisen. Durch diese versorgungswissenschaftliche Perspektive kann eine höhere externe Validität erreicht werden (Augustin et al., 2013). Des Weiteren können daraus verallgemeinerbare Angaben zur Gesamtversorgung von chronischen Wunden gemacht werden. Aus diesen Daten wurden inhaltliche und biometrische Details extrahiert und ein gepoolter Datensatz erstellt, um eine neue Meta-Analyse erstellen zu können. In dieser Meta-Analyse wurden publizierte Studien zu Patienten mit den chronischen Wunden Dekubitus und diabetischer Fuß eingeschlossen, sobald eine hydroaktive Wundbehandlung angewendet wurde.

Um eine umfassende kritische Prüfung (Critical Appraisal) durchführen zu können wurden spezifische Suchalgorithmen erstellt und übersetzt (Kapitel 10.2 ff.). Die letzten drei Schritte enthalten die *statistische Analyse*, die *Sensitivitätsanalyse* und schließlich die *Interpretation*. Die gefundenen Daten wurden anhand der genannten Determinationen aus relevanten Datenbanken profund selektiert, statistisch codiert und final metaanalytisch berechnet.

Das Vorgehen im Rahmen des hier durchgeführten Desk Research (Sekundärforschung) gliedert sich demnach komprimiert wie folgt:

- Systematische Literaturrecherche zweier unabhängig voneinander arbeitender Gutachter (Kristina Grossner und Mareen Bialy)
- Erweiterter Einschluss wissenschaftlicher Publikationen (nicht randomisierte kontrollierte klinische Studien, sowie kontrollierte und unkontrollierte Interventions- und Beobachtungsstudien)
- Schaffung eines gepoolten Datensatzes (Mitarbeiter des CVderm)
- Erstellung einer Meta-Analyse (Mitarbeiter des CVderm)

3.1.1 Studiendesignparameter:

Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Zielgrößen

3.1.1.1 Einschlusskriterien

Die Parameter dieser Untersuchung sind verwendete Wundauflagen bei chronischen Wunden mit den spezifischen Diagnosen diabetisches Fußsyndrom und Dekubitus. Eingeschlossen wurden Studien, sofern eine Gegenüberstellung konventioneller versus hydroaktiver Wundauflagen untersuchte, oder hydroaktive Wundauflagen einer anderen Untersuchungsmethode, wie z.B. Unnaboot verglich, aber immer wenigstens hydroaktive Wundauflagen behandelte. Folgepublikationen wurden auf ihren zusätzlichen Informationsgehalt, wie vollständiger Darstellung und längster Nachbeobachtungsdauer, einmalig berücksichtigt.

Folgende Produkte der hydroaktiven Wundversorgung wurden in die Meta-Analyse einbezogen und gegenübergestellt:

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

Produkte der konventionellen Wundversorgung, welche in diese Recherche aufgenommen wurden sind:

- Fettgaze/Wunddistanzgitter
- Kompressen, ggf. mit Ringerlösung
- Wundschnellverbände

Publizierte Studien in den Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch, Spanisch, Chinesisch, Dänisch, Latein, Portugiesisch, Koreanisch wurden eingeschlossen. Chinesische Studien wurden beispielsweise von einem externen Sachverständigen mit medizinischer Expertise und Chinesisch als Muttersprache übersetzt. Randomisierte, nicht randomisierte klinische Studien (RCTs), Fallserien, kontrollierte und nicht kontrollierte klinische Studien (CCTs), wurden ebenfalls in die metaanalytische Berechnung mit aufgenommen. Um in einer Meta-Analyse integriert werden zu können, muss eine Studie verschiedene Kriterien erfüllen. Hierzu gibt es Empfehlungen von verschiedenen Organisationen wie z.B. Cochrane. Siehe dazu auch Kapitel 1.7 „Das aktuelle Evidenzproblem hydroaktiver Wundauflagen“. In der Meta-Analyse, die aus der Recherche für diese Dissertation folgte, werden folgende Empfehlungen berücksichtigt:

- The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group (EPOC) data collection checklist (including quality assessment for multiple study designs) ((EPOC), Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group 2002)
- The Cochrane Non Randomised Studies Methods Group (NRSMG) checklist (to include data extraction and quality assessment of nonrandomised studies) (The UK Cochrane Centre, United Kingdom. 2007)
- CRD Report (CRD's guidance for undertaking reviews in health care, 2008)
- CONSORT- Statement (Randomisierte klinische Therapiestudie)
- Trend – Statement (nicht randomisierte Interventionsstudie)
- Prisma – Statement (randomisierte kontrollierte klinische Studie) früher QUOROM
- STROBE – Statement (Beobachtungsstudien)
- Cochrane Handbook. Chapter 13: Including non-randomized studies, 2009
- Downs and Black, 1998: The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions

3.1.1.2 Ausschlusskriterien

Studien mit fehlerhaften, bzw. fehlenden Daten, z.B. Fallzahl, wurden ebenso wie tierexperimentelle Studien, Dubletten, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation nicht berücksichtigt. Studien in den Sprachen Polnisch, Tschechisch, Japanisch und Russisch wurden ausgeschlossen. Verbrennungswunden, traumatische Wunden und postoperative Wunden wurden, auch bei Chronifizierung, ausgeschlossen, wenn hydroaktive mit konventionellen Wundauflagen in der vorliegenden Studie untersucht wurden, da nur die chronischen Wunden entsprechend der Diagnosen diabetischer Fuß und Dekubitus beleuchtet werden sollen. Bezüglich der hydroaktiven Wundauflagen in speziellen lokalen Verfahren wurden bei dieser Meta-Analyse die Vakuumversiegelungstherapie, Elektrotherapie, Biochirurgie (Madenentherapie, Ultraschall-Reinigung, Transplantation von Meshgraft/Spalthaut, Autologe Keratinozyten-Transplantation, Stoßwellentherapie, Lasertherapie und die Curapulse Plus (Wasserstrahlreinigung), ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Publikationen, die nicht als Volltext verfügbar waren, aus der meta-analytischen Betrachtung ausgeschlossen. Dies impliziert den Ausschluss von Reviews, keiner vorhandenen Originalarbeit, nur vorhandenem Abstract, Publikationen ohne Effektberechnung, nicht beantworteter Fragestellung und nicht zugänglichen Publikationen.

3.1.1.3 Zielgrößen

Aus den eingeschlossenen Studien der potentiellen Primärstudien wurden folgende wichtige biometrische und inhaltliche Details extrahiert:

- Studiendesign, Allgemeine Studienmerkmale, Qualitätsmerkmale der Studie
- Soziodemografische Patientenmerkmale
- Diagnose, Klinische Merkmale, Angaben zur Therapie, Liegedauer (Stationär)
- Wundgröße, Abheilungsstatus, Gewebebeschaffenheit, Geruch, Exsudat, Infektionsrate
- Kausaltherapie
- Zufriedenheit, Lebensqualität und Schmerzen

3.1.1.4 Statistisches Vorgehen und Auswertungsstrategie der Meta-Analyse

Die Meta-Analyse bezeichnet eine Gruppe von Verfahren, die den aktuellen Forschungsstand zu einer Fragestellung zusammenfasst, indem sie die empirischen Einzelergebnisse inhaltlich homogener Primärstudien statistisch aggregiert. Dabei kann überprüft werden ob ein fraglicher Effekt in der Population vorliegt und wie groß er ist. Insbesondere wird damit die Frage nach der Wirksamkeit einer Maßnahme oder eines Treatments untersucht. Die Berechnung eines universellen Effektgrößenmaßes erlaubt den Vergleich und die Integration von Ergebnissen unterschiedlicher Primärstudien und Messverfahren, wobei durch die Mittelung der Effektgrößen aller einbezogenen Studien der „wahre“ Effekt einer Maßnahme ermittelt werden kann (Bortz, Döring, 2006). Effektgrößen sind ein Maß für die Stärke eines Zusammenhangs oder Unterschieds von Variablen (Bortz, Döring, 2006).

Das „Outcome“ der Meta-Analyse ist als die komplette Abheilung (Complete Healing) der chronischen Wunde Dekubitus und diabetischem Fußulcus definiert. Dieser Zielparameter gilt international als „Goldstandard“ der Effektivitätsforschung in der Therapie von chronischen Wunden. Für die Effekte wurde als Effektmaß das Odds Ratio (OR) bestimmt. Nach Logarithmierung wurden ihre Varianzen, Standardfehler und Konfidenzintervalle bestimmt (Hedges, Olkin, 1985; Rustenbach, 2003). Die Drop-outs wurden als nicht abgeheilt gewertet, was bedeutet, dass der Stichprobenumfang des Patientenkollektivs wie zu Studienbeginn, bzw. wie randomisiert, galt (ITT: Intention-to-treat-Annahme) (Heyer et al., 2013). Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software „SPSS Version 20“ vorgenommen.

Im Folgenden werden ausgewählte wichtige Fachbegriffe erläutert, um das Verständnis des Ergebnisteils und der Meta-Analyse gewährleisten zu können.

Das *Odd* ist die Abheilungschance und zeigt als Effektmaß das Verhältnis der in den jeweiligen Studienarmen „erfolgten Heilung“ versus der „nicht erfolgten Heilung“ an. Ein *Odd* von 0,1 bedeutet, dass von 10 nicht abgeheilten 1 Abheilung erfolgt ist.

Das *Odds Ratio (OR)* ist das Chancenverhältnis. Ferner stellt es das Effektmaß der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT) dar. Das Verhältnis der berechneten Odds für hydroaktive Wundauflagen, gegenüber den Odds der konventionellen Wundbehandlung, wird somit beschrieben. Es ist damit ein Maß dafür, wie viel größer die Heilungschance im Vergleich zu keiner Heilung ist. Ein Wert von $OR=1$ heißt ein gleiches Quotenverhältnis. Dies bedeutet keinen Unterschied und eine Heilung von genauso vielen Patienten, die mit hydroaktiver wie auch durch konventionelle Wundauflagen versorgt wurden. Werte über 1 bedeuten eine größere Chance auf Heilung durch hydroaktive Wundauflagen, als durch konventionelle Wundauflagen. ($\log OR > 0$ = positiver Zusammenhang; $\log OR < 0$ = negativer Zusammenhang; $\log OR = 0$ = kein Zusammenhang). Die beiden Effektmaße Odds Ratio und Odd können synonym interpretiert werden (Heyer et al., 2013).

Bei der *Abheilungsrate* wird die Abheilung aller Patienten eines Studienarmes ins Verhältnis gesetzt. Diese Rate ist eine prozentuale Angabe in Bezug auf das Outcome „Complete Healing“. Die Abheilungsrate ist abweichend von OR und Odd, da diese in die Abheilungsrate umgerechnet wurden. Dies dient der einfacheren Interpretation. Die Abheilungsrate ist der prozentuale Anteil der abgeheilten Wunden im betrachteten Studienarm.

Das *Konfidenzintervall (KI-95)* ist das Vertrauensintervall oder auch der Erwartungsbereich. Das Konfidenzintervall ist der Unsicherheitsbereich für die Schätzung eines unbekanntem, bestimmten Parameters (z.B. Odds Ratio) (Bender, Lange, 2007). Konfidenzintervalle geben die Informationen, sowohl über die statistische Signifikanz, als auch über die Richtung und Größe des Effekts an (Shakespeare et al., 2001). Ein häufig verwendetes Konfidenzniveau ist 95%. Das bedeutet, dass in 95 von 100 durchgeführten Studien das Konfidenzintervall den wahren Wert überdecken wird (Prel et al., 2009).

Das *2-faktorielle-fixed-effects-Modell* ist ein kategoriales Varianzanalysemodell mit den mittleren festliegenden Effekten der angewendeten Faktoren Diagnose und Kausaltherapie, sowie Wechselwirkungen dieser beiden zueinander. Anwendung fand dieses Modell bei der deskriptiven Darstellung der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT). Die Faktorebenen stellten *Diagnose, Anwendung Kausaltherapie* und *keine Anwendung Kausaltherapie, bzw. keine Angabe zu Kausaltherapie*. Nur in drei Studien wurde explizit benannt, dass keine Kausaltherapie durchgeführt worden ist. Aus diesem Grund wurden jene unter der Kategorie „keine Angabe“ zusammengefasst (Heyer et al., 2012).

Das *3-faktorielle-fixed-effects-Modell* ist die Erweiterung des obigen Modells um den dritten Faktor Wundauflagen mit drei Stufen:

- hydroaktive Wundauflagen in kontrollierten Studien
- hydroaktive Wundauflagen in unkontrollierten Studien
- konventionelle Wundauflagen in kontrollierten Studien

Dieses Modell wurde bei den kontrollierten Studien (RCTs, CCTs), sowie kontrollierter und unkontrollierter Beobachtungsstudien, angewendet.

A priori waren die folgenden zwei Schritte der Analyse geplant:

1. Gegenüberstellung kontrollierter nicht-randomisierter klinischer Studien (CCT) und randomisierter klinischer Studien (RCT):

- Zusammenfassung der Abheilungseffekte in den kontrollierten Studien, in denen hydroaktive gegen konventionelle Wundbehandlung getestet wurden
- log OR (logarithmiertes Odds Ratio) als Effektmaß
- Anwendung eines 2-faktoriellen fixed effect Modells zu mittleren Effekten (OR)

2. Gegenüberstellung kontrollierter Studien (RCTs, CCTs) sowie kontrollierter und unkontrollierter Beobachtungsstudien:

- Zusammenfassung der Studienarmeffekte aller identifizierter Studien (kontrollierter und unkontrollierter) hydroaktiver und konventioneller Wundbehandlung getrennt betrachtet
- odd (die Abheilungschance) als Effektmaß
- Bestimmung der Abheilungsrate (zur Interpretationserleichterung)
- Anwendung eines 3-faktoriellen fixed effect Modells zu mittleren Odds

Die Deskription und die Effekte dieser Gegenüberstellungen werden im Ergebnisteil der Kapitel 4.3 und 4.4 bzw. 4.5 und 4.6 dargestellt.

In der medizinischen Anwendung spricht man von *Bias*, wenn ein systematischer Fehler, zum Beispiel Schwächen in Studiendesign, Studiendurchführung oder Studiauswertung, dazu führt, dass Studienergebnisse oder die Datenlage beeinflusst wird. Dieser Fehler führt zur Verzerrung des gesamten Ergebnisses (Kori-Lindner, 2007; Krukemeyer, Spiegel, 2005). Als „time lag bias“ wird nach Egger (2007) die Bias-Form bezeichnet, nach welcher Studien mit einem signifikanten Ergebnis deutlich schneller publiziert werden, als Studien mit „unerwünschten“ Ergebnissen. Zu einer weiteren Verzerrung von Ergebnissen können Mehrfachpublikationen (exakte Kopie, Publikationsserien) und das sog. „language bias“ führen (Egger, 2007). Unter „language bias“ ist die Verzerrung zu verstehen, die durch das Übersetzen eher signifikanter Ergebnisse in die englische Sprache entsteht. Werden weniger signifikante Ergebnisse nicht übersetzt, sind diese auch weniger Lesern zugänglich. Retrieval Bias stellt die nicht optimierte Vergabe von Suchwörtern und technischen Fehlern der Datenbanken dar (Szeimies et al., 2010).

Folgend einige Beispiele für Bias-Formen aus der klinischen Forschung in Form von Auszügen aus Krukemeyer und Spiegel (2005).

Tabelle 1.6.1.1-1: Bias-Formen der klinischen Forschung (Krukemeyer, Spiegel, 2005)

Bias-Form / Name	Mechanismus	Gegenmittel
Confounding-Bias	Die durch Selektions-Bias entstandenen Unterschiede werden nicht berücksichtigt, sodass die beobachteten Gruppenunterschiede in Wahrheit auf die primär schon unterschiedlichen Gruppencharakteristika zurückzuführen sind	stratifizierte oder multivariate Datenanalyse
Contamination-Bias	Der Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe verringert sich, weil viele der Kontrollpatienten sich auch mit der Therapie versorgen	Vergleich von Intention-to Treat und Per-Protocol-Analyse
Observer-Bias	Forscher sind unbewusst geneigt, Daten eher so zu erfassen, dass sie ihrer Hypothese entsprechen (in experimenteller Forschung auch als Rosenthal-Effekt bekannt)	Verblindung
Publication Bias	Studien, die eine Hypothese stützen, werden eher publiziert als Studien, die dies nicht tun	Studienregistrierung

3.2 Systematische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde im Zeitraum vom 15. August 2010 bis zum 31. September 2010 durchgeführt. Um die Validität zu gewährleisten, wurden zwei unabhängige Literaturrecherchen abgeschlossen. Die biometrischen, wie inhaltlichen Details und Studiendaten, welche durch Zahlen codiert aus den Daten extrahiert wurden, fügten sich in standardisierte Dokumentationsbögen in Form von Excel-Tabellen ein. Hierzu gehören beispielsweise Patientenanzahl, Patientengeschlecht, Alter, Wundgröße, Heilungsdauer und weitere Parameter. Der Ausschlussgrund wurde ebenfalls codiert in standardisierten Tabellen festgehalten. Einige Studien mussten aufgrund ihrer mangelnden systematischen Qualität und daraus resultierender geringer extrahierbarer Datenkonsistenz ausgeschlossen werden. Der Umstand des Ausschlusses aufgrund ungenügender Daten, bzw. Qualität, wurde ebenfalls codiert dokumentiert. Eine stichprobenartige Überprüfung der übertragenen Informationen in die Datenbank fand von einem weiteren Wundexperten statt. Ein aufgetretener Fehler, bezüglich Plausibilität oder fehlerhaft übertragener Information, führte zu erneutem Lesen der Publikation und auf erneutes Screening der zu extrahierenden Daten.

Das erste Screening beinhaltet die Selektion in relevante und nicht relevante Publikationen. Um eine hohe Qualität einer Meta-Analyse erreichen zu können, ist die Systematik der Literaturrecherche als Grundlage essentiell. Die folgenden Punkte der systematischen Literaturrecherche wurden nach Läser (2010) bei vorliegender Untersuchung angewendet:

Eine **Formulierung der Fragestellung** in präziser, aber nicht zu umfangreicher Weise, muss definiert werden (Kapitel 2).

Auswahl der Suchbegriffe: Die Findung der Begrifflichkeiten und Suchwörter mit einer Suchstrategie musste für die jeweilige Quelle sehr individuell gestaltet und entwickelt werden. Bei der Auswahl der passenden Suchbegriffe sollten Synonyme und Übersetzungen beachtet werden. Die verwendeten Suchbegriffe und deren Übersetzung sind in Kapitel 10 aufgeführt.

Bei der **Formulierung von Suchstrategien** geht es darum, die im Rahmen des Recherchekonzeptes identifizierten Begriffe in einer Datenbank spezifischer Suchstrategie umzuwandeln. Dies bedeutet, es muss geprüft werden, ob und welche der identifizierten Begriffe als Schlagworte existieren und wie diese definiert sind. Des Weiteren ist die Kenntnis und Beachtung von Trunkierungen, Wildcards und die Booleschen Operatoren sehr wichtig (Läzer et al., 2010). Trunkierung bedeutet, die Abkürzung von Suchbegriffen auf einen Wortstamm. Das Symbol für die Trunkierungen (*) kann an jede beliebige Stelle eines Wortes eingefügt werden, bis auf den Anfangsbuchstaben (wound* ergibt die Worte= wound, wounds, etc.). Das Symbol für die Wildcards (\$/?) kann innerhalb eines Wortes eingefügt werden und ist eine Art Platzhalter für einen oder keinen weiteren Buchstaben. Die wichtigsten Booleschen Operatoren sind: AND, OR und NOT. AND (und) bedeutet beide gesuchten Begriffe müssen gleichzeitig vorkommen. Beispiel: wound AND dressing. Bei OR (oder) die eine oder die andere Information muss vorkommen, und NOT (nicht) die eine Information muss vorkommen, die andere darf nicht enthalten sein. Bei der Erstellung einer Suchstrategie ist grundsätzlich zwischen Schlagwort- und Freitextsuche zu unterscheiden, wobei die endgültige Struktur einer Suche immer eine Kombination aus beiden darstellt (Läzer et al., 2010). Die Suchkriterien wurden a priori definiert. Freitextformulierungen werden eingesetzt, um Aspekte zu ermitteln, die nicht mit Schlagworten abgedeckt sind, sowie Defizite der Indexierung mit Schlagworten aufzudecken und Fehler in der Indexierung mit Schlagworten auszugleichen (Läzer, et al. 2010). Je nach Suchquelle ergeben sich verschiedene Suchstrategien, bzw. Einschränkungen, die im Anhang (Kapitel 10) aufgelistet sind. Beispielsweise ist das Anlegen eines Suchalgorithmus in Leitlinien oder auf den Internetseiten von Ministerien und Organisationen nicht möglich. In diesen Fällen mussten die Suchbegriffe einzeln eingegeben und die Ergebnisse einzeln gesichtet werden, um Studien als relevant oder potentiell relevant einschließen zu können, bzw. nicht relevante Ergebnisse ausschließen zu können. Als Beispiel einer Suchstrategie sei hier nur die Datenbank Pubmed erwähnt. Hier greift man auf MeSH, Medical Subject Headings zurück. Diese werden von der United States National Library of Medicine überarbeitet und verwaltet. Sie „sind ein Thesaurus zur Sacherschließung von Büchern und Zeitschriftenartikeln in Medizin und Biowissenschaften, und dienen der Verschlagwortung von Dokumenten“ (Läzer, et al. 2010, Seite 8).

Die Studiendesignparameter bilden die **Eingrenzung der Suche** und sind in dieser Dissertation als Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien und Zielgrößen in Kapitel 3.1.1 dargelegt.

Eine **Auswahl der Datenbanken** gehört nach Läser (2010) ebenfalls zu der systematischen Literaturrecherche. Die Informationsbeschaffung umfasste die Recherche in potentiell relevanten Literaturquellen. Ziel war es insbesondere an Volltexte oder geringstenfalls an Abstracts zu gelangen. Für den weiteren Erkenntnisgewinn sollte die Suche in Kongressbänden führen. Hierfür wurden publizierte und nicht publizierte Studien berücksichtigt und gesucht. Auf Grundlage der Abstracts aus Kongressen und Konferenzen wurden die dazugehörigen, falls beschaffbaren, bzw. publizierten, Originalpublikation gesucht. In den meisten Fällen waren diese aber nicht als Publikation aufzufinden und nur für einen Kongress als Abstract erstellt worden. Die manuelle Suche vollzog sich in den Zeitschriften und Publikationen, welche online nicht zur Verfügung standen und postalisch beschafft werden konnten, bzw. sich in der Ärztlichen Zentralbibliothek des Universitätsklinikums Eppendorf befanden. Ebenso wurde eine Quellenarbeit durch in Publikationen erwähnter Literaturzitate erhoben, die sich in die Selektion als eigenständige Publikation integrierte. Eine schriftliche oder telefonische Nachfrage bei Initiatoren oder Autoren erfolgte nicht. Recherchiert wurde in PubMed/Medline, Embase und CINAHL, Cochrane Collaboration und Google/Google Scholar. Der standardisierte Algorithmus der Cochrane Wound Group ((EPOC), Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group 2002) wurde hierbei berücksichtigt. Folgende Organisationen, Fachgesellschaften und Leitlinien, wurden in die Suche einbezogen:

- Guidelines International Networks (GIN)
- AHCPH (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)
- MoHS (Ministry of Health Singapore)
- IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)
- 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).

Die **Sichtung und Beschaffung der gefundenen Literatur** bildet die Vorarbeit zu der Analyse dieser. Der Eingabe der Suchbegriffe in die jeweilige Suchmaske folgte das erste Screening der erhaltenen Ergebnisse. Diese Ergebnisse wurden, wenn möglich ausgedruckt, angefordert oder online gescreent. Eine Einteilung in potentiell relevante und sicher auszuschließende Literaturquellen erfolgte anhand des Titels des Abstracts oder der Studie. Der Aus- bzw. Einschluss erfolgte nach den in Kapitel 3.1.1.2 und Kapitel 3.1.1.1 aufgeführten Kriterien. Die Ergebnisse der Recherche wurden in eigens dafür konzipierte Dokumentationsbögen, in Form von Excel-Tabellen, eingefügt. Auf diese Weise konnten Dubletten relativ einfach ausfindig gemacht und somit ausgeschlossen werden. Im zweiten Extraktionsschritt fand die Selektion anhand des Inhalts der Abstracts und der publizierten Studien statt. Alle übrigen Publikationen galten vorerst als potentiell relevant und wurden eingeschlossen. Diese Einteilung konnte mit dem Sichten der Publikationen jeweils in die eine oder andere Richtung revidiert werden. Bei divergierenden Ergebnissen wurde von zwei Gutachtern, in Konferenz mit einer dritten Person, eine Entscheidung über Ein- oder Ausschluss herbeigeführt. Für das finale Screening wurden alle als potentiell relevant eingeordneten Studien beschafft und von zwei Gutachtern gesichtet. Die Beurteilung der Studien erfolgte unabhängig voneinander. Bei divergierendem Ergebnis erfolgte erneut die Sichtung der jeweiligen Studie, gemeinsam mit einer dritten Person, und eine Entscheidung durch Konsens. Für die Informationsbewertung folgte der Vorgang in drei aufeinanderfolgenden Schritten. Der Extraktion der Studiendaten schließt sich die Bewertung der Qualität der Studie, bzw. Publikation, an. Im dritten Schritt erfolgte die Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Studie bzw. der Publikation. War hierfür das Heranziehen anderer Informationsquellen nötig, um die Datenkonsistenz beurteilen zu können, wurde im Quellenverzeichnis der vorliegenden Studie die geeignete Publikation gesucht, und entweder als neue Rohstudie mit in das Screening aufgenommen, oder die fehlenden Daten der Quelle entnommen.

4 Ergebnisse

4.1 Die Meta-Analyse „Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden“

Die Meta-Analyse ist neben dem narrativen Review und dem systematischen Review eine Form der Übersichtsarbeit. Diese nutzen Wissenschaftler und Ärzte dazu, sich zu einem Themengebiet zu informieren, ohne die Primärliteratur kennen zu müssen (Sauerland, 2004). Wie bereits erläutert stellen Meta-Analysen die Basis für evidenzbasierte medizinische Versorgung dar und sollten in ihrer Erstellung höchsten methodischen Ansprüchen genügen (Antes, Bassler und Galandi, 1999). Im Rahmen der Meta-Analyse von Heyer et al. 2013 ist das „Outcome“ Complete Healing bezüglich Dekubitus und diabetischem Fußulcus mit dem „Treatment“ hydroaktiver Wundversorgung versus konventioneller Wundversorgung. Die angemessene Gewichtung der Studien wurde bei der Sammlung der Ergebnisse berücksichtigt. Eine breiter angelegte systematische Literaturrecherche mit inkludierten unkontrollierten Studien, wie beispielsweise Beobachtungsstudien und Studien mit geringem Evidenzlevel, könnten zu anderen Erkenntnissen führen, als bisherige Veröffentlichungen. Eine potentielle Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen soll durch breitere Einschlusskriterien, als in vorherigen Studien bzw. Meta-Analysen, überprüft werden, um die gesamte publizierte Evidenz wiedergeben zu können. Auf der nächsten Seite (S. 45) ist ein Flowchart (Abbildung 4.1-1) abgebildet, in dem das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche illustrativ dargestellt ist. Im anschließenden Text der Seite 46 wird diese Abbildung erörtert.

Die bereits in Kapitel 1.7 beschriebenen Studien nach Bergin et al. 2006, Dumville et al. 2011 und Singh et al. 2004 weisen Unzulänglichkeiten bezüglich ihrer Methodik auf. Zum Beispiel werden klinisch relevante Studien mit durchaus validen Daten ausgeschlossen, da sie nicht nach Grundsätzen heutiger randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) durchgeführt wurden (Bouza et al., 2005). Aus diesen Gründen wurde eine neue Meta-Analyse zur Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen angefertigt (Heyer et al, 2013).

4.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

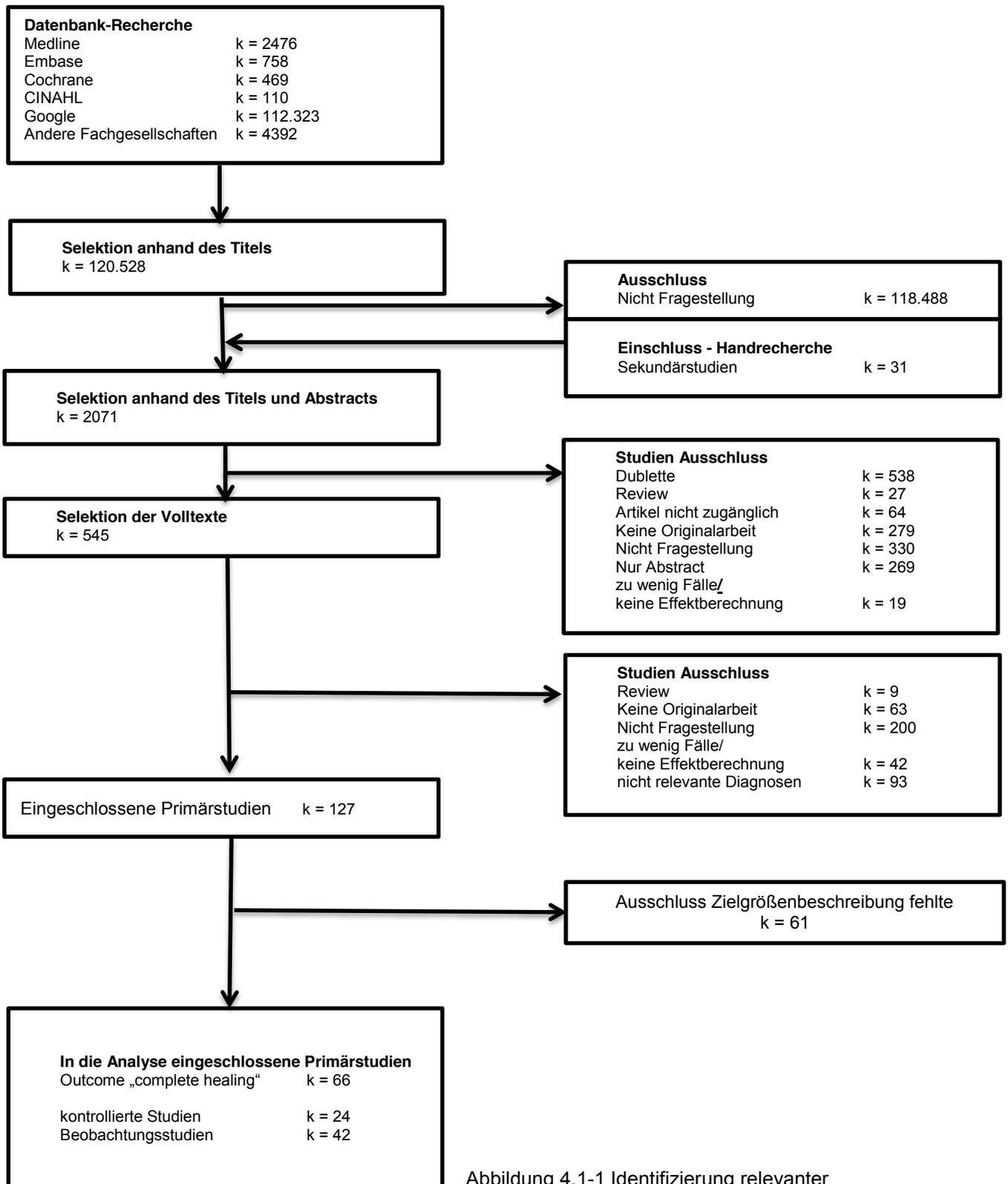


Abbildung 4.1-1 Identifizierung relevanter Publikationen in einem Flowchart

Die Vektoren zeigen den chronologischen Verlauf der Durchführung an. Zunächst wurden die Ergebnisse des ersten Screenings gesammelt und als potenziell einzuschließen abgespeichert. Ob es sich um einen Volltext, Abstract, Meta-Analyse oder Dublette handelte, wurde anschließend überprüft. Bei diesem ersten Screening sind mit dem beschriebenen Suchalgorithmus aus den genannten Quellen 120.528 Ergebnisse identifiziert worden. Dies sind Rohergebnisse aus Studien, Fallberichten, RCT's, CT's, wissenschaftlichen Publikationen, nicht kontrollierten und kontrollierten Fallstudien, aber auch nicht wissenschaftlicher Berichte. Sobald eine Studie in anderen Quellen und in Pubmed auftauchte, wurde sie als Pubmed-Treffer gezählt. Die Rohergebnisse aus diesem ersten Screening wurden sorgfältig gesichtet. 120.528 Publikationen ließen sich aus dem ersten Extraktionsschritt anhand des Titels und der Ein- bzw. Ausschlusskriterien als potentiell relevant integrieren. Studien, die aufgrund der nicht entsprechenden Fragestellung auszuschließen waren, schlugen mit 118.488 zu Buche. Durch die manuelle Suche resultierten 31 eingeschlossene Sekundärstudien. Dies bedeutet, es wurden die Studien, die in Literaturverzeichnissen vergleichender und in die Bewertung eingegangener Meta-Analysen enthalten waren, berücksichtigt. Aus der Studienselektion anhand des Titels und des Abstracts ergeben sich 2071 Studien. Aus diesem Fundus wurden 538 Dubletten, 27 Reviews und 64 nicht zugängliche Artikel herausselektiert. 269 Ergebnisse waren nur als Abstract erhältlich und sind daher nicht mitberechnet worden. 330 Ergebnisse, die nicht der Fragestellung entsprachen, und 279, die keine Originalarbeit waren, fanden keine Integration in die Berechnung. Bei 19 Fällen lagen zu wenig Fälle, bzw. keine Effektberechnung, vor. Die anschließende Selektion beinhaltet Studien mit Vollpublikationen mit einer Anzahl von 545. Aus dieser Basis wurden 9 Reviews ausgeschlossen, 200 beantworteten nicht die Fragestellung, 63 Ergebnisse waren keine Originalarbeit und bei 42 Studien wurde eine zu geringe Anzahl an Fällen, bzw. keine Effektberechnung, angegeben. 231 Primärstudien wurden mit den chronischen Wunden Ulcus cruris, Dekubitus und diabetischer Fuß zur weiteren Sichtung mit in die Meta-Analyse integriert, und von mir und einer weiteren Gutachterin separat in standardisierte Dokumentationsbögen eingetragen.

Betrachtet man ab hier nur die für diese Dissertation relevanten Diagnosen Dekubitus und diabetischer Fuß, ergeben sich 127 Primärstudien. Die inhaltlichen und biometrischen Details, welche in Kapitel 5 beschrieben sind, wurden aus diesen relevanten Publikationen in diesem Selektionsschritt extrahiert.

Ab dem jetzigen Ausschluss nicht relevanter Diagnosen mit 104 Studien sind nur noch die Diagnosen diabetischer Fuß und Dekubitus im Fokus. Aus den 127 Primärstudien haben 66 Publikationen das Outcome „Complete healing“. Daraus ergeben sich 24 kontrollierte und 42 Beobachtungsstudien (unkontrollierte Studien). Aus den 127 Primärstudien fielen 61 Publikationen, aufgrund fehlender Zielgrößenbeschreibung oder inhaltlicher Fehler, heraus. Die erwähnten extrahierten Details werden in der Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen ließ. Aufgrund fehlender Angaben in den Publikationen mussten die Analysen auf eine Stichprobe der Studien beschränkt werden. Viele der vorab in der systematischen Literaturrecherche definierten Zielgrößen wurden in den Publikationen kaum beschrieben. Parameter wie Lebensqualität, Geruch, Exsudat, Schmerzen oder Infektionsrate, wurden nur selten beschrieben, bzw. erhoben.

4.3 Deskription der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT)

Insgesamt wurden für die Diagnosen Dekubitus und diabetischer Fuß 24 Studien mit 2065 Patienten in die Analyse aufgenommen. Diese Studien haben hydroaktive Wundversorgung mit einem kontrollierten konventionellen Vergleichsarm und das Outcome „Complete Healing“ erhoben. Die deskriptive Darstellung dieser direkten Vergleiche beinhalten kontrollierte nicht-randomisierte klinische Studien (CCT) und randomisierte klinische Studien (RCT).

Tabelle 4.2-1: Verteilung der Studien- und Patientenzahl nach Diagnosegruppen (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

Diagnose	Studien	N	%
Dekubitus	14	768	58,3
Diabetischer Fuß	10	1297	41,6
Gesamt	24	2065	100,0

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT's) haben einen Anteil von 95,8% bei der Verteilung des Studiendesigns ausgemacht. Dies bedeutet, nur eine Studie war eine nicht randomisierte klinische Studie.

Tabelle 4.2-2: Verteilung des Studiendesigns (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

Studiendesign	Studien	%
CT	1	4,2
RCT	23	95,8
Gesamt	24	100,0

In Tabelle 4.2-3 sind die Herkunftsländer der Primärstudien angegeben. Aus dieser Tabelle geht hervor, dass zehn Herkunftsländer unbekannt sind. Infolgedessen sind zehn Studien (41,7%) unbekannter Herkunft. Die meisten Studien bekannter Herkunft kamen aus den USA (35,7%).

Tabelle 4.2-3: Herkunftsländer der Primärstudien (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	Land	Studien	%	Gültige %
	Australien	1	4,2	7,1
	Iran	1	4,2	7,1
	Italien	1	4,3	7,2
	Korea	3	12,5	21,4
	Spanien	1	4,2	7,2
	UK	2	8,3	14,3
	USA	5	20,8	35,7
	Gesamt	14	58,3	100,0
Fehlend		10	41,7	
Gesamt		24	100,0	

In Tabelle 4.2-4 sind die Angaben zur Kausaltherapie nach Diagnosegruppen aufgeführt. Der Aspekt der Kausaltherapie ist sehr wichtig, da auch die beste Wundauflage ohne Einbeziehung der Kausalität einer chronischen Wunde zu keinem Erfolg führen wird. Insgesamt sind 13 Kausaltherapien angewendet, bzw. benannt worden. Bei keiner wurde eine Kausaltherapie in der Studie benannt und bei 11 wurden dazu keine Angaben gemacht.

Tabelle 4.2-4: Angaben zur Kausaltherapie nach Diagnosegruppen (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

Diagnose	Studien mit Kausaltherapie	Studien ohne Kausaltherapie	keine Angabe zur Kausaltherapie	Alle Studien
Dekubitus	5	0	9	14
Diabetischer Fuß	8	0	2	10
Gesamt	13	0	11	24

Tabelle 4.2-5 zeigt die mittleren Raten männlicher Patienten in den Studien, unterteilt nach diagnostischer Subgruppe und extrahiert aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012). Zur besseren Übersicht sind diese nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt. Die Rate der Diagnosegruppen, die mit hydroaktiven Wundauflagen behandelt wurden, variiert um einen mittleren Anteil männlicher Patienten von 30% bei Dekubituspatienten und 42% bei Patienten mit diabetischem Fuß. Für konventionelle Wundauflagen liegt die Rate mit 31% bei Patienten mit Dekubitus und mit 43% bei Patienten, welche an diabetischem Fußulcus leiden. In den Studien zur Behandlung des diabetischen Fußulcus lagen die Raten in beiden Studiengruppen höher (42% bzw. 43%).

Tabelle 4.2-5: Geschlechterverteilung (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittlere Rate Männer	KI
hydroaktive Wundauflagen				
Dekubitus	220	9	0,30	0,23 – 0,38
Diabetischer Fuß	469	6	0,42	0,37 – 0,47
konventionelle Wundauflagen				
Dekubitus	164	8	0,31	0,24 – 0,39
Diabetischer Fuß	420	6	0,43	0,38 – 0,49

Die Rate der Diagnosegruppen, die mit hydroaktiven Wundauflagen behandelt wurden, variiert um ein mittleres Alter von 66 Jahren bei Dekubituspatienten und 59 Jahren für Patienten mit diabetischen Fuß. Für konventionelle Wundauflagen liegt das mittlere Alter bei 68 Jahren für Dekubituspatienten und bei 61 Jahren für Patienten mit diabetischem Fuß (Tabelle 4.2-6). Diese Angaben sind extrahiert aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012) und zur besseren Übersicht nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt.

Tabelle 4.2-6: Altersverteilung (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittleres Alter	KI
hydroaktive Wundauflagen				
Dekubitus	336	11	66,25	66,14–66,36
Diabetischer Fuß	484	7	58,86	58,77–58,95
konventionelle Wundauflagen				
Dekubitus	253	10	67,58	60,48–67,70
Diabetischer Fuß	435	7	60,57	62,73–60,67

Mit hydroaktiven Wundauflagen lag die mittlere Erkrankungsdauer mit diabetischem Fuß bei 15 Monaten, gegenüber sechs Monaten Dauer bei Dekubitus. Bei den konventionellen Wundauflagen lag die mittlere Erkrankungsdauer erneut beim diabetischen Fuß mit 13 Monaten höher, als die bei Patienten mit Dekubitus mit fünf Monaten. (Tabelle 4.2-7). Bei beiden Wundauflagentypen war also die mittlere Erkrankungsdauer in den Studien zum diabetischen Fuß über dem Mittelwert. Die Angaben aus Tabelle 4.2-7 sind extrahiert aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012) und zur besseren Übersicht nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt.

Tabelle 4.2-7: Erkrankungsdauer in Monaten (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittlere Erkrankungsdauer	KI
hydroaktive Wundauflagen				
Dekubitus	122	5	6,01	5,83 – 6,19
Diabetischer Fuß	679	10	14,46	14,38–14,53
konventionelle Wundauflagen				
Dekubitus	101	5	5,41	5,22 – 5,61
Diabetischer Fuß	618	10	12,77	12,69–12,85

In Tabelle 4.2-8 auf der nächsten Seite ist die Erkrankungsdauer in Tagen aufgeführt. Auch diese sind extrahiert aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012) und zur besseren Übersicht nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit diabetischem Fuß unter beiden Behandlungsformen länger, als bei Dekubituspatienten. Patienten mit diabetischem Fuß wurden mit hydroaktiven Wundauflagen 108 Tage und mit konventionellen Wundauflagen 115 Tage behandelt. Unter konventioneller Wundbehandlung wurden die Dekubituspatienten mit 56 Tagen nur zwei Tage länger behandelt, als Dekubituspatienten mit hydroaktiver Wundversorgung mit 54 Tagen.

Tabelle 4.2-8: Behandlungsdauer in Tagen (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittlere Behandlungsdauer	KI
hydroaktive Wundauflagen				
Dekubitus	309	12	53,94	53,82 – 54,05
Diabetischer Fuß	679	10	107,75	107,67–107,82
konventionelle Wundauflagen				
Dekubitus	261	12	55,72	55,60 – 55,84
Diabetischer Fuß	618	10	115,38	115,30–115,46

Die Tabelle 4.2-9 zeigt die Verteilung der Produkte hydroaktiver Wundversorgung. Die Hydrokolloidverbände mit und ohne Silber schlagen mit 33,3% zu Buche. In Tabelle 4.2-10 ist die Verteilung der konventionellen Wundversorgung aufgezeigt. Hier sind die Kochsalz- bzw. Ringerkompressen mit 45,8% am häufigsten angewendet worden.

Tabelle 4.2-9: Verteilung der Produkte hydroaktiver Wundauflagen in den Studiengruppen (Verumgruppe) (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

Hydroaktive Wundauflagen	Studien	%
Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen	2	8,3
Hydrokolloidverbände mit ohne Silber	8	33,3
Hydrogele in Gel- oder Kompressenform mit ohne Polyhexanid oder Octenidin	3	12,5
Folienverbundsemipermeable Transparentfolienverbände	2	8,3
Antiseptische Wundauflagen mit ohne Silber, mit ohne Polyhexanid	1	4,2
Aktive Wundauflagen	5	20,8
Misch-Therapie	3	12,5
Gesamt	24	100,0

Tabelle 4.2-10: Verteilung der Produkte konventioneller Wundauflagen in den Vergleichsgruppen (Kontrollgruppe) (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

konventionelle Wundauflagen	Studien	%
Kochsalz- bzw. Ringer-Kompressen, moist saline compresses	11	45,8
Standard-Therapie	8	33,3
Konventionelle-Therapie	1	4,2
Placebo z.B. nur Trägermaterial ohne Wirkstoff	1	4,2
wet-to-dry dressing	2	8,3
Gaze	1	4,2
Gesamt	24	100,0

4.4 Effekte der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT): Die Abheilungschancen

In diesem Abschnitt werden die Effekte der Abheilung in den kontrollierten Studien zusammengefasst, die hydroaktive gegen konventionelle Wundbehandlung untersuchten. Der direkte Vergleich von hydroaktiven zu konventionellen Wundauflagen, unter kontrollierten und randomisierten Umständen, ergab 5 Studien mit 334 Patienten für Dekubitus und 8 Studien mit 874 Patienten mit diabetischem Fuß. In Tabelle 4.3-1 sind die zwei Haupteffekte „Diagnose“ und „Kausaltherapie“ dargestellt. Die mittleren Odds-Ratios zeigen den Interaktionseffekt im zweifaktoriellen Integrationsmodell. Tabelle 4.3-1 zeigt, dass mit Kausaltherapie die Odds-Ratios der Diagnose Dekubitus geringer werden und nicht mehr signifikant sind. Bei der Diagnose diabetischer Fuß ist das Odds-Ratio mit Kausaltherapie 1,63 und ohne Kausaltherapie bzw. keiner Angabe zur Kausaltherapie mit 1,27 angegeben. Dies bedeutet eine erhöhte Abheilungschance von 63% der Patienten mit diabetischem Fuß, sofern eine Kausaltherapie eingeleitet wird.

Tabelle 4.3-1: Mittlere Odds ratios, Interaktionseffekt im zweifaktoriellen Integrationsmodell (fixed effects) (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

Haupteffekt	Haupteffekt	N	Studien	OR	Varianz	z	p≤	unteres KI-95	oberes KI-95
Kausaltherapie	Dekubitus	334	5	2,23	1,11	2,52	0,0118	1,19	4,15
	Diabetischer Fuß	874	8	1,63	1,02	3,24	0,0012	1,21	2,19
nein/keine Angabe zur Kausaltherapie	Dekubitus	436	9	2,75	1,05	4,42	0,0000	1,75	4,30
	Diabetischer Fuß	423	2	1,27	1,04	1,22	0,2209	0,86	1,88
Gesamt		2065	24						

In Tabelle 4.3-2 und 4.3-3 wird die Auflistung aller eingeschlossenen Primärstudien dargestellt. Die einzelnen Studieneffekte sind als logarithmierte Odds Ratios, sowie als oberes und unteres Konfidenzintervall integriert. Bei einem logarithmierten Odds Ratio größer als Null, besteht ein positiver Zusammenhang bezüglich der Arbeitshypothese. Bei einem logarithmierten Odds Ratio kleiner Null besteht keine Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen und bei einem logarithmierten Odds Ratio gleich Null besteht kein Zusammenhang. Es wird erneut die kausale Begleittherapie der nicht erwähnten, bzw. nicht stattgefundenen, Kausaltherapie gegenübergestellt.

Tabelle 4.3-2: Primärstudien und logarithmierte Odds Ratios, Dekubitus (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	Primärstudien	log OR	unteres KI-95	oberes KI-95
Kausaltherapie	Gorse GJ (1987)	1,08	0,19	1,96
	Sebern MD (1986)	3,71	0,85	6,58
	Tze-Wen Lee (1998)	0,18	-1,30	1,66
	Xakellis GC (1992)	0,29	-1,62	2,20
	Kim YC (1996)	0,18	-1,30	1,66
Keine Kausaltherapie/ keine Angabe zu Kausaltherapie	Aguilo Sanchez (2003)	1,20	0,21	2,20
	Alm A (1989)	1,71	0,50	2,92
	Hollisaz MT (2004)	2,39	1,12	3,66
	Kim YC (1996)	0,18	-1,30	1,66
	Kraft MR (1993)	0,96	-0,55	2,48
	Moberg S (1983)	2,12	-0,12	4,35
	Payne WG (2009)	0,51	-0,83	1,85
	Smietanka MA (1981)	0,00	-1,61	1,69
Thomas DR (1998)	-0,08	-1,31	1,15	

Tabelle 4.3-3: Primärstudien und logarithmierte Odds Ratios, diabetischer Fuß (k=24; n=2065), (Heyer, 2012)

	Primärstudien	log OR	unteres KI-95	oberes KI-95
Kausaltherapie	Abbruzzese L (2009)	2,23	-0,04	4,51
	Veves A (2002)	0,40	-0,11	0,90
	Donaguhe VM (1998)	0,50	-0,49	1,48
	Jeffrey L (1998)	1,91	0,29	3,52
	Lipkin S (2003)	-0,21	-1,50	1,07
	Tsvetalina T (2001)	1,06	-0,46	2,58
	Veves A (2002)	0,40	-0,11	0,90
Keine Kausaltherapie/ keine Angabe zu Kausaltherapie	Jeffcoate WJ (2006)	0,24	-0,31	0,78

Die nachstehend gezeigten Forest-plots verdeutlichen die Heterogenität der Studieneffekte aus den Informationen der Tabellen 4.3-2 und 4.3-3. Diese sind als logarithmierte Odds Ratios in 95%-Vertrauensintervallen als Fehlerbalken zur besseren Veranschaulichung dargestellt.

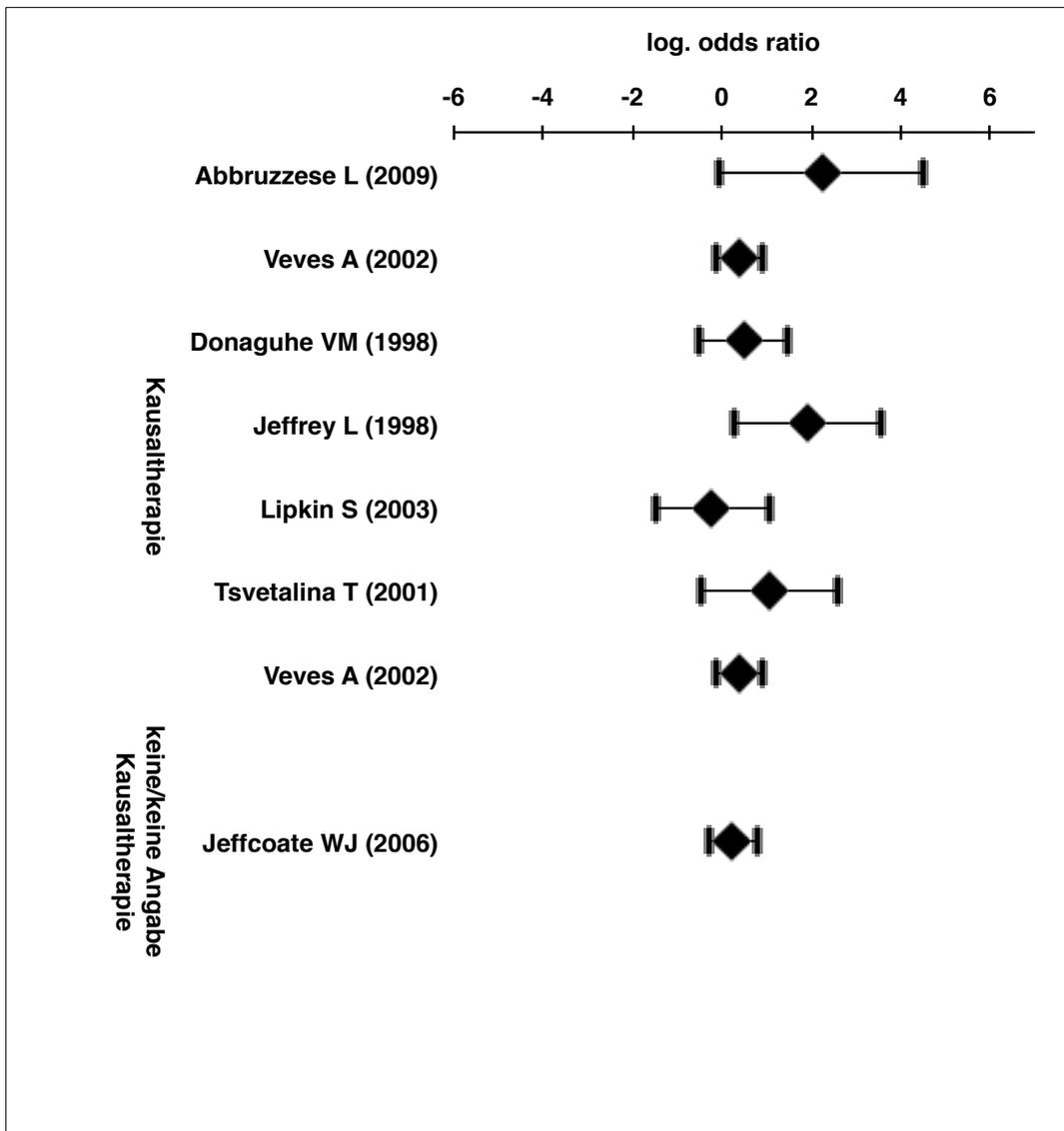


Abbildung 4-3-1: Forest Plot der logarithmierten Odds Ratios für diabetischen Fuß (k=24;n=2065)

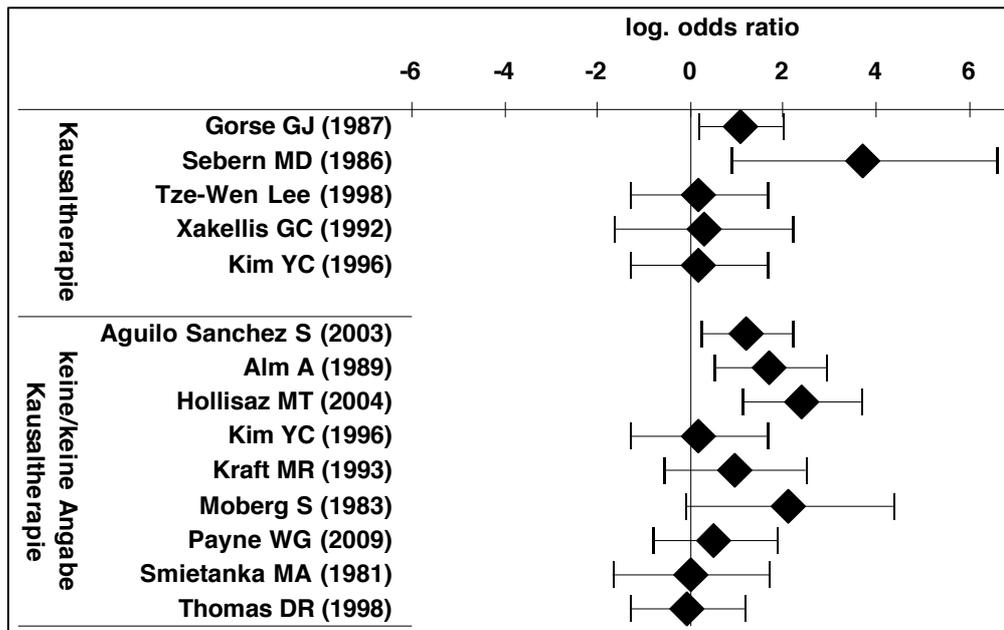


Abbildung 4.3-2: Forest Plot der logarithmierten Odds Ratios für Dekubitus (k=24;n=2065)

Es zeigt sich aus den obigen Abbildungen eine Überlegenheit der Behandlung mit hydroaktiven Wundauflagen gegenüber konventionellen Wundauflagen. Es liegt eine statistisch erwiesene Dominanz für alle Diagnosegruppen der hydroaktiven Wundauflagen vor. Lediglich die Studien von Thomas (1998) und Lipkin (2003) zeigen, mit -0,08 bzw. -0,21, einen logarithmierten Odds-Ratio unter 0. „Die Breite der Konfidenzintervalle deutet jedoch zugleich auf die vom Modell nicht erklärte Heterogenität der Odds Ratios in den Studiengruppen hin“ (Heyer et al., 2012, Seite 38).

4.5 Deskription der kontrollierten Studien (RCTs, CCTs), sowie kontrollierter und unkontrollierter Beobachtungsstudien

Dieses Kapitel widmet sich den bereits erwähnten unkontrollierten Beobachtungsstudien, die zusätzlich in die Meta-Analyse eingingen. Neben randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wurden diese „versorgungsnahen“ Studien einbezogen. Dies sind zum Beispiel Studien mit Patienten schwer heilender Wunden oder Studiengruppen mit Wunden langer Behandlungsgeschichte. Zu diesen zählen kontrollierte, sowie unkontrollierte Beobachtungsstudien, wie Fall-Kontroll-Studien oder Fallserien. Die chronische Wunde Dekubitus wurde häufiger untersucht, als das diabetische Fußulcus. Insgesamt wurden 66 Studien in die Analyse aufgenommen. 46 Studien (69,7%) behandeln die Diagnose Dekubitus und 20 Publikationen (30,3%) den diabetischen Fuß (Tabelle 4.4-1). Diese 66 Studien haben insgesamt 113 Studienarme, das bedeutet 47 zusätzliche Kontrollarme. Diese 113 Studienarme wurden in der meta-analytischen Auswertung integriert.

Tabelle 4.4-1: Verteilung der Studien- und Patientenzahl nach Diagnosegruppen (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

Diagnose	Studien	N	%
Dekubitus	46	2677	69,7
Diabetischer Fuß	20	1772	30,3
Gesamt	66	4449	100,0

RCT's machten mit 56,1% den größten Anteil an der Verteilung des Studiendesigns aus (Tabelle 4.4-2).

Tabelle 4.4-2: Verteilung des Studiendesigns (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

Studiendesign	Studien	%
RCT	37	56,1
CT	2	3,0
Kohortenstudie	3	4,5
Evaluationsstudie	16	24,2
Fallserie	2	3,0
anderes	6	9,1
Gesamt	66	100,0

Aus Tabelle 4.4-3 geht hervor, dass bei 26 Studien eine Kausaltherapie angewandt wurde, zu 40 Studien wurden keine Angaben gemacht. Eine begleitende Kausaltherapie ist die Voraussetzung für einen Heilungserfolg. Keine Wundaufgabe allein vermag eine chronische Wunde ohne Kausaltherapie zu heilen.

Tabelle 4.4-3: Angaben zur Kausaltherapie nach Diagnosegruppen (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

Diagnose	Studien mit Kausaltherapie	Studien ohne Kausaltherapie	keine Angabe zur Kausaltherapie	Alle Studien
Dekubitus	12	0	34	14
Diabetischer Fuß	14	0	6	10
Gesamt	26	0	40	66

Der Anteil der männlichen Patienten mit diabetischem Fußulcus lag mit 42% am höchsten. Bei Dekubitus lag dieser Anteil bei knapp 30%. Die Angaben aus Tabelle 4.4-4 sind extrahiert aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012) und zur besseren Übersicht nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt.

Tabelle 4.4-4: Geschlechterverteilung (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittlere Rate Männer	KI
hydroaktive Wundaufgaben				
Dekubitus	1799	33	0,28	0,26 – 0,31
Diabetischer Fuß	1146	13	0,42	0,39 – 0,45

Das mittlere Alter lag bei diabetischem Fuß bei 60 Jahren. Patienten mit der Diagnose Dekubitus waren im Schnitt mit 71 Jahren am ältesten. Dies ist in Tabelle 4.4-5 nachzulesen. Diese Angaben sind extrahiert aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012) und zur besseren Übersicht nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt.

Tabelle 4.4-5: Altersverteilung (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittleres Alter	KI
hydroaktive Wundaufgaben				
Dekubitus	2486	41	71,09	71,05–71,13
Diabetischer Fuß	1700	18	60,46	60,42–60,51

Patienten mit diabetischem Fußulcus sind mit einer Erkrankungsdauer von 14 Jahren am längsten aufgeführt. Aus Tabelle 4.4-6 geht des Weiteren eine im Schnitt vier jährige Erkrankungsdauer von Dekubituspatienten hervor. Die Behandlungsdauer belief sich auf fast 100 Tage, wie aus Tabelle 4.4-7 ersichtlich wird. Diese Angaben sind ebenfalls aus der gesamten meta-analytischen Berechnung von Heyer (2012) extrahiert und zur besseren Übersicht nur für die Diagnosegruppen Dekubitus und diabetischer Fuß dargestellt.

Tabelle 4.4-6: Erkrankungsdauer in Jahren (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittlere Erkrankungsdauer	KI
hydroaktive Wundauflagen				
Dekubitus	1246	20	4,25	4,19 – 4,30
Diabetischer Fuß	1683	17	13,74	13,69–13,79

Tabelle 4.4-7: Behandlungsdauer in Tagen (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

	N	Studien	Mittlere Behandlungsdauer	KI
hydroaktive Wundauflagen				
Dekubitus	2295	42	96,86	96,82 – 96,90
Diabetischer Fuß	1772	20	98,09	98,04 – 98,13

Auf der folgenden Seite wird deutlich, dass das Gros an Studien, welche in die Meta-Analyse einbezogen wurden, mit 22,7% aus den USA stammt (Tabelle 4.4-8). Ägypten, Australien, Belgien, Kanada, die Tschechische Republik, Dänemark, Indien, Iran, Israel und die Niederlande lieferten jeweils eine Studie für die Berechnung. Frankreich, Italien, Großbritannien und USA-Kanada-Kooperation lieferten zwei Publikationen, Korea und Spanien jeweils drei Studien. Bei 26 Studien fehlt das Studienland oder wurde nicht angegeben. Das sind 39,4% der Studien ohne Angabe des Herkunftslandes.

Tabelle 4.4-8: Herkunftsländer der unkontrollierten Primärstudien (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

Land	Studien	%
Ägypten	1	1,5
Australien	1	1,5
Belgien	1	1,5
Kanada	1	1,5
Tschechische Republik	1	1,5
Dänemark	1	1,5
Frankreich	2	3,0
Indien	1	1,5
Iran	1	7,0
Israel	1	1,5
Italien	2	3,0
Korea	3	4,5
Niederlande	1	1,5
Spanien	3	4,5
UK	2	3,0
UK, Dänemark, Schweden	1	1,5
USA, Kanada	15	20,7
Fehlend	26	39,3
Gesamt	66	100,0

Aus Tabelle 4.4-9 geht hervor, dass Hydrokolloidverbände mit/ohne Silber den größten Anteil nach den aktiven Wundauflagen an hydroaktiver Wundbehandlung ausmachten. Erstere schlagen mit 18,2% und die aktiven Wundauflagen mit 22,7% zu Buche. Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit/ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen machen einen Anteil von 15,2% aus.

Tabelle 4.4-9: Verteilung der Produkte der hydroaktiven Wundauflagen in den Studiengruppen (Verumgruppe) (k=66; n=4449), (Heyer, 2012)

Hydroaktive Wundauflagen	Studien	%
Feinporige Polyurethanschaumverbände, Hydropolymerverbände mit und ohne Silber, Polyhexanid oder Ibuprofen	10	15,2
Hydrokolloidverbände mit und ohne Silber	12	18,2
Alginate mit und ohne Silber	3	4,5
Hydrogele in Gel- oder Kompressenform mit und ohne Polyhexanid oder Octenidin	7	10,6
Folienverbundsemipermeable Transparentfolienverbände	7	10,6
Vlieskompressen mit Superabsorber	1	1,5
Wundauflage zur Nasstherapie	1	1,5
Transparente Hydroaktivverbände	1	1,5
Antiseptische Wundauflagen mit ohne Silber, mit ohne Polyhexanid	3	4,5
Aktive Wundauflagen	15	22,7
Misch-Therapie	6	9,2
Gesamt	66	100,0

4.6 Effekte der kontrollierten Studien (RCTs, CCTs) sowie kontrollierter und unkontrollierter Beobachtungsstudien

In diesem Abschnitt wird die meta-analytische Aufbereitung der Abheilungschancen im indirekten Vergleich erschlossen. Dies bedeutet ein Vergleich der unkontrollierten Studien, sowie derer, die zwei hydroaktive Wundauflagen miteinander verglichen. Hier wurde die Rate für jeden einzelnen Studienarm, d.h. in den kontrollierten Studien (RCTs, CCTs) sowie kontrollierten und unkontrollierten Beobachtungsstudien, berechnet. Da das Chancenverhältnis keine Aussage über den prozentualen Anteil der geheilten Wunden gestattet, wurden diese in die Abheilungsrate umgerechnet. Dies dient der einfacheren Interpretation. Die Abheilungsrate ist der prozentuale Anteil der abgeheilten Wunden im betrachteten Studienarm und weicht vom Odds-Ratio und Odd ab. In die Analyse integriert wurden 66 Studien und insgesamt 4449 Patienten aus beiden Diagnosegruppen (diabetischer Fuß $n=1772$ und $n=2677$ bei Dekubitus). Diese 66 Studien haben insgesamt 113 Studienarme (47 zusätzliche Kontrollarme + 66 Studien = 113 Studienarme).

Die Heterogenität der oberen zu den unteren Vertrauensintervallen (KI95) wird bei konventioneller Wundbehandlung unter begleitender Kausaltherapie bei Dekubituspatienten auf der folgenden Seite aus Abbildung 4.5-1 am deutlichsten. Aus dieser Abbildung geht hervor, dass die mittlere Abheilungsrate 67% (Rate=0,67) bei Dekubituspatienten unter konventioneller Wundtherapie und Kausaltherapie beträgt. Diese Tatsache liegt vermutlich der parallel durchgeführten Kausaltherapie zugrunde, da ein Dekubitalulcus grundsätzlich durch Prophylaxe vermieden werden kann. Dieselbe Patientengruppe, unter kontrollierten Umständen und mit Versorgung hydroaktiver Wundauflagen plus Kausaltherapie, kommt auf eine hohe mittlere Abheilungsrate von 63% (Rate=0,63). Dies spricht für die hydroaktiven Wundauflagen. Bei der Patientenselektion diabetischer Fuß ergab sich eine mittlere Abheilungsrate von 48% mit hydroaktiven Wundauflagen unter unkontrollierten Bedingungen und erfolgter Kausaltherapie. Zusammengefasst zeigt sich die Abheilungsrate bei Dekubituspatienten mit 43%, und bei Patienten mit diabetischem Fuß mit 40%. Also konnte nicht ganz die Hälfte der mit hydroaktiven Wundauflagen behandelten Patienten eine vollständige Abheilung erfahren. Betrachtet man den Aspekt Kausaltherapie im Vergleich zu keiner Kausaltherapie, bzw. nicht erwähnter Kausaltherapie, fällt auf, dass bei stattgefundenener Kausaltherapie die Abheilungsrate signifikant über derjenigen ohne begleitender Kausaltherapie war. Bezüglich des Effekts kontrollierter hydroaktiver gegen unkontrollierte hydroaktive Wundbehandlung

liegt die mittlere Abheilungsrate bei ersterer über der letztgenannten, aber immer noch über derjenigen der konventionellen Wundauflagen.

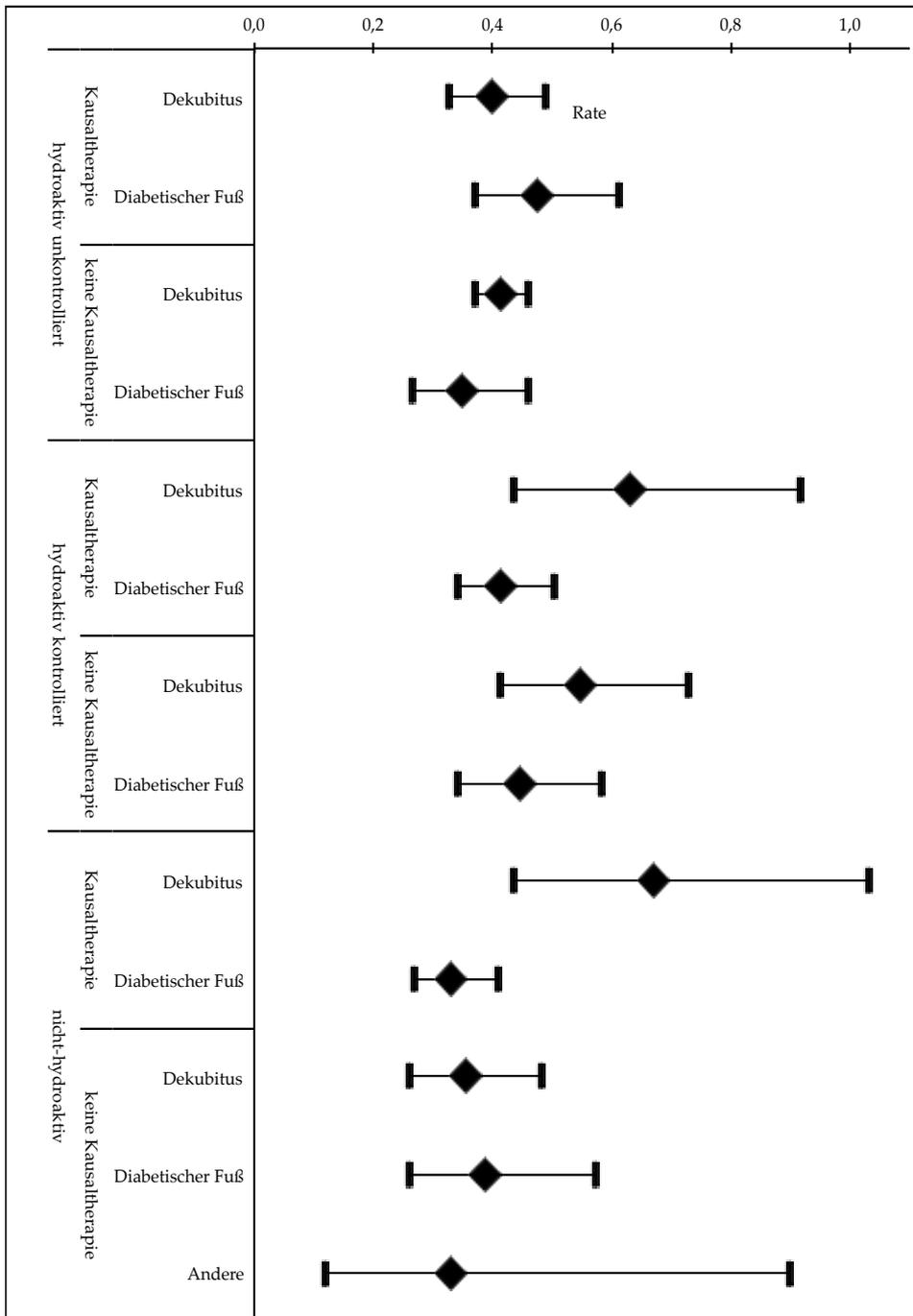


Abbildung 4.5-1 Forest plot der Abheilungsraten (k=66; n=4449)

4.7 Publikationsbias

Die verschiedenen Biasformen, welche in Kapitel 3.1.1.4 erläutert wurden, können in unterschiedlichem Umfang die Ergebnisse einer Meta-Analyse beeinflussen. Als Publikationsbias wird der Umstand bezeichnet, wenn Studien, die eine Hypothese stützen, eher publiziert werden als Studien, die dies nicht tun. Um das Vorhandensein einer Publikationsbias beurteilen zu können, wurden die Publikationen als Funnel-Plot dargestellt. In diesem Funnel-Plot (Abbildung 4.6-1) wurden sämtliche Studien der vorliegenden Untersuchung integriert. Dies bedeutet zu den insgesamt 24 Studien der Dekubitus- und Diabetischer-Fuß-Population werden noch weitere 37 Studien mit der Diagnose Ulcus cruris und 4 Studien mit Mischdiagnose ($k=65$) gezählt. Nach Heyer et al. 2012 zeigt sich im linken unteren Quadranten des Graphen eine Unterrepräsentation unterdurchschnittlich geringer Effekte mit mittelgroßem Standardfehler relativ zum rechten unteren Quadranten. „Dies deutet auf eine Tendenz zur selektiven Publikation (mittelgroßer) Studien mit positiven Effekten hin“ (Heyer, 2012). Ein Publikationsbias konnte somit bei den kontrollierten Studien nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist eine Tendenz zur selektiven Publikation der Studien mit positiven Effekten zu erkennen, welche bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden sollte.

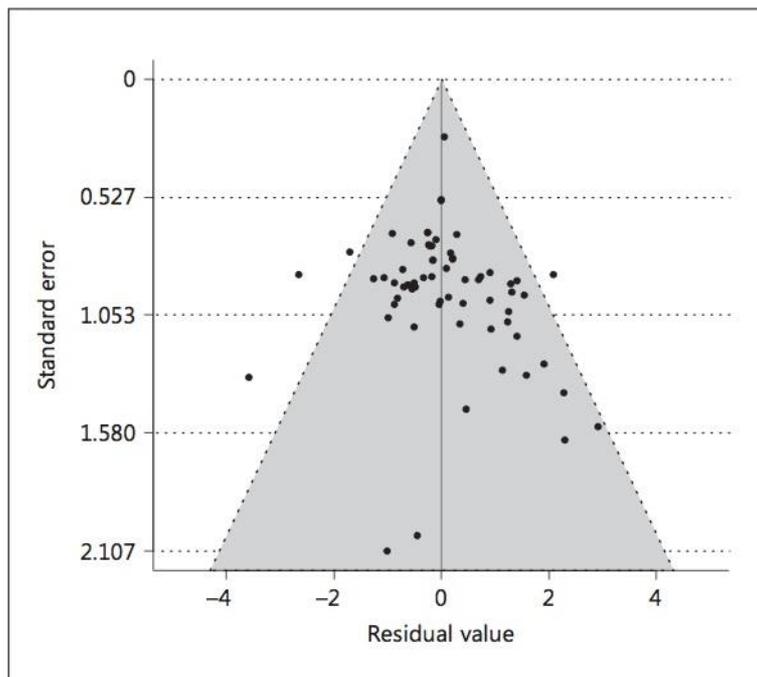


Abbildung 4.6-1: Funnel-Plot der logarithmierten Odds Ratios ($k=65$; $n= 5698$)

Abbildung 4.6-2 zeigt als Funnel-plot keine Asymmetrie zur Abschätzung der Existenz einer Publikationsverzerrung. Aus diesem Grund ist keine Publikationsverzerrung mit diesem Verfahren erkennbar (Heyer, 2012). K=287 stellen 170 Studien plus 117 Studienarme dar.

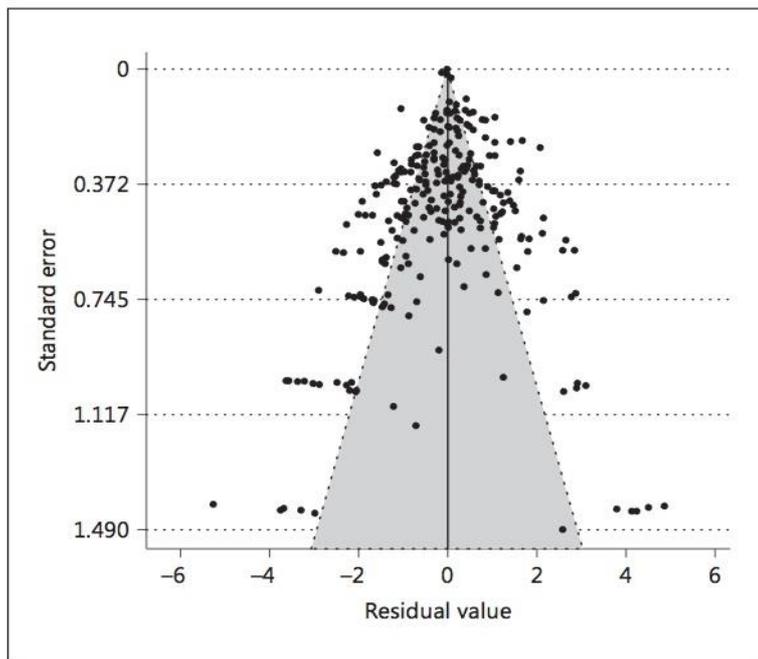


Abbildung 4.6-2: Funnel-Plot der Odds im Modell festliegende Effekte (k=287; n=22504)

Bezüglich der Mehrfachpublikationen wurde während der systematischen Literaturrecherche gründlich auf eine einmalige Integration jener Studien geachtet. Es wurden nur Studien mit zusätzlichem Informationsgehalt berücksichtigt (z.B. Folgestudien). Die Verzerrung durch eine Verdopplung ist in dieser Arbeit daher auszuschließen.

5 Diskussion

Die aufgestellte Arbeitshypothese kann, mit den hier anschließend erläuterten Einschränkungen, als verifiziert angenommen werden: Die Therapie von Dekubitus und diabetischem Fuß mit hydroaktiven Wundauflagen ist hinsichtlich Abheilungsrate („Complete Healing“) den konventionellen Wundauflagen überlegen. Die überlegene Wirksamkeit hydroaktiver Wundauflagen gegenüber konventionellen Wundauflagen ist durch die breite systematische Literaturrecherche und die resultierende Meta-Analyse belegt worden.

Dessen ungeachtet sind nach derzeitiger wissenschaftlichem Kenntnisstand die hydroaktiven Wundauflagen den konventionellen Wundauflagen nicht überlegen. Dies beruht unter anderem auf der veröffentlichten Meta-Analyse des BMJ (Palfreyman 2007) und weiteren internationalen Publikationen (Bergin und Wraight 2010, Dumville et al. 2011, Singh et al. 2004). Diese Arbeiten zeigen allerdings streitbare Unzulänglichkeiten in ihrer Methodik auf. Dies wurde von Heyer et al. 2012 gründlich recherchiert. Studien, die nicht den Grundsätzen heutiger randomisierter kontrollierter Studien (RCT's) entsprechen, wurden beispielsweise ausgeschlossen, obwohl diese klinisch relevante und valide Daten hervorgebracht haben (Bouza, Munoz und Maria 2005).

Die Bewertung, der für diese Dissertation aufgenommenen Studien bzw. der systematische Literaturrecherche mit anschließender Meta-Analyse, wie deren integrierter Informationen, war stark von der jeweiligen Publikationsqualität abhängig. Hierbei wurde ein weitergreifendes Spektrum an Studien integriert und dadurch valide Daten gesichert, welche oben erwähnte Publikationen bereits im Vorhinein ausschlossen. Beispielsweise wurden nicht randomisierte Interventionsstudien mit einer Kontrollgruppe und Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, wie Fallserien und Querschnittstudien eingeschlossen. Eine Selektion fand erst nach Auffinden der Publikationen statt. Im Gegensatz zu vorherigen Meta-Analysen und Publikationen, in denen eine vorherige Einschränkung und Selektion zu geringeren Datenbeständen führte. Die Qualität, die breite Recherche und die Stringenz sind also entscheidend für ein Ergebnis, welches die gesamte publizierte Evidenz darstellt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT's) haben, obwohl sie die höchste Evidenz reflektieren, keinen Wert, wenn gute versorgungsnaher Registerstudien zu RCT-gunsten ausgeschlossen werden. Die „reale Welt“ der Wundversorgung von Patienten mit chronischen Wunden wird meist nur durch versorgungsnaher Studien geschaffen, und dadurch die externe Evidenz abgebildet (Augustin et al., 2013). Die versorgungsnahen Studien integrieren Alltagsbedingungen. Bei der Deskription der Studien der kontrollierten nicht-randomisierten klinischen Studien (CCT) und randomisierten klinischen Studien (RCT) wurden 95,8% randomisierte kontrollierte Studien (RCT's) integriert. Nur eine Studie war eine kontrollierte Studie (CT) ohne Randomisierung. Bei den indirekten Vergleichen machten die randomisierten kontrollierten Studien (RCT's) 56,1% aus. Demzufolge sind fast die Hälfte der eingeschlossenen Studien mit validen Daten keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT's), sondern Studien, die nicht randomisiert und nach heutigen Maßstäben, kontrolliert wurden. Bei den kontrollierten randomisierten Studien kann ein Publikationsbias angenommen werden. Dies bedeutet, dass ein Publizieren von Studien mit positiven Ergebnissen bevorzugt und rascher durchgeführt wird. Bei unkontrollierten Studien ist eine Publikationsverzerrung zu vernachlässigen.

Eine Kausaltherapie ist essentiell für die Heilung von chronischen Wunden. In den Vergleichen der Publikationen brachte eine erfolgte Kausaltherapie stärkere Effektgrößen, als bei Studien, bei denen keine begleitende Kausaltherapie stattfand oder dies nicht erwähnt wurde. Im Vergleich zu keiner Kausaltherapie, bzw. nicht erwähnter Kausaltherapie, fällt auf, dass mit Kausaltherapie die Odds-Ratios bei Dekubitus geringer werden und beide statistisch nicht mehr signifikant sind! Die eingeleitete Kausaltherapie verminderte so die Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen, da die Behandlung der ursächlichen Erkrankung einen wesentlichen Teil zur Heilung beizutragen scheint. Dies könnte allerdings auch ursächlich mit einer geringeren Qualität der Studiendurchführung, bzw. –Dokumentation, zusammenhängen, da eine nicht angewandte und eine unerwähnte Kausaltherapie zusammengefasst werden musste.

Die Kenntnis der Ätiologie der jeweiligen Grunderkrankung und die interdisziplinäre Versorgung der Patienten sind wichtig für einen Behandlungserfolg. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit schließt nicht nur Ärzte der verschiedenen Fachrichtungen mit ein (z.B. Diabetologen, Dermatologen, Chirurgen), sondern fordert auch das Pflegepersonal (phasengerechte Wundauflage, Anlegen des Wundverbands, Position des Wundverbands etc.). Diese Komplexität darf bei der täglichen Pflege, aber auch bei der Bewertung und dem Anlegen von Studien, nicht außer Acht gelassen werden. Ein weiterer Punkt, der in Deutschland sicherlich vielen Pflegekräften nicht bewusst ist, ist der internationale Unterschied der Verantwortung und des Beitrags der Wundbehandlung unter Ärzten und Pflegefachkräften. In Deutschland wird die Behandlung einer chronischen Wunde von einem Arzt initiiert, er stellt die Diagnosen und ordnet die Behandlungsmaßnahmen an. In anderen Ländern fällen oft die Pflegefachkräfte die Entscheidung, welche Wundauflage verwendet werden soll. Dies hat auch wirtschaftliche Gründe. Diese Entwicklung ist allerdings auch in Deutschland erkennbar. Im Fokus sollte die Genesung des Patienten stehen (Brüggemann et al., 2009). Bezüglich der in Studien untersuchten Patienten mit chronischen Wunden sollte bedacht werden, dass Patienten, die sich an solchen Studien beteiligen, im Vorwege meist eine lange Leidensgeschichte mit ihrer chronischen Wunde und deren Behandlung, durchlebt haben. Dies lässt darauf schließen, dass die Patienten nicht in derselben Wundheilungsphase den Studien beitreten. Die Wundheilungsphase, beziehungsweise der Wundzustand, hat durchaus einen wesentlichen Anteil an der Wundheilung und somit an der Abheilungsrate.

Bei aller Diskussion und Wichtigkeit der Evidenz hydroaktiver Wundauflagen fallen Wundauflagen allgemein unter das Medizinproduktegesetz, also nicht unter die Arzneimittel! Ein Medizinprodukt benötigt für eine Zulassung „nur“ eine CE-Zertifizierung und damit keinen Nachweis für klinische Wirksamkeit und Sicherheit durch kontrollierte Studien. Sie müssen, anders als Arzneimittel, keinen Nutzen- bzw. Schadennachweis erbringen. Dieser Umstand sollte vom Gesetzgeber unbedingt überdacht werden. Es sind gleiche Standards notwendig. Dazu beitragen können Zusammenschlüsse verschiedener Organisationen. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch die zum Teil unverhältnismäßige und sehr unterschiedliche Preisgestaltung von hydroaktiven Wundauflagen zu erwähnen. „Hier ist bei vergleichbarem Nutzen der kostengünstigeren Variante der Vorzug zu geben“ (Brüggemann et al., 2009, Seite 10).

Mögliche Schwächen dieser Dissertation sind die prägnant aber marginalen Beschreibungen der statistischen Methoden der Meta-Analyse, die in deren Rahmen zum Tragen kommenden Modelle (Paneldatenmodell; fixed effects, Random-Effects-Modell, Sensitivitätsanalyse etc.) sowie der Diagnosen Dekubitus und diabetischen Fußsyndroms. Grund dafür ist die Gewichtung des Hintergrundes auf die Betrachtung der unterschiedlichen Wundauflagen und der aktuellen Evidenzproblematik. Die im Rahmen dieser Dissertation erwähnte S3-Leitlinie 091-001 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), „Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz“ gilt nur für Ulcus cruris und den diabetischen Fuß und daher nicht explizit für Dekubitus. Singh et al. 2006 inkludieren Ulcera verschiedener Genese, daher sind neben Dekubitus und diabetischem Ulcus auch noch andere Ulcera betrachtet worden. Die in der Metaanalyse des BMJ (Palfreyman 2007) veröffentlichten Daten exkludieren die Diagnose diabetischer Fuß. Dennoch sind einige extrahierbare Informationen in vielerlei Hinsicht, auch in den dargestellten Konsequenzen, bezüglich der generellen Wundversorgung chronischer Wunden, aus meiner Sicht ebenso auf den diabetischen Fußulcus anwendbar.

Bezüglich der systematischen Literaturrecherche ist ein Selektionsbias (Selektion bei der Studienauswahl), und Retrieval Bias (nicht optimierte Vergabe von Suchwörtern und technischen Fehlern der Datenbanken), nicht vollständig auszuschließen. Währenddessen ist ein Language-Bias weitgehend auszuschließen, da aufgrund des Einschlusses von Publikationen vieler verschiedener Sprachen und die Übersetzung der fremdsprachigen Studien durch fachkundige Personen diese Bias-Form gleichsam balanciert wurde. Um die Verzerrung durch Mehrfachpublikationen zu vermeiden, wurden die von uns eingeschlossenen Publikationen sehr sorgfältig auf ihren jeweiligen Informationsgehalt geprüft und diese Informationen extrahiert, sodass Doppelungen und Verzerrung weitgehend auszuschließen sind.

Im konkreten Einzelfall sind behandlungsrelevante Entscheidungen der Versorger immer individuell zu fällen, da sich aus der allgemeinen Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen dieser Untersuchung kaum konkrete Entscheidungshilfen ableiten lassen. Dies liegt in der nicht integrierten Information zu spezifischen Produkt- und Patientencharakteristika und den erfassten, jedoch noch nicht ausgewerteten, klinischen Merkmalen.

6 Zusammenfassung

Das Chancenverhältnis auf Heilung war bei hydroaktiven Wundauflagen unter Kausaltherapie der Diagnosegruppe diabetischer Fuß größer (OR=1,63) als ohne durchgeführte Kausaltherapie (OR=1,27). Dies zeigt eine Überlegenheit der Behandlung mit hydroaktiven Wundauflagen von 63%. Die Ergebnisse der Diagnose Dekubitus sind statistisch nicht signifikant einzuordnen, da die Odds-Ratios geringer werden (OR=2,75 ohne/keine Angabe zur Kausaltherapie versus OR=2,23 mit Kausaltherapie).

Die Abheilungsrate lag insgesamt bei 43% bei Dekubituspatienten und bei 40% bei Patienten mit diabetischem Fuß. Betrachtet man die Abheilungsraten der Effekte aus den kontrollierten Studien (RCTs, CCTs), sowie kontrollierten und unkontrollierten Beobachtungsstudien, wird ebenfalls die Bedeutung der Kausaltherapie deutlich. Die hydroaktiven Wundauflagen haben fast durchweg eine höhere Abheilungsrate bei beiden Diagnosen erreicht, unter kontrollierten Umständen sogar 63% bei Dekubituspatienten. Unter konventioneller Wundversorgung und Kausaltherapie liegt die mittlere Abheilungsrate mit 67% nur gering über derjenigen der hydroaktiven Wundversorgung. Hierbei ist allerdings eine breite Spanne des Konfidenzintervalls vorhanden. Bei Dekubituspatienten ist die Differenz mit 58 prozentiger Abheilungsrate unter hydroaktiven, kontrollierten Umständen deutlich über den 41% bei Dekubitus, wie auch bei diabetischem Fuß, unter hydroaktiven unkontrollierten Bedingungen.

Da die Vertrauensintervalle (KI-95), ausgenommen der erwähnten Studien bei Dekubitus, die 1.00 nicht einschließen, sind alle Effekte in diesem Modell signifikant. Somit sind hydroaktive Wundauflagen insgesamt und bei den genannten Diagnosen den konventionellen Wundauflagen bei der Heilung signifikant überlegen. Es liegt daher eine statistisch erwiesene Dominanz für die Diagnosegruppe unter Therapie mit hydroaktiven Wundauflagen vor. Damit werden die bisherigen Meta-Analysen und Publikationen widerlegt.

Die systematische Sammlung publizierter Daten zu einer Thematik, sowie die kritische Bewertung der einzelnen Arbeiten (critical appraisal, kritische Literaturbewertung) steht im Zentrum der evidenzbasierten Medizin (Augustin, Debus, 2009). Leider fehlen nach aktuellem Stand der Wissenschaft publizierte allgemeingültige, und vor allem standardisierte evidenzbasierte Behandlungsformen, die in der alltäglichen Praxis zu

stark unterschiedlichen Behandlungsstrategien der Therapeuten führen. Oft kulminiert dies in einem Polypragmatismus (Brüggemann et al., 2009). Aufgrund der chronischen Krankheitsverläufe der Patienten verursacht dies erhebliche Kosten und häufig nicht zufriedenstellende Behandlungsergebnisse. Nach einer Studie von Augustin aus dem Jahr 2004 wird mit circa 40% der Entscheidungen überwiegend auf dem Level der Expertenmeinung gearbeitet. Denn aufgrund der kaum vorhandenen Existenz qualitativ hoher Studien können wir nur zu einem geringen Teil auf Erkenntnisse aus hochwertigen Studien des Levels Ia zurückgreifen. Dies bedeutet allerdings nicht, dass nur die Verfahren mit hoher Evidenz „gut“ sind. (Augustin, Debus 2009).

Die gesamte publizierte Evidenz zur Effektivität hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventioneller Wundbehandlung konnte durch eine unselektierte Herangehensweise der systematischen Literaturanalyse und anschließender Meta-Analyse aufgezeigt werden.

Es zeigte sich eine Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen gegenüber konventionellen Wundauflagen, unabhängig zur stattgefundenen Kausaltherapie. Eine Tendenz der größeren Überlegenheit mit angegebener Kausaltherapie ist bei festzustellender Heterogenität allerdings zu erkennen. Diese Heterogenität unterstreicht, dass eine Kausaltherapie essentiell und für die Heilung der chronischen Wunde relevant ist. Die Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen wird gegenüber den konventionellen Wundauflagen bei Dekubitus vermindert.

Bezüglich eines denkbaren Publikationsbias deuten bei den kontrollierten Studien die Ergebnisse auf eine Tendenz zur selektiven Publikation der Studien mit positiven Effekten hin. Bei den unkontrollierten Studien konnte eine Publikationsverzerrung ausgeschlossen werden. Eine Publikationsverzerrung ist daher bei den kontrollierten Studien im Bereich des Möglichen (Heyer et al., Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu konventionellen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden, 2013).

7 Literaturverzeichnis

Alldinger I (2005) *Chirurgische Forschung*. M. G. Krukemeyer (Ed.). Thieme.

Antes G, Bassler D, Galandi D (1999) Systematische Übersichtsarbeiten: Ihre Rolle in einer Evidenz-basierten Gesundheitsversorgung. *Deutsches Ärzteblatt* 96, 437-440.

Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C (2014) Use of the Wound-QoL Instrument in Routine Practice: Feasibility, Validity and Development of an Implementation Tool. *Wound Medicine* 2014; 5:4-8.

Augustin M (2013) CLCI in Patients with Chronic Wounds, in: Kimball AB, Lindner MD, Itin P, Jemec G (Hrsgg.): *Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment*, 2013: 125-129.

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

Augustin M, Blome C, Zschocke I, Schaefer I, Koenig S, Rustenbach SJ, Herberger K (2012) Benefit Evaluation in the Therapy of Chronic Wounds from Patients' Perspective-Development and Validation of a New Method, *Wound Repair Regen* 2012; 20 (1): 8-14.

Augustin M, Debus E S (2009) *Moderne Wundversorgung - im Spannungsfeld zwischen Qualitätsanspruch, Zuständigkeiten und Sparzwang*. mhp. ISBN: 9783886810987

Augustin M, Amon U, Braathen L, Bullinger M, Gieler U, Klein S A W, Schultz-Amlung W (2004). Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2: 802–806.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2014) *Anforderungen der Hygiene bei chronischen und sekundär heilenden Wunden. S1-Leitlinie 029/042*. Osnabrück

[Online im Internet] URL:

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-042I_S1_Chronische_Wunden_Hygieneanforderungen_2014-01.pdf

[Stand: 12.04.2014, 22:15]

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) *Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz. S3-Leitlinie 091-001*. Gießen

[Online im Internet] URL:

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokaltherapie_chronischer_Wunden_2012-06.pdf

[Stand: 10.06.2013, 10:15]

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

Bender R, Lange S (2007) Was ist ein Konfidenzintervall. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, e17-e18.

Bergin S, Wraight P (2010) Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers (Review). *The Cochrane Collaboration*.

Bortz J, Döring N (2006) *Forschungsmethoden und evaluation: für human-und sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag.

Bouza C, Muñoz A, Amate, J M (2005) Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: a systematic review. *Wound repair and regeneration*, 13(3), 218-229.

Brüggemann J, Döring A, Hüttemann M, Kamps N, Stockheim M, Wegmann M (2009) *Bewertung von Wundaufgaben*. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS), Essen.

Brecht J G, Jenke A, Köhler M E, Harder S, Thürmann P, Rietbrock N, für den Arbeitskreis Pharmakoökonomie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie eV (1995) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie zur Durchführung und Bewertung pharmakoökonomischer Studien. *Med Klin*, 90, 541-546.

Brocatti L K (2009) *Versorgungsqualität bei chronischen Wunden: Gesundheitsökonomische Bewertung der Behandlung des Ulcus cruris in Hamburg*. Medizinische Dissertation, Universität Hamburg.

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

Berlin

[Online im Internet] URL:

<http://www.pqsozial.de/webcms/files/wundversorgungsbroschuere0911download.pdf>.

[Stand: 12.04.2013, 21:05]

Cochrane A L (1972) Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. *London: Nuffield Provincial Hospitals Trust*.

Danzer S (2009). Chronische Wunden: Beurteilung und Behandlung. *W. Kohlhammer Verlag*.

Das Deutsche Cochrane Zentrum (2014) *Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme)*. Freiburg

[Online im Internet] URL: <http://www.cochrane.de/evidenz-empfehlung>. 2014.

[Stand: 12.09.2014, 23:05]

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierter Medizin e.V. (2013) *Definitionen und Grundbegriffe*. Berlin

[Online im Internet] URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/definitionen>

[Stand: 12.09.2013, 20:00]

Dissemond J (2012) Blickdiagnose chronischer Wunden, 2. Aufl. *Viavital, Köln*.

- Drummond M, Jönsson B, Rutten F, Stargardt, T (2011) Reimbursement of pharmaceuticals: reference pricing versus health technology assessment. *The European Journal of Health Economics*, 12(3), 263-271.
- du Prel J B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M (2010) Konfidenzintervall oder p-Wert?— Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 65(11), 680.
- Dumville J C, O'Meara S, Deshpande S, Speak K (2011) Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 7.
- Egger M, Smith G D, Altman D (Eds.) (2008) *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. John Wiley & Sons.
- Füsgen I, Füsgen I (1996) *Chronische Wunden*. Quintessenz.
- Goossens A, Cleenewerck M B (2010) *New wound dressings: classification, tolerance*. *European Journal of Dermatology*, 20(1), 24-26.
- Hatz R A (1993) *Wundheilung und Wundmanagement: ein Leitfaden für die Praxis*. Springer.
- Heyer K, Augustin M (2014) Therapie chronischer Wunden – Schwerpunkt Ulcus cruris, in: Sauer K, Rothgang H, Glaeske G: *Barmer GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2014 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 28)*. 85-106
- Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Rustenbach S J. (2013) Überlegenheit hydroaktiver Wundauflagen im Vergleich zu passiven Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden [Superiority of advanced compared to conventional wound dressings in the treatment of chronic wounds]. *Wund Management 2013*; 6: 332-337.
- Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach S J (2013) Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. *Dermatology*, 226(2), 172-184.

Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach S J (2012) Abschlussbericht Metaanalyse zur Wirksamkeit moderner Wundauflagen. *Internes Dokument*

Higgins J P T, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [aktualisiert September 2011]*.

[Online im Internet] URL: <http://www.cochrane.org/handbook>

[Stand: 20.02.2012, 22:20]

Hornstein O P, Gruschwitz M S (2002) *Hautkrankheiten und Hautpflege im Alter*. Wiss. Verlag-Ges.

Hoppe J D, Köhler A, Ollenschläger G, Encke A, Kopp I, Selbmann H K (2007) Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen (Klinisch relevante Auszüge aus der Leitlinie). *Dtsch Arztebl*, 104(4).

IGAP, *Institut für Innovationen im Gesundheitswesen und angewandte Pflegeforschung e.V., 2012*

[Online im Internet] URL: <http://www.dekubitus.de/dekubitus-entstehung.htm>

[Stand: 12.09.2012, 20:00]

International Consensus Working Group. International consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. 2003.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2004) *Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden*. ISSN 1864-2500

Janssen H (2011) Kosten-Nutzen-Bewertung in der Versorgung chronischer Wunden Clusteranalyse nach Dauer der Behandlung und Kostentypologie Institut für Gesundheits-und Pflegeökonomie (IGP). *Hochschule Bremen, Wund Management*, 1.

Just H M, Höpken M E, Kappstein I, Runoth E, Daniels-Haardt I, Kramer A (2005) Infektionsprävention in Heimen-Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*, 48.

Kori-Lindner C (2007) *Bias in klinischen Studien und Publikationen*. München.
[Online im Internet] URL: http://www.di-em.de/data/EG_Glossar_200510.pdf
[Stand: 27.10.2012, 16:25]

Kunz R, Burnand B, Schünemann H J (2008) Das GRADE-System. Ein internationaler Ansatz zur Vereinheitlichung der Graduierung von Evidenz und Empfehlungen in Leitlinien. *Internist*, 49, 673-680.

Läzer K L, Sonntag M, Drazek R, Jaeschke R-I, Hogreve C (2010) *Einführung in die systematische Literaturrecherche mit den Datenbanken „PsycINFO“, „Pubmed“ und „PEP – Psychoanalytic Electronic Publishing“ sowie in das Literaturverwaltungsprogramm „Citavi“*. Kassel
[Online im Internet] URL:
http://www.uni-kassel.de/fb01/uploads/media/Tutorial_Literaturrecherche_30.4.2010_01.pdf
[Stand: 27.01.2014, 22:25]

Lawrence W T (1992) *Clinical management of nonhealing wound*. In: *Wound healing-biochemical and clinical aspects*. Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds). Philadelphia: Saunders.

Leffmann C (2002) *Dekubitus*. Berlin: Robert Koch-Inst.

Lippert H (2012) *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung*. Georg Thieme Verlag.

McAuley L, Ramsay C (2002) *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group Data Collection Checklist*. Ottawa, Ontario, Canada
[Online im Internet] URL:
<http://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/datacollectionchecklist.pdf>. [Stand: 08.05.2013, 15:10]

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

Morbach S , Müller E , Reike H , Risse A, Rümenapf G, Spraul M (2008) Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG – Diabetisches Fußsyndrom, Update 2008. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie*.

Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M (2011) Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6(2), 150.

Nationale S-3-Versorgungsleitlinie (2010). Typ-2-Diabetes Präventions-und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Version 2.8. AWMF-Register: nvl/001c

Nord D (2006) Kosteneffektivität in der Wundbehandlung. *Zentralblatt für Chirurgie*, 131(S 1), 185-188.

Norris SL, Atkins D (2005) 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

Palfreyman S, Nelson E A, Michaels J A (2007) Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 335(7613), 244.

Protz K (2011) *Moderne Wundversorgung: Praxiswissen, Standards und Dokumentation*. Elsevier, Urban&FischerVerlag.

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

Rüttermann M, Maier-Hasselmann A, Nink-Grebe B, Burckhardt M (2013) Clinical Practice Guideline: Local treatment of chronic wounds in patients with peripheral vascular disease, chronic venous insufficiency and diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(3): 25–31.

Rustenbach S J (2003) *Metaanalyse: Eine anwendungsorientierte Einführung*. Bern: Hans Huber.

Sauerland S (2003) *Meta-Analyse und Cochrane-Collaboration. Vortrag beim 4. Symposium Health Technology Assessment Bewertung medizinischer Verfahren.*

Krefeld

[Online im Internet] URL: <http://www.egms.de/de/meetings/hta2003/03hta13.shtml>

[Stand: 27.01.2014, 21:20]

Schmidt, S. (2012). *Expertenstandards in der Pflege-eine Gebrauchsanleitung.* Springer-Verlag.

Schulenburg J v d (2007) *Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation: Dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens.*

Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement : Klinik und Praxis, Wirtschaft und Politik.

Shakespeare T P, Gebiski V J, Veness M J, Simes J (2001) Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and riskbenefit contours. *Lancet*, 2001 Apr 28;357(9265):1349-53.

Singh A, Halder S, Chumber S, Misra M C, Sharma L K, Srivastava A, Menon G R (2004) Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. *Asian Journal of Surgery*, 27(4), 326-332.

Spraul M (1999) *Internationaler Konsensus über den Diabetischen Fuß/Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß.* Verlag Kirchheim, Main.

Stoffels-Weindorf, M., von der Stück, H., Klode, J., & Dissemond, J. (2013). *Versorgungswege von Patienten mit chronischen Wunden in Deutschland.* *Phlebologie*, 42(4), 183-188.

Szeimies R M, Hauschild A, Garbe C (2009) *Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie.* Georg Thieme Verlag.

The UK Cochrane Centre (2007) *The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter Volume 11 June 2007*, United Kingdom.

[Online im Internet] URL:

<http://www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/Newsletters/MethodsGroupsJune2007.pdf>

[Stand: 28.05.2013, 15:20]

Turner TD (1979) A look at wound dressings *Health and Social Service Journal (0300-8347(Print))*:529-31.

Winter G D (1995) Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. 1962. *Journal of wound care*, 4(8), 366.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Matthias Augustin für die Vergabe des Themas, seine gute Betreuung durch seine eigene Person und die freundliche Betreuung von Frau Kristina Heyer. Frau PD Dr. Herberger möchte ich für die wertvollen Anregungen der Korrekturphase danken. Herrn Dr. Stephan Rustenbach und Kristina Heyer danke ich für die umfangreiche statistische Auswertung und Zusammenarbeit. Explizit sei ein großes Lob für die sehr anregenden und motivierenden Kolloquien ausgesprochen. Ein besonderer Dank geht an meine „Doktorschwester“ Kristina Grossner für die fruchtbare und sehr angenehme gegenseitige Motivation während und nach der systematischen Literaturrecherche. Danken möchte ich ebenso Dr. Julia R. Kotzebue, Wolfgang Thomas, Angelika und Roland McKay für die Korrekturlesung. Für die große Stütze und Kraftquelle in der Zeit des Studiums, der Assistenzzeit und immer noch jeden Tag danke ich meinem Mann Maximiliano Reyes-Zapata.

Hamburg, im Juli 2015

Mareen Bialy

9 Anhang

9.1 Übersetzung der Zielparameter ins Englische

9.2 Suchalgorithmus: Suchstrategien der verschiedenen Datenbanken

9.3 In die Analyse eingeschlossene Studien

9.1 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 (Lipidokolloidmatrix) (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

<i>Diagnose</i>	<i>Diagnosis</i>
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

<i>Studiendesign</i>	<i>study design</i>
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

9.2 Suchalgorithmus: Suchstrategien der verschiedenen Datenbanken

9.2.1 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

9.2.2 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"

9.2.3 Suchstrategie zur Recherche in OVID-SP (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

9.2.4 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")

9.2.5 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

9.2.6 Suchstrategie zur Recherche in Google

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

9.2.7 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.

9.2.8 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

9.3 In die Analyse aufgenommene Studien (k=24)

Autor	Titel	Journal
Abbruzzese L	Effectiveness And Safety Of A Novel Gel Dressing In The Management Of Neuropathic Leg Ulcers In Diabetic Patients: A Prospective Double-Blind Randomized Trial	Int J Low Extrem Wounds. 2009 Sep;8(3):134-40.
Aguilo Sanchez S	Traditional Dressings Or Cures In A Moist Environment? (Spanish)	Revista Rol de Enfermeria,24,pp.50-54.
Alm A	Care Of Pressure Sores: A Controlled Study Of The Use Of A Hydrocolloid Dressing Compared With Wet Saline Gauze Compresses	Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;149:1-10.
Donaghue V. M.	Evaluation Of A Collagen-Alginate Topical Wound Dressing In The Management Of Diabetic Foot Ulcers	Adv Wound Care, 1998, 11 : 114-9
Gorse GJ	Improved Pressure Sore Healing With Hydrocolloid Dressings	Arch Dermatol. 1987 Jun;123(6):766-71.
Hollisaz MT	A Randomized Clinical Trial Comparing Hydrocolloid, Phenytoin And Simple Dressings For The Treatment Of Pressure Ulcers Isrctn33429693	BMC Dermatol. 2004 Dec 15;4(1):18.
Jeffcoate WJ	Randomised Controlled Trial Of The Use Of Three Dressing Preparations In The Management Of Chronic Ulceration Of The Foot In Diabetes	Health Technol Assess. 2009 Nov;13(54):1-86, iii-iv.
Jeffrey L. Jensen	Diabetic Foot Ulcerations: A Controlled, Randomized Comparison Of Two Moist Wound Healing Protocols: Carrasyn(R) Hydrogel Wound Dressing And Wet-To-Moist Saline Gauze	Advances in Wound Care: November/December 1998;11(7):1-4
Kim YC	Efficacy Of Hydrocolloid Occlusive Dressing Technique In Decubitus Ulcer Treatment: A Comparative Study	Yonsei Med J. 1996 Jun;37(3):181-5.
Kraft MR,	A Comparison Of Epi-Lock And Saline Dressings In The Treatment Of Pressure Ulcers	Decubitus. 1993 Nov;6(6):42-4, 46, 48.
Lipkin S;	Effectiveness Of Bilayered Cellular Matrix In Healing Of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: Results Of A Multicenter Pilot Trial.	Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice, 2003 Jul; 15(7): 230-6
Moberg S	A Randomized Trial Of Cadexomer Iodine In Decubitus Ulcers	J Am Geriatr Soc,31,pp.462-5.
Payne WG	A Prospective, Randomized Clinical Trial To Assess The Cost-Effectiveness Of A Modern Foam Dressing Versus A Traditional Saline Gauze Dressing In The Treatment Of Stage II Pressure Ulcers	Ostomy Wound Manage. 2009 Feb;55(2):50-5.
Sebern MD.	Pressure Ulcer Management In Home Health Care: Efficacy And Cost Effectiveness Of Moisture Vapor Permeable Dressing	Arch Phys Med Rehabil. 1986 Oct;67(10):726-9.

Smietanka MA	A Trial Of A Transparent Adhesive Dressing ("Op Site") In The Treatment Of Decubitus Ulcer	Aust Nurses J. 1981 Mar;10(8):40-2.
Thomas DR	Acemannan Hydrogel Dressing Versus Saline Dressing For Pressure Ulcers. A Randomized, Controlled Trial	Adv Wound Care. 1998 Oct;11(6):273-6.
Tsvetalina Tankova,	Zinc Hyaluronate In The Treatment Of Diabetic Foot Ulcers: A Controlled Randomized Open-Label Study	Diabetologia Croatica 30-3, 2001
Tze-Wen Lee	Efficacy Of Hydrocolloid Occlusive Dressing In The Management Of Pressure Ulcers	J Med Sci 18(4):215-221, 1998
Veves A	A Randomized, Controlled Trial Of Promogran (A Collagen/Oxidized Regenerated Cellulose Dressing) Vs Standard Treatment In The Management Of Diabetic Foot Ulcers	Arch Surg. 2002 Jul;137(7):822-7.
Xakellis GC	Hydrocolloid Versus Saline-Gauze Dressings In Treating Pressure Ulcers: A Cost-Effectiveness Analysis	Arch Phys Med Rehabil. 1992 May;73(5):463-9.

10 Eidesstattliche Erklärung

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: